Артериальная гипертония на фоне терапии онкологических заболеваний ингибиторами ангиогенеза: серьезное препятствие или управляемая реакция?

Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: *Елена Курбановна Шаварова alisheva@rambler.ru*

Ингибиторы ангиогенеза относятся к препаратам, для которых артериальная гипертония (АГ) является класс-эффектом, возникающим с частотой до 73 % у пролеченных больных. Блокада фактора роста эндотелия сосудов или его рецепторов сопровождается угнетением синтеза оксида азота, что считается основным патогенетическим механизмом развития АГ. Терапия ингибиторами ангиогенеза будет максимально безопасной, если пациент до начала лечения пройдет обследование в минимальном объеме, позволяющее выявить высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск. Оценка риска нужна не для отказа от эффективной терапии ингибиторами ангиогенеза, а для обеспечения системного подхода к уменьшению вероятности развития кардиотоксических реакций. АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом артериального давления после 1-го введения таргетного препарата. Показатели систолического артериального давления на начальном этапе лечения, как правило, варьируют от отсутствия повышения до удвоения. Обычно ятрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения противоопухолевой терапии. Своевременно подобранное антигипертензивное лечение позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значимо повышает выживаемость пациентов.

Ключевые слова: *ингибиторы ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов, артериальная гипертония, кардиотоксичность*

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-70-80

Arterial hypertension during therapy of oncological diseases with angiogenesis inhibitors: serious impediment or controlled reaction?

Kobalava Zh.D., Shavarova E.K.

RUDN University; 6 Miklikho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Vascular endothelial growth factor signaling pathway (VSP) inhibitors are drugs for which arterial hypertension (AH) is a class effect, occurring with a frequency of up to 73 % of treated patients. Blockade of vascular endothelial growth factor or its receptor is accompanied by inhibition of the synthesis of nitric oxide, which is considered a major pathogenic mechanism for the development of AH. VSP-inhibitors therapy will be as safe as possible, if the patient prior to treatment will take a minimum assessment, allowing to identify the category of patients with high/very high cardiovascular risk. Risk evaluation is necessary not to abandon an effective therapy of VSP-inhibitors, and to provide a systematic approach to reduce the likelihood of potential cardiovascular toxicity. Blood pressure during VSP-inhibitors therapy is characterized by a rapid rise after the first dose of target therapy, as a rule, in the first cycle of treatment, ranging from no increase to double the systolic blood pressure. Usually iatrogenic AH spontaneously resolves after stopping chemotherapy. Timely prescribed antihypertensive therapy help to avoids dose reduction or interruption of the course of VSP-inhibitors, which significantly improves the survival of patients.

Key words: *vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors, arterial hypertension, cardiotoxicity, vascular endothelial growth factor*

Несомненная польза противоопухолевой терапии сопряжена с увеличением распространенности сердечно-сосудистых побочных эффектов [1]. Спектр сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой лекарственной терапии и радиотерапии широк и включает кардиомиопатию, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, тромбоэмболические осложнения, ишемию миокарда, артериальную гипертонию (АГ), аритмии, заболевания периферических артерий, патологию клапанов сердца, инсульт, перикардит, легочную гипертонию, сердечную смерть [2]. В последнее десятилетие для ограничения роста широкого спектра солидных опухолей стали применять ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), к которым относятся ингибиторы тирозинкиназ и моноклональные антитела. До их появления в онкологической практике АГ являлась редким побочным эффектом противоопухолевой терапии (табл. 1). Распространенность данной кардиотоксической реакции на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза колеблется от 11 до 73 % и является класс-эффектом, при этом степень повышения ар-

териального давления (АД) зависит от типа молекулы, дозы, длительности противоопухолевого лечения ингибиторами VEGF, локализации опухоли, а также возраста пациента и наличия сердечно-сосудистых факторов риска до начала терапии [2–4]. АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза характеризуется быстрым подъемом АД после первого введения таргетного препарата, как правило, в первом цикле лечения, хотя может развиться и к концу первого года лечения, варьирует от отсутствия повышения до удвоения систолического АД. Обычно ятрогенная АГ спонтанно разрешается после прекращения противоопухолевой терапии. Своевременно подобранная антигипертензивная терапия позволяет избежать снижения дозы или прерывания курса ингибиторов ангиогенеза, что значимо повышает выживаемость пациентов.

Таблица 1. *Противоопухолевые препараты, способствующие повышению артериального давления (адаптировано из [2–4])*

Table 1. *Antitumor drugs promoting increased arterial pressure (adapted from [2–4])*

Фармакологическая группа Pharmacological group	Препарат Drug
Антиметаболиты – пуриновые аналоги Antimetabolites: purine analogues	Клофарабин Clofarabine
Алкалоиды барвинка Vinca alkaloid	Винбластин, винкристин Vinblastine, vincristine
Таксаны Taxanes	Паклитаксел, доцетаксел Paklitaxel, docetaxel
Ингибиторы тирозинкиназ Tyrosine-kinase inhibitors	Дазатиниб, иматиниб, лапатиниб, ленватиниб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб Dasatinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib
Моноклональные антитела Monoclonal antibodies	Бевацизумаб Bevacizumab
Преднизолон Prednisolone	
Антиандрогены Antiandrogens	Абиратерона ацетат Abiraterone acetate

Целью данной публикации является освещение проблемы своевременной диагностики АГ и корректной оценки сердечно-сосудистого риска как при планировании, так и на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, особенностей коррекции АГ у пациентов, получающих таргетную терапию.

Патофизиология артериальной гипертонии на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Механизмы повышения АД на фоне терапии ингибиторами VEGF или его рецепторов активно изучаются, но многое остается неясным. Ангиогенез – неотъемлемая составляющая процесса роста и метастазирования солидных опухолей [5]. К VEGF-ингибиторам, мишенью которых является угнетение формирования новых кровеносных сосудов, относятся моноклональные антитела против VEGF (бевацизумаб) и ингибиторы рецепторов VEGF (ленватиниб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и др.), последние частично селективны и активны также против других тирозинкиназных рецепторов (например, рецепторов тромбоцитарного фактора роста) [6]. Семейство VEGF включает четыре белка: VEGF-A, -B, -C, -D. Ангиогенез в солидных опухолях стимулирует VEGF-A. Эндотелиальные клетки, подоциты, фибробласты, макрофаги, нейроны и некоторые опухолевые клетки экспрессируют VEGF. Существуют 3 типа рецепторов VEGF: тип 1, 2, 3. За ангиогенный эффект отвечает VEGF-рецептор 2-го типа мембраны эндотелиальных клеток. Активация VEGF-рецептора 2-го типа при воздействии VEGF стимулирует NO-синтетазу и последующую продукцию оксида азота (NO), что приводит к увеличению проницаемости сосудов, вазодилатации, а также способствует поддержанию гомеостаза натрия в почках [6–8]. Таким образом, ингибиторы рецепторов VEGF угнетают синтез NO, что считается основным механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза.

В качестве возможных дополнительных факторов, отвечающих за повышение АД на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, рассматриваются уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости, эндотелиальная дисфункция [9–11]. В частности, J. Mourad и соавт. провели измерение плотности капилляров кожи пальцев с использованием видеомикроскопии *in vivo* и продемонстрировали, что на фоне 6-месячной терапии бевацизумабом она достоверно снижается и сопровождается повышением как систолического (с 129 ± 13 до 145 ± 17 мм рт. ст.), так и диастолического (с 75 ± 7 до 82 ± 7 мм рт. ст.) АД ($p < 0{,}0001$). Авторы делают вывод, что запустеванию капилляров на уровне микроциркуляторного русла способствует апоптоз эндотелиальных клеток. Снижение доступности NO усугубляет этот процесс.

В исследовании M. Veronese и соавт. отмечено значительное повышение артериальной ригидности, оцененной с помощью измерения аортальной скорости распространения пульсовой волны и центрального индекса аугментации, на фоне терапии сорафенибом при отсутствии изменения уровней катехоламинов, ренина, альдостерона, эндотелина-1 сыворотки [12]. Требуется дальнейшее изучение роли ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем

в патогенезе АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза, а также различий свойств препаратов этой группы, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы. Так, в исследовании M. Kappers и соавт. терапия сунитинибом сопровождается достоверным повышением уровня эндотелина-1 [13].

Артериальная гипертония как суррогатный маркер активности ингибиторов ангиогенеза

В целом ряде исследований по применению таргетной терапии для лечения солидных опухолей различной локализации выявлена взаимосвязь более высокой выживаемости пациентов с развитием у них АГ в процессе лечения ингибиторами ангиогенеза (табл. 2), что позволило O. Mir и соавт. высказать предположение о том, что АГ может рассматриваться в качестве суррогатного маркера эффективности терапии [14].

Высказано предположение, что титрация дозы таргетного препарата может основываться на уровне диастолического АД и должна проводиться до тех пор, пока этот показатель не превысит 90 мм рт. ст., а отсутствие его повышения может служить предиктором неэффективности терапии.

Между тем существует ряд методических проблем интерпретации данных о распространенности и степени выраженности такой кардиотоксической реакции, как АГ, полученной в онкологических исследованиях. Во-первых, в кардиологии и онкологии используются различные подходы к классификации АГ (табл. 3). Различия этих подходов до пересмотра CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) в 2010 г. были существенными. Во-первых, если АД на фоне терапии повышалось с 135/85 до 145/100 мм рт. ст., это соответствовало нулевой токсичности и не фиксировалось в документации в качестве такой побочной реакции, как АГ, а назначение хотя бы 1 антигипертензивного препарата рассматривалось в качестве АГ III степени.

Во-вторых, в онкологических клинических исследованиях АД, как правило, измеряется 1 раз в месяц. Подобное редкое измерение АД существенно снижает выявляемость АГ. Добавление самоконтроля АД в домашних условиях у пациентов с карциномой почки, получавших сунитиниб, в исследовании M. Azizi и соавт. показало, что раннее и прогрессивное повышение АД может наблюдаться у 100 % больных [15].

В-третьих, АГ должна рассматриваться как числовая, а не качественная характеристика. При планировании исследований с ингибиторами ангиогенеза следует принимать во внимание не только наличие факта повышения АД, как это делалось ранее, но и степень этого повышения. Анализ взаимосвязи АГ и эффективности терапии должен проводиться отдельно для разных нозологий, поскольку существуют особенности патогенеза АГ, например, при раке почки, щитовидной железы, надпочечников.

Стратификация сердечно-сосудистого риска у онкологических больных и особенности контроля артериального давления на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Успехи в лечении онкологических пациентов, достигнутые за последние десятилетия, нередко позволяют переводить заболевание в хроническую стадию на фоне длительной поддерживающей противоопухолевой терапии. В такой ситуации прогноз пациента определяется уже не только основным, но и сопутствующими заболеваниями, а также тяжестью побочных эффектов противоопухолевой терапии [16]. Анализ данных госпитального регистра больных раком предстательной железы, легких (не мелкоклеточным), молочной железы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, органов головы и шеи (n = 19 268) показал, что риск смерти после стандартизации по стадии рака, возрасту, полу и расе в 2,6 раза повышается при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний [16].

АГ остается одним из основных модифицируемых факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а достижение адекватного контроля АД сохраняет позиции непременного условия уменьшения риска сердечно-сосудистых событий. Существует заблуждение, что среди лиц с онкологическими заболеваниями распространенность АГ ниже, чем в общей популяции. Между тем отличия незначительны. Так, в двух проспективных исследованиях ранее леченных больных с высокими стадиями солидного рака анализ частоты АГ до начала терапии ингибиторами ангиогенеза продемонстрировал, что она составляет 28–29 % (средний возраст – 56 и 59 лет соответственно) [17, 18]. В связи с этим регламенты по тактике ведения онкологических пациентов с АГ вслед за международными рекомендациями по лечению АГ подчеркивают важность стратификации сердечно-сосудистого риска каждого больного с онкологической патологией [19]. Для этого до начала противоопухолевой терапии необходимо выполнить диагностический минимум обследований и оценить сердечно-сосудистый риск, учитывая исходный уровень АД, а также наличие сердечно-сосудистых факторов риска, поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний [20, 21].

При проведении регистрационных исследований бевацизумаба, сорафениба, сунитиниба наличие клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистых событий в течение последних 6–12 мес являлось критерием исключения, и в инструкциях по применению ингибиторов VEGF указано, что у пациентов высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска они должны вводиться под внимательным мониторированием побочных реакций для поддержания оптимального соотношения пользы и риска назначаемой противоопухолевой терапии. Лечение ингибиторами ангиогенеза повышает риск

Таблица 2. *АГ как суррогатный маркер активности ингибиторов ангиогенеза (адаптировано из [14])*

Table 2. *AH as a surrogate marker for angiogenesis inhibitors (adapted from [14])*

Автор, год Author, year	Нозология Nosology	Вид лечения Type of treatment	Частота развития АГ и результат лечения Rate of AH and treatment result
M. Scartozzi, 2009	Колоректальный рак (n = 39) Colorectal cancer (n = 39)	5-фторурацил, иринотекан + бевацизумаб (5 мг/кг) 5-fluorouracil, irinotecan + bevacizumab (5 mg/kg)	У 20 % – АГ II–III степени, ответ на терапию у 75 % при АГ II–III степени против 32 % у лиц без АГ (p = 0,04) In 20 % grade II–III AH, therapy response in 75 % of patients with AH vs. 32 % in patients without AH (p = 0.04)
O. Rixe, 2007	Метастатический рак почки (n = 40) Metastatic kidney cancer (n = 40)	Сунитиниб Sunitinib	У 22,5 % – АГ III степени, ответ на терапию в 5,7 раза чаще (p = 0,03) In 22.5 % grade III AH, therapy response was 5.7 times more frequent (p = 0.03)
J.P. Spano и соавт., 2008 Spano et al., 2008	Карцинома поджелудочной железы (n = 69) Pancreatic cancer (n = 69)	Гемцитабин + акситиниб Gemcitabine + axitinib	У 22 % – АГ, у 6 % – АГ III степени, выживаемость среди лиц с ДАД ≥90 мм рт. ст.: 13 мес против 5,6 мес In 22 % AH, in 6 % grade III AH; survival among patients with DAP ≥90 mm/Hg: 13.0 months vs. 5.6 months
G. Friberg и соавт., 2005	Карцинома поджелудочной железы (n = 52) Pancreatic cancer (n = 52)	Гемцитабин + бевацизумаб (10 мг/кг) Gemcitabine + bevacizumab (10 mg/kg)	У 19 % – АГ III степени, выживаемость среди лиц с АГ, развившейся в первые 56 дней лечения: 13,7 мес против 8,7 мес (p = 0,007) In 19 % grade III AH; survival among patients with AH developed in the first 56 days of treatment: 13.7 months vs. 8.7 months (p = 0.007)
B.I. Rini и соавт., 2008	Меланома (n = 32) Melanoma (n = 32)	Акситиниб Axitinib	Выживаемость при ДАД ≥90 мм рт. ст.: 13 мес против 6,4 мес Survival in patients with DAP ≥90 mm/Hg: 13.0 months vs. 6.4 months
B.I. Rini и соавт., 2008	Рак легкого, кроме мелкоклеточного (n = 32) Lung cancer, except small cell carcinoma (n = 32)	Акситиниб Axitinib	Выживаемость при ДАД ≥90 мм рт. ст.: 15,8 мес против 11,6 мес Survival in patients with DAP ≥90 mm/Hg: 15.8 months vs. 11.6 months
B.I. Rini и соавт., 2008	Рак щитовидной железы (n = 60) Thyroid cancer (n = 60)	Аситиниб Axitinib	Выживаемость при ДАД ≥90 мм рт. ст.: не достигнута против 21,6 мес Survival in patients with DAP ≥90 mm/Hg: wasn't reached vs. 21.6 months
B.P. Schneider и соавт., 2008	Рак молочной железы (n = 345) Breast cancer (n = 345)	Паклитаксел + бевацизумаб (10 мг/кг) Paklitaxel + bevacizumab (10 mg/kg)	Выживаемость с АГ: III–IV степени: 38,7 мес против 25,3 мес (p = 0,02) Survival with grade III–IV AH: 38.7 months vs. 25.3 months (p = 0.02)
J.P. Lori и соавт., 2014	Рак щитовидной железы, резистентный к терапии йодом-131 Radioactive iodine-refractory thyroid cancer	Ленватиниб Lenvatinib	Выживаемость без прогрессирования среди лиц с развившейся АГ: 18,8 мес против 12,9 мес (p = 0,009) Progression-free survival among patients with AH: 18.8 months vs. 12.9 months (p = 0.009)

Примечание. *АГ – артериальная гипертония; ДАД – диастолическое артериальное давление.*
Note. *AH – arterial hypertension; DAP – diastolic arterial pressure.*

сердечно-сосудистых событий из-за высокой частоты развития АГ, поэтому помимо стандартного выполнения клинического анализа крови и оценки биохимического профиля до назначения данного вида терапии обследование нужно дополнить анализом липидного спектра, измерением уровня гликемии, электрокардиографическим и эхокардиографическим исследованиями [19]. Клиническое измерение АД следует комбинировать с самоконтролем пациентом АД в домашних условиях валидированными тонометрами для плеча (не для запястья или пальца) с ведением дневника. Такая мера, во-первых, помогает более точно мониторировать уровень АД, а во-вторых, позволяет пациенту активно участвовать в процессе лечения [19].

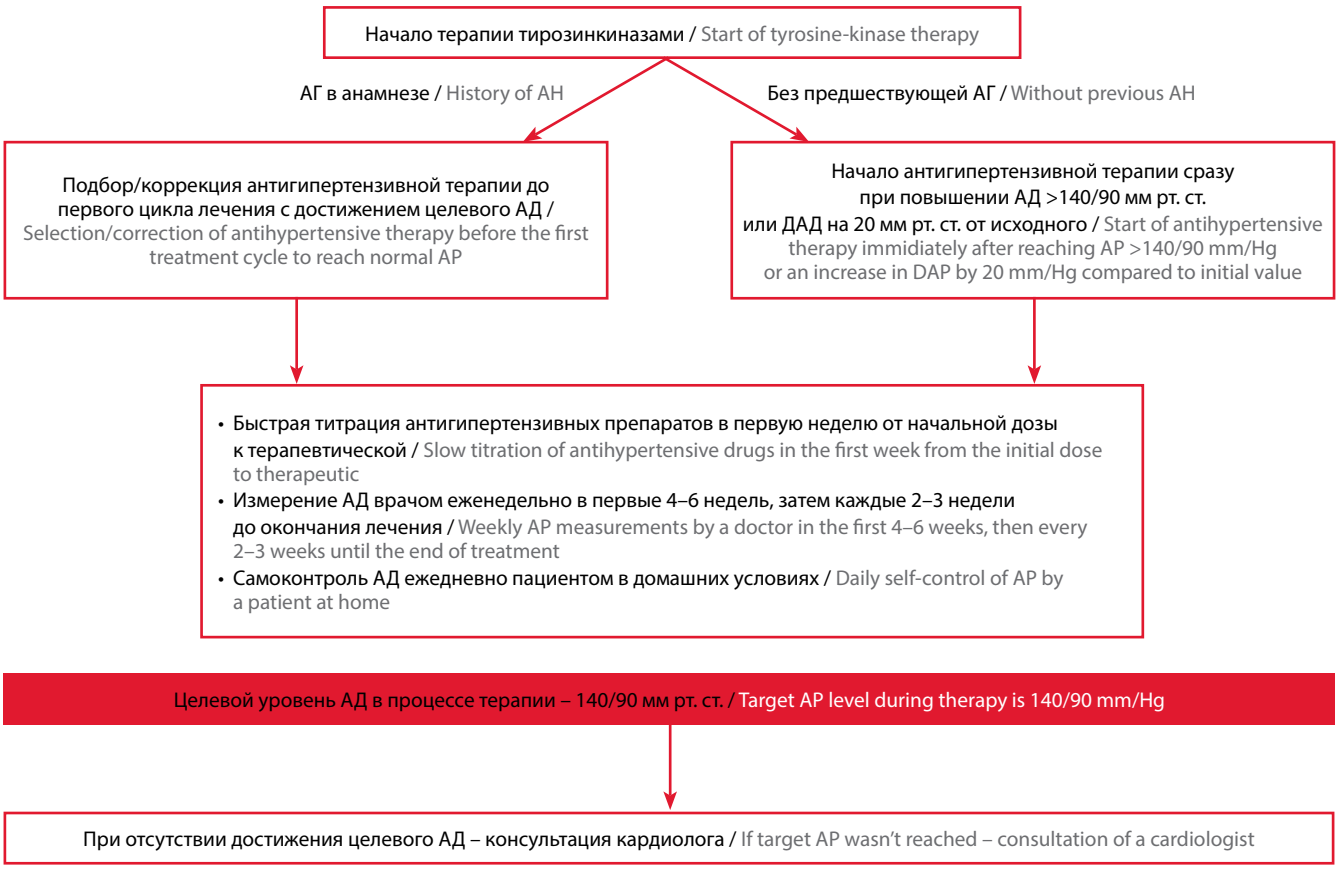
Таблица 3. *Различия в номенклатуре артериальной гипертонии в онкологической и кардиологической практике*

Table 3. *Differences between oncological and cardiological nomenclature of arterial hypertension*

Степень артериальной гипертонии Arterial hypertension grade	Исследования Trial					
	CTCAE 2.0 (1998) CTCAE 3.0 (2006)	CTCAE 4.03 (2010)	JNC-7 (2003) JNC-8 (2014)		ESH/ESC (2013)	
			САД, мм рт. ст. SAP, mm/Hg	ДАД, мм рт. ст. DAP, mm/Hg	САД, мм рт. ст. SAP, mm/Hg	ДАД, мм рт. ст. DAP, mm/Hg
I	Бессимптомное транзиторное (<24 ч) повышение ДАД >20 мм рт. ст. или АД >150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения Asymptomatic transient (<24 h) elevated DAP >20 mm/Hg or AP >150/100 if previously normal, no treatment needed	САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст. SAP 120–139 mm/Hg or DAP 80–89 mm/Hg	140–159	90–99	140–159	90–99
II	Повторные/постоянные (≥24 ч) симптомные подъемы ДАД >20 мм рт. ст. или АД >150/100 мм рт. ст., если ранее в норме, не требует лечения Repeated/constant (≥24 h) symptomatic elevated DAP >20 mm/Hg or AP >150/100 if previously normal, no treatment needed	САД 140–159 мм рт. ст. или ДАД 90–99 мм рт. ст.; требуется монотерапия; повторная или постоянная (≥24 ч); симптомное повышение АД >140/90 мм рт. ст. или ДАД >20 мм рт. ст., если ранее было в норме SAP 140–159 mm/Hg or DAP 90–99 mm/Hg; requires monotherapy; repeated or constant (≥24 h); symptomatic elevated AP > 140/90 mm/Hg or DAP >20 mm/Hg if previously normal	≥160	≥100	160–179	100–109
III	Потребовавшая назначения >1 препарата или усиления имеющейся терапии Requiring prescription of >1 drug or intensification of current therapy	≥160/≥100, требуется комбинированная терапия или усиление ранее назначенной ≥160/≥100, requires combination therapy or intensification of previously prescribed therapy	Нет данных No data		≥180	≥110
IV	Жизнеугрожающие последствия Life-threatening consequences	Жизнеугрожающие последствия Life-threatening consequences	Нет данных No data			
V	Отсутствует Absent	Смерть Death				

Примечание. *АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.*
Note. *AP – arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure; SAP –systolic arterial pressure.*

Онкологи и пациенты склонны не придавать значения повышенному АД до старта противоопухолевой терапии, объясняя его наличие стрессом, болью, другими причинами. Действительно, оценка АД должна осуществляться после адекватного обезболивания. Не стоит забывать, что ряд препаратов, назначаемых в онкологической практике (нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, оральные контрацептивы, стероидные гормоны, симпатомиметики), могут повышать АД, в то время как другие (наркотические анальгетики) – снижать его. Большой ошибкой является игнорирование исходной АГ. Подбор антигипертензивной терапии должен осуществляться всем пациентам, страдающим АГ, до начала



Тактика контроля АД на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ (адаптировано из [2, 3]).

Strategy of AP control during therapy with tyrosine-kinase inhibitors (adapted from [2, 3]).

Примечание. *АД – артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.*

Note*. AP – arterial pressure; DAP – diastolic arterial pressure.*

противоопухолевой терапии (рис. 1). Крайне важно убедиться в хорошей приверженности лечению и добиться достижения целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) прежде, чем добавлять к лечению онкологического заболевания препараты, спектр побочных реакций которых включает повышение АД. С учетом нежелательности длительной задержки назначения таргетной терапии возможна более быстрая титрация антигипертензивных препаратов по сравнению с рутинной кардиологической практикой [2].

Как правило, АД начинает повышаться уже в 1-м цикле терапии ингибиторами ангиогенеза. Повышение АД может быть значительным, причем предсказать, у кого из больных разовьется данная побочная реакция, невозможно. Так, в когортном исследовании при назначении сорафениба онкологическим пациентам с исходно нормальным АД максимально зарегистрированное повышение систолического АД в первые 10 дней лечения составило, по данным суточного мониторирования, 29 мм рт. ст., диастолического – 27 мм рт. ст. [18]. Интересно, что ассоциаций между развитием АГ и возрастом, полом, исходной массой тела и даже дозой сорафениба выявлено не было.

Уровень АД должен мониторироваться в клинике еженедельно во время 1-го цикла лечения ингибиторами ангиогенеза (4–6 нед), а затем каждые 2–3 нед до окончания лечения. Перед визитом в клинику пациенту необходимо принимать антигипертензивные препараты, даже если предполагается забор крови и рекомендовано пропустить утренний прием пищи. Часто отсроченное начало терапии ингибиторами ангиогенеза может негативно сказаться на прогнозе пациента, в этом случае возможно назначение антигипертензивных препаратов с более быстрым эффектом с частыми контрольными визитами в клинику (каждые 2–4 дня) и последующим переходом на препараты длительного действия. Если не удается быстро достигнуть целевого уровня АД, то продолжить титрацию антигипертензивных препаратов рекомендуется одновременно с началом введения ингибиторов VEGF, которое допускается при снижении АД <160/100 мм рт. ст. [19–21].

Особого подхода заслуживают молодые пациенты с исходно нормальным уровнем АД и низким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых диапазон изменения АД на фоне терапии ингибиторами ангио-

генеза может варьировать от отсутствия изменения до повышения как систолического, так и диастолического АД более чем на 25 мм рт. ст. У этой категории пациентов ориентироваться нужно не на абсолютные значения, которые формально могут оставаться в пределах <140/90 мм рт. ст., а на относительное индивидуальное повышение АД на фоне противоопухолевой терапии. Начинать антигипертензивную терапию нужно при повышении диастолического АД на 20 мм рт. ст. от исходного уровня. Это же касается и целевых значений, к которым следует стремиться на фоне антигипертензивной терапии, – поддержание диастолического АД в пределах 20 мм рт. ст. от исходных цифр позволяет минимизировать риск сердечно-сосудистых осложнений [19].

Временное прекращение или снижение дозы анти-VEGF-препаратов следует рекомендовать пациенту при сохранении систолического АД >165 мм рт. ст. или диастолического АД >100 мм рт. ст., несмотря на многокомпонентную антигипертензивную терапию до достижения целевых значений АД [19]. Подобная тактика должна рассматриваться лишь в качестве крайней меры. Мультидисциплинарный подход к лечению онкологических пациентов с привлечением в команду опытного кардиолога позволит избежать прерывания противоопухолевой терапии и продолжить лечение на максимально переносимой дозе ингибитора ангиогенеза.

Важной особенностью антигипертензивной терапии на фоне приема ингибиторов ангиогенеза является необходимость распределения приема антигипертензивных препаратов в течение дня с учетом времени максимальной выраженности побочной реакции противоопухолевого препарата. По нашему опыту, при назначении ленватиниба пациентам с раком щитовидной железы, резистентным к йоду-131, в 10.00 максимальное повышение АД наблюдается в 14.00–16.00. Подъем АД может быть значительным и требует, как правило, многокомпонентной антигипертензивной терапии, которая при назначении в утренние часы (до приема ингибитора VEGF) приводит к развитию гипотонии. Это нежелательное явление нивелируется смещением времени приема части препаратов для снижения АД к полудню.

АГ обычно спонтанно разрешается сразу после прекращения курса противоопухолевой терапии в соответствии с длительностью периода полувыведения. Лицам без АГ в анамнезе отмена антигипертензивной терапии должна осуществляться сразу после окончания терапии ингибиторами ангиогенеза, поскольку существует риск возникновения гипотонии. Пациенты с гипертонической болезнью должны вернуться к стандартной схеме коррекции АГ, получаемой ранее. После отмены препаратов с длительным периодом полувыведения, таких как бевацизумаб или афлиберцепт, АГ может также сохраняться, что требует внимательного мониторирования АД [2, 3].

Выбор оптимального антигипертензивного препарата на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза

Препаратами 1-й линии в лечении АГ, индуцированной приемом ингибиторов ангиогенеза, признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) [2, 22]. Многим пациентам требуется многокомпонентная антигипертензивная терапия. Рациональные комбинации препаратов практически не отличаются от таковых в рутинной кардиологической практике, однако существует ряд особенностей. В частности, диуретики, потенциально способные вызывать электролитные нарушения и удлинение QT, должны использоваться с осторожностью, поскольку тяжелая диарея и потенциальная дегидратация являются частыми нежелательными эффектами ингибиторов ангиогенеза [2]. Врач должен оценить время, необходимое для титрации антигипертензивного препарата. Известно, что дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин) относительно быстро развивают свой эффект, при том что максимальное действие иАПФ/БРА наступает через 3–5 дней, а для титрации бета-блокаторов потребуется 1–3 нед [19]. Но иАПФ и бета-блокаторы предпочтительны при лечении пациентов с сердечной недостаточностью (СН) или при повышенном риске ее развития, или при систолической дисфункции левого желудочка [2]. Среди бета-блокаторов определенными преимуществами могут обладать карведилол и небиволол, обладающие вазодилатирующей активностью, причем небиволол способен увеличивать продукцию NO, угнетение синтеза которого является основным патогенетическим механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ.

При выборе препарата для снижения АД следует принимать во внимание риск лекарственных взаимодействий антигипертензивных и противоопухолевых препаратов. От назначения недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) – ингибиторов цитохрома P450 3A4 печени – необходимо отказаться, поскольку многие ингибиторы тирозинкиназ относятся к субстратам этого изоэнзима и совместное их назначение ведет к повышению плазменной концентрации таргетного препарата. Следует учесть общие противопоказания и ограничения к приему антигипертензивных препаратов в зависимости от сопутствующих заболеваний пациента (табл. 4). Определенную роль играет наличие конкретных препаратов в медицинском учреждении.

Анти-VEGF-терапия дозозависимо повышает риск развития протеинурии. Встречаемость протеинурии при терапии ингибиторами ангиогенеза колеблется

от 21 до 41 %, относительный риск составляет 1,4 (доверительный интервал 1,1–1,7; p <0,003) для низких доз и 2,2 (доверительный интервал 1,6–2,9; p <0,0001) – для высоких доз даже после коррекции сопутствующей патологии. Протеинурия нефротической степени встречается редко (0,1 %) [23]. Возможно, применение иАПФ/БРА будет обладать нефропротективным эффектом и у этой категории пациентов, однако требуются дальнейшие исследования.

В ретроспективных исследованиях применение бета-блокаторов в процессе противоопухолевой терапии было ассоциировано с увеличением выживаемости и снижением количества метастазов у пациенток с опухолями молочных желез, причем более низкая ско-

Таблица 4. *Особенности назначения антигипертензивной терапии у онкологических больных (адаптировано из [3])*

Table 4. *Characteristics of antihypertensive therapy prescription in oncological patients (adapted from [3])*

Класс препаратов Drug class	Показания для предпочтительного выбора Indications for preferential selection	Общие ограничения и противопоказания General limitations and contraindications	Раковоспецифичные ограничения и противопоказания Cancer-specific limitations and contraindications
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, диабетическая нефропатия Chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, diabetic nephropathy	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек Bilateral renal artery stenosis, angioneurotic edema	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения (цисплатин), гиперкалиемия Dose titration with renal elimination (cisplatin), hyperkalemia
Блокаторы рецепторов ангиотензина II Angiotensin II receptor blockers	Хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, диабетическая нефропатия, непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента Chronic heart failure, left ventricular systolic dysfunction, diabetic nephropathy, intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors	Двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек Bilateral renal artery stenosis, angioneurotic edema	Титрация дозы препаратов с почечным путем выведения (цисплатин), гиперкалиемия Dose titration with renal elimination (cisplatin), hyperkalemia
Бета-блокаторы Beta blockers	Стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, тревожность Angina pectoris, history of myocardial infarction, heart failure, anxiety	Атриовентрикулярная блокада II–III степени, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, декомпенсация хронической сердечной недостаточности Grade II–III atrioventricular block, chronic obstructive lung disease/ bronchial asthma, decompensation of chronic heart failure	Астения, слабость, совместное назначение с лекарствами, повышающими QT Asthenia, weakness, concomitant prescription with drugs increasing QT
Антагонисты кальция (дигидропиридиновые препараты) Calcium antagonists (dihydropyridine drugs)	Пожилые, изолированная систолическая артериальная гипертония Elderly, isolated systolic arterial hypertension	Отеки нижних конечностей Edema of the lower limbs	
Тиазидные диуретики Thiazide diuretics	Пожилые, изолированная систолическая артериальная гипертония, вторичная профилактика инсульта Elderly, isolated systolic arterial hypertension, secondary stroke prophylaxis	Подагра Gout	Подагра, гипокалиемия, гиперкальциемия, возраст <45 лет, совместное назначение с лекарствами, повышающими QT Gout, hypokalemia, hypercalcemia, age < 45 years, concomitant prescription with drugs increasing QT

рость прогрессирования заболевания отмечена при применении неселективных бета-блокаторов по сравнению с селективными [24–26]. В ряде исследований *in vitro* продемонстрированы возможные протекторные свойства пропранолола в отношении развития рака легких, толстой кишки, молочной железы, назофарингеальной области, яичников, поджелудочной железы и желудка [27–31]. E. Pasquier и соавт. выявили умеренное влияние пропранолола на клеточную пролиферацию и его способность в относительно низких концентрациях достоверно угнетать ангиогенез *in vitro*, причем последний эффект обусловлен в основном подавлением формирования новых капилляров [32]. Результаты этих исследований являются одним из аргументов в пользу гипотезы об участии β_2-рецепторов в процессе распространения метастазов. Требуются дальнейшие крупные эпидемиологические и рандомизированные исследования для уточнения роли бета-блокаторов в онкогенезе и метастазировании.

Нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил) могут эффективно дополнять антигипертензивную терапию пациента, получающего ингибиторы ангиогенеза, с учетом угнетения последними синтеза NO [2].

Немедикаментозные методы лечения АГ, такие как ограничение употребления поваренной соли, отказ от курения и приема алкоголя, дозированные физические нагрузки, также актуальны в терапии АГ как нежелательной реакции противоопухолевого лечения и для купирования эссенциальной АГ.

Помимо АГ при клиническом применении ингибиторов тирозинкиназ редко отмечаются такие проявления кардиотоксичности, как артериальные или венозные тромбозы, сердечная недостаточность.

Клинические описания подбора антигипертензивной терапии, развившейся на фоне лечения ингибитором тирозинкиназ

Клинический случай 1

Пациентка, *38 лет, без предшествующей АГ с диагнозом папиллярного рака щитовидной железы, получающая терапию ленватинибом в дозе 20 мг, нуждающаяся в сохранении активной дозы таргетного препарата на уровне 20 мг в целях предотвращения редукции, направлена онкологом на консультацию к кардиологу для коррекции АГ.*

Жалобы: слабость, учащенное сердцебиение, головные боли в затылочной области на фоне повышения АД.

До начала таргетной терапии обычным для себя считала АД 100/60 мм рт. ст. После начала терапии ленватинибом в дозе 24 мг стала отмечать повышение АД до 150/100 мм рт. ст., нерегулярно принимала капотен в дозе 25 мг при появлении головных болей.

При обследовании факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний не выявлено АД – 150/90 мм рт. ст., пульс – 92 уд/мин. Рекомендовано начать прием лозартана в дозе 50 мг/сут. При повторных измерениях в домашних условиях АД не превышает 130/80 мм рт. ст. Это позволило онкологу рекомендовать не снижать дозу ленватиниба и продолжить терапию в дозе 20 мг/сут. К антигипертензивной терапии добавлен небиволол в дозе 5 мг. Достигнуты целевые значения АД, учащенное сердцебиение не беспокоит.

Клинический случай 2

Пациентка, *59 лет, без предшествующей АГ, с диагнозом рака щитовидной железы, получающая терапию ленватинибом в дозе 24 мг, на фоне которой развилась АГ, не контролируемая приемом 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида; направлена онкологом на консультацию к кардиологу для коррекции АГ в связи с необходимостью сохранения прежней дозы таргетного препарата.*

Жалобы: головные боли в затылочной области на фоне повышения АД.

До начала таргетной терапии АД регистрировалось на уровне 120/75 мм рт. ст. На фоне лечения утром АД достигает 135/90 мм рт. ст. с повышением до 162/102 мм рт. ст. в 16.00–17.00 (прием 24 мг ленватиниба – в 10.00), несмотря на прием антигипертензивных препаратов.

При обследовании выявлены 2 фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, гипергликемия натощак) без поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. При осмотре АД – 158/98 мм рт. ст. на обеих руках, ортостатическая реакция АД в норме.

Назначены амлодипин – 10 мг/сут, телмисартан – 80 мг/сут, гидрохлоротиазид – 12,5 мг/сут. Сохранена прежняя эффективная доза ленватиниба – 24 мг. Начиная со 2-го дня приема антигипертензивных препаратов АД в вечерние часы не превышало 131/78 мм рт. ст. (утром – 119/76 мм рт. ст.).

Клинический случай

Пациент, *69 лет, с диагнозом рака щитовидной железы, получающий терапию ленватинибом в дозе 24 мг, направлен онкологом на консультацию к кардиологу для коррекции АГ.*

Жалобы: слабость, головные боли, одышка при физической нагрузке, превышающей обычную, типичных ангинозных болей не описывает, отмечает ежедневные длительные ноющие боли, не связанные с физической нагрузкой, в области грудины (регистрируется метастатическое поражение данной зоны).

До начала терапии ингибиторами ангиогенеза АД было 150–160/90 мм рт. ст., измерял АД редко, к кардиологу не обращался, ЭХО-кардиография не выполнялась, госпитализаций по поводу инфаркта миокарда не было. На фоне терапии ингибиторами ангиогенеза стал от-

мечать повышение АД максимально до 205/104 мм рт. ст., без эффекта от назначенной терапии эналаприлом в дозе 5 мг 2 раза в день.

При обследовании выявлены дислипидемия, по данным электрокардиографии – без очаговой патологии, при ЭХО-кардиографии – гипертрофия левого желудочка, снижение глобальной сократительной способности левого желудочка (фракция выброса – 42 %), локальные нарушения сократимости в переднеперегородочной области левого желудочка, легочная гипертензия I степени. При осмотре АД – 185/104 мм рт. ст. на правой руке, 179/103 мм рт. ст. – на левой, ортостатическая реакция АД в норме.

Назначены карведилол – 12,5 мг/сут в 2 приема, эналаприл по 20 мг/сут в 2 приема, гидрохлоротиазид по 25 мг/сут, тромбо-АСС – 100 мг/сут. Сохранена прежняя эффективная доза ленватиниба – 24 мг. Через 4 дня АД составило 168/101 мм рт. ст., к терапии добавлен амлодипин по 10 мг/сут, еще через 2 дня зарегистрировано значение АД 154/90 мм рт. ст., увеличена доза карведилола до 25 мг/сут в 2 приема. При последующем наблюдении АД не превышает 140/90 мм рт. ст. с эпизодическими подъемами до 160/100 мм рт. ст. Достижение целевых значений АД затрудняется снижением когнитивной функции (пропуски приема препаратов), частыми приемами мелоксикама в связи с выраженным болевым синдромом.

Заключение

Врачи-онкологи, владеющие глубокими знаниями в своей области, отчасти ограничены во времени, отчасти не обладают практическим опытом назначения антигипертензивной терапии, поэтому мультидисциплинарный подход с вовлечением в команду кардиолога или терапевта позволит обеспечить высококвалифицированную помощь пациентам, получающим терапию ингибиторами VEGF, в рутинной клинической практике. Основной целью антигипертензивного лечения больных, получающих ингибиторы ангиогенеза, является предотвращение острых осложнений АГ, что может быть достигнуто ранним выявлением повышения АД, оценкой сердечно-сосудистого риска, выбором оптимальной комбинации препаратов и скорости снижения АД с учетом возраста и общего состояния пациента. Целью оценки сердечно-сосудистого риска является не отказ от эффективной терапии, а обеспечение системного подхода к уменьшению возможных кардиотоксических реакций. Достижение целевых значений АД позволяет предотвратить прерывание активной терапии ингибиторами ангиогенеза из-за сердечно-сосудистых побочных эффектов. Ятрогенная АГ обычно хорошо корректируется посредством проведения антигипертензивной терапии и спонтанно разрешается после прекращения курса противоопухолевой терапии.

Финансирование

Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yeh E.T.H., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol 2009;53(24):2231–47. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050. PMID: 19520246.
2. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez-Muñoz D. 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). Eur Heart J 2016;37(36):2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. PMID: 27567406.
3. Maitland L.M., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst 2010;102(9):596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
4. Schlumberger M., Tahara M., Lori J. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. N Engl J Med 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470.
5. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008;358(19): 2039–49. DOI: 10.1056/NEJMra0706596.
6. 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(15):1687–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230.
7. Hayman S.R., Leung N., Grande J.P., Garovic V.D. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. Curr Oncol Rep 2012;14(4):285–94. DOI: 10.1007/s11912-012-0242-z.
8. Zerbini G., Lorenzi M., Palini A. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008;359(7):763; author reply 764. DOI: 10.1056/NEJMc081278.
9. Holmes K., Roberts O.L., Thomas A.M., Cross M.J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signaling and therapeutic inhibition. Cell Signal 2007:19(10);2003–12. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.05.013. PMID: 17658244.
10. Mourad J.J., des Guetz G., Debbabi H., Levy B.I. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. Ann Oncol 2008;19:927–34. DOI: 10.1093/annonc/mdm550. PMID: 18056916.
11. Steeghs N., Gelderblom H., Roodt J.O. et al. Hypertension and rarefaction during

treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. Clin Cancer Res 2008;14(11):3470–6. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5050.
12. Veronese M.L., Mosenkis A., Flaherty K.T. et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. J Clin Oncol 2006;24(9):1363–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.0503. PMID: 16446323.
13. Kappers M.H., van Esch J.H., Sluiter W. et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. Hypertension 2010;56(4):675–81. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 109. 149690.
14. Mir O., Ropert S., Alexandre J., Goldwasser F. Hypertension as a surrogate marker for the activity of anti-VEGF agents. Ann Oncol 2009;20(5):967–70. DOI: 10.1093/annonc/mdp206.
15. Azizi M., Chedid A., Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. N Engl J Med 2008;358(1):95–7. DOI: 10.1056/NEJMc072330.
16. Piccirillo J.F., Tierney R.M., Costas I. et al. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. JAMA 2004;291(20):2441–7. DOI: 10.1001/jama.291.20.2441. PMID: 15161894.
17. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet 2007;370(9604):2011–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
18. Maitland M.L., Kasza K.E., Karrison T.G. et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. ClinCancerRes. 2009;15(19):6250–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0058.
19. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst 2010;102(9):596–604. DOI: 10.1093/jnci/djq091.
20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации, четвертый пересмотр. Системные гипертензии 2010;(3):5–26. [Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations, fourth revision. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension 2010;(3):5–26. (In Russ.)].
21. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2013 The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34(28):2159–219. DOI: 10.1093/eurheartj/eht151.
22. 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(15):1687–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110. 992230.
23. Zhu X., Wu S., Dahut W.L. et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2007;49:186–93. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.11.039. PMID: 17261421.
24. Powe D.G., Voss M.J., Zanker K.S. et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. Oncotarget 2010;1(7):628–38. DOI: 10.18632/oncotarget.101009.
25. Barron T.I., Connolly R.M., Sharp L. et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. J Clin Oncol 2011;29(19):2635–44. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5422.
26. Melhem-Bertrandt A., Chavez-Macgregor M., Lei X. et al. Beta-blocker use is associated with improved relapse-free survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2011;29(19): 2645–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.4441.
27. Zhang D., Ma Q.Y., Hu H.T. et al. Beta2-adrenergic antagonists suppress pancreatic cancer cell invasion by inhibiting creb, nfkappab and ap-1. Cancer BiolTher 2010;10:19–29. PMID: 20424515.
28. Liao X., Che X., Zhao W. et al. The beta-adrenoceptor antagonist, propranolol, induces human gastric cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via inhibiting nuclear factor kappa-b signaling. Oncol Rep 2010;24(6):1669–76. PMID: 21042766.
29. Park P.G., Merryman J., Orloff M. et al. Beta-adrenergic mitogenic signal transduction in peripheral lung adenocarcinoma: implications for individuals with preexisting chronic lung disease. Cancer Res 1995;55(16):3504–8. PMID: 7627955.
30. Yang E.V., Sood A.K., Chen M. et al. Norepinephrine up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngealcarcinoma tumor cells. Cancer Res 2006;66:10357–64. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2496. PMID: 17079456.
31. Sood A.K., Bhatty R., Kamat A.A. et al. Stresshormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. Clin Cancer Res 2006;12:369–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1698.
32. Pasquier E., Ciccolini J., Carre M. et al. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment. Oncotarget 2011;2(10):797–809. DOI: 10.18632/oncotarget.343.