

Управление артериальной гипертензией на фоне терапии антиангиогенными препаратами при метастатическом почечноклеточном раке

Н. А. Козьявин¹, Е. А. Мурейко¹, В. С. Никифоров²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Применение антиангиогенных препаратов в монорежиме или комбинации с иммунопрепаратами при диссеминированном почечноклеточном раке позволило добиться существенных результатов в терапии метастатического процесса. Обратной стороной эффективной терапии является развитие нежелательных явлений. Повышение артериального давления относится к наиболее частым осложнением терапии антиангиогенными препаратами с частотой встречаемости до 80%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диссеминированный рак почки, почечноклеточный рак, рак почки, артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, антиангиогенные препараты, иммунотаргетная терапия, тирозинкиназные ингибиторы, левватиниб, пембролизумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Н. А. Козьявин получил гонорар от ООО «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Management of arterial hypertension during therapy with antiangiogenic drugs in metastatic renal cell carcinoma

N. A. Kozyavin¹, E. A. Mureyko¹, V. S. Nikiforov²

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The use of antiangiogenic drugs in a single mode or in combination with immunotherapy in disseminated renal cell carcinoma has made it possible to achieve significant results in the therapy of the metastatic process. The flip side of effective therapy is the development of adverse events. An increase in blood pressure is one of the most frequent complications of antiangiogenic drug therapy with a frequency of up to 80%.

KEYWORDS: disseminated kidney cancer, renal cell carcinoma, kidney cancer, arterial hypertension, cardiovascular risk, antiangiogenic drugs, immunotargeting therapy, tyrosine kinase inhibitors, lenvatinib, pembrolizumab.

CONFLICT OF INTEREST. N. A. Kozyavin received a fee from Eisai Co. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Funding. This publication has been produced with the financial support of Eisai Co.

Введение

По данным проекта GLOBOCAN (база данных по онкозаболеваниям Международного агентства исследований рака и ВОЗ), в 2020 году во всем мире было выявлено более 430 тыс. пациентов с впервые диагностированным почечноклеточным раком (ПКР). В структуре онкологической заболеваемости взрослого населения ПКР занимает 14-е место. К 2040 году заболеваемость раком почки в мире увеличится на 53% [1]. По данным А. Д. Каприна «Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году», в России в 2021 году выявлен 20 701 новый случай ПКР, в 20% случаев – уже на IV стадии заболевания [2]. Большинство случаев ПКР выявляются случайно, при визуализации других органов и систем с помощью МРТ, КТ или УЗИ. Только у 10% пациентов определяется классическая триада симптомов (гематурия, боль в боку, пальпируемая опухоль) на момент диагностики [3].

Исследование CLEAR

С самого начала изучения распространенный ПКР был серьезным вызовом для клиницистов ввиду малой эффективности цитотоксической химиотерапии [4]. Настоящим прорывом в лечении стало появление таргетной терапии, а в последствии – и иммунотерапии, которая позволила добиться существенно лучших результатов лечения [5]. В настоящий момент именно комбинированные режимы антиангиогенных и иммунотерапевтических препаратов стали стандартом терапии первой линии метастатического ПКР.

Одним из новых терапевтических режимов метастатического ПКР является комбинация левватиниба с пембролизумабом, эффективность которой была подтверждена в исследовании CLEAR [6]. В многоцентровое рандомизированное исследование III фазы были включены 1069 пациентов с распространенным ПКР, ранее не получавших противоопухолевое лечение, и рандомизированы на три

группы: для проведения терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом (355 человек), либо ленватинибом в комбинации с эверолимусом (357 человек), либо сунитинибом (357 человек). Первичной конечной точкой была определена выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными конечными точками – общая выживаемость (ОВ) и безопасность.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом показала статистически значимую эффективность в сравнении с монотерапией сунитинибом по выживаемости без прогрессирования: 23,9 месяца против 9,2 соответственно, отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,39, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,32–0,49; $p < 0,001$. В подгрупповом анализе ВБП отмечалось преимущество комбинированного режима перед монотерапией независимо от группы прогноза, количества органов с метастазами, наличия нефрэктомии в анамнезе или саркоматоидного компонента.

Общая выживаемость была также выше в группе ленватиниба и пембролизумаба, чем в группе сунитиниба (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,49–0,88; $p = 0,005$). Комбинация ленватиниба и эверолимуса не приводила к увеличению общей выживаемости по сравнению с сунитинибом (ОР = 1,15; 95 % ДИ: 0,88–1,50; $p = 0,300$) и далее не рассматривается. Ни в группе ленватиниба с пембролизумабом, ни в группе сунитиниба медиана ОВ достигнута не была, требуется более длительный период наблюдения. В качестве последующего противоопухолевого лечения пациенты в группе ленватиниба с пембролизумабом получали антиангиогенную терапию (30,4 %), ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1/PDL-1 (8,2 %), ингибиторы mTOR, CTLA4 (по 2,8 %). В группе сунитиниба 43,1 % пациентов получили ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1/PDL-1, 33,6 % – антиангиогенную терапию, по 5,0 % – ингибиторы mTOR, CTLA4.

Частота объективных ответов в группе ленватиниба и пембролизумаба достигла 71,0 % (95 % ДИ: 66,3–75,7), в группе сунитиниба – 36,1 % (95 % ДИ: 31,2–41,1). Частота полных ответов в группе комбинированного лечения составила 16,0 %, в группе монотерапии сунитинибом – 4,2 %. У 20,9 % пациентов благоприятного прогноза в группе ленватиниба и пембролизумаба регистрировался полный ответ.

Прогрессия заболевания (увеличение на 20 % и более суммы диаметров основных очагов [более 5 мм]; появление одного или нескольких новых очагов), как первичный ответ на терапию, наблюдалась только у 5,4 % пациентов в группе ленватиниба и пембролизумаба и у 14,0 % – в группе сунитиниба. Медиана длительности терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом составила 17 месяцев (95 % ДИ: 0,1–39,1), медиана длительности ответа – 25,8 месяца (95 % ДИ: 22,1–27,9). Данные результаты были получены при медиане наблюдения 26,7 месяца.

При более длительном наблюдении (медиана 33,7 месяца) сохраняется преимущество комбинации ленватиниба и пембролизумаба перед монотерапией сунитинибом по показателям: выживаемость без прогрессирования – 23,3 месяца (95 % ДИ: 20,8–27,7) в группе комбинированного лечения и 9,2 месяца (6,0–11,0) в группе сунитиниба (от-

ношение риска прогрессирования заболевания или смерти составило 0,42; 95 % ДИ: 0,34–0,52); общей выживаемости: медиана ОВ выше в группе ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой сунитиниба (отношение рисков смерти составило 0,72, 95 % ДИ: 0,55–0,93), отмечалось увеличение частоты полных ответов до 17,2 % [7].

Частота нежелательных явлений III степени и более составила 82,4 % в группе ленватиниба и пембролизумаба, 71,8 % – в группе сунитиниба. Однако отмена терапии из-за развития нежелательных явлений была сопоставима: 13,4 % в группе ленватиниба и пембролизумаба и 14,4 % в группе сунитиниба. Полную дозу (20 мг) ленватиниба получали 31,0 % пациентов, в 68,8 % случаев доза ленватиниба была редуцирована из-за развития нежелательных явлений. Медиана дозы ленватиниба в комбинации с пембролизумабом составила 14 мг. Наиболее частые нежелательные явления III степени тяжести и выше, которые встречались с частотой 10 % и более, включали артериальную гипертензию, диарею и повышение уровней липазы. Артериальная гипертензия III степени и выше была отмечена у 27,6 % пациентов в группе ленватиниба и пембролизумаба и 18,8 % – в группе сунитиниба [6].

Артериальная гипертензия на фоне терапии антиангиогенными препаратами

До 32 % всего взрослого населения в развитых странах страдает от артериальной гипертензии. Известно, что среди пациентов как проходящих лечение по поводу онкологического заболевания в настоящий момент, так и пролеченных от злокачественного новообразования ранее, распространенность артериальной гипертензии выше, чем в общей популяции [8–10]. При этом достоверно известно, что артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания напрямую увеличивают смертность от всех причин как у онкологических пациентов, так и в общей популяции [11, 12].

Выделяют эссенциальную (первичную) артериальную гипертензию и вторичную (симптоматическую) артериальную гипертензию, которая может быть обусловлена как противоопухолевым лечением, так и самим онкологическим процессом. Эссенциальная гипертензия более распространена у пациентов с онкологическими заболеваниями. В первую очередь это связано с общими факторами риска рака и АГ: хроническая болезнь почек (ХБП), курение, сахарный диабет, ожирение.

Вторичная артериальная гипертензия возникает на фоне существующего онкологического процесса и либо напрямую провоцируется основным заболеванием (рак почки, нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома), либо противоопухолевым лечением (антиангиогенные препараты, химиотерапия, лучевая терапия на определенные зоны). Механизм развития АГ на фоне антиангиогенных препаратов активно изучается. В настоящий момент принято считать, что он реализуется через нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, повышение общего сосудистого сопротивления, повреждение почечных сосудистых структур и нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13–15].

Таблица 1
Степени артериальной гипертензии по СТСАЕ v. 5 [16]

Степень	Артериальная гипертензия
I	САД 120–139 или ДАД 80–89 мм рт. ст.
II	САД 140–159 или ДАД 90–99 мм рт. ст., или рецидивирующее / персистирующее повышение АД на фоне антигипертензивной терапии на более 20 мм рт. ст. более 24 часов, но выше 140/90 мм рт. ст., если не было АГ до лечения. Показана монотерапия антигипертензивными препаратами
III	САД выше 160 или ДАД выше 100 мм рт. ст. Показана комбинированная терапия антигипертензивными препаратами или интенсификация существующего лечения
IV	Жизнеугрожающие осложнения (гипертонический криз, неврологический дефицит и т.д.) Показана немедленная медицинская помощь
V	Смерть

Таблица 2
Базовая оценка кардиоваскулярного риска при антиангиогенной терапии (адаптировано из [30])

Факторы риска	Уровень риска
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	Очень высокий
Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия	Очень высокий
Инсульт, транзиторная ишемическая атака	Очень высокий
Стентирования и шунтирования	Очень высокий
ТЭЛА и тромбоз глубоких вен	Высокий
QTc $\geq$ 480 мс	Высокий
ФВ ЛЖ < 50 %	Высокий
ФВ ЛЖ = 50–54 %	Средний (2)
450 мс $\leq$ QTc < 480 мс (муж.), 460 мс $\leq$ QTc < 480 мс (жен.)	Средний (2)
Нарушения ритма	Средний (2)
Повышения уровня биомаркеров	
Тропонин	Средний (2)
BNP и NT-proBNP	Средний (2)
Демографические факторы риска	
Возраст $\geq$ 75 лет	Высокий
Возраст от 65 до 74 лет	Средний (1)
Артериальная гипертензия	Высокий
Сахарный диабет 2 типа	Средний (1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	Средний (1)
Протеинурия	Средний (1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Радиотерапия на левую половину грудной клетки	Средний (1)
Антрациклины	Высокий
Текущая противоопухолевая терапия	
Антрациклины	Средний (1)
Факторы образа жизни	
Курение	Средний (1)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	Средний (1)

Согласно современным кардиологическим критериям артериальной гипертензией считается повышение систолического артериального давления (САД) выше 140 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального

давления (ДАД) выше 90 мм рт. ст., при этом оптимальным артериальным давлением считается САД ниже 120 мм рт. ст. и ДАД ниже 90 мм рт. ст., а САД от 120 до 140 и ДАД от 80 до 89 считается нормальным или высоким нормальным АД [12]. Степень тяжести АГ у онкологических пациентов оценивается по критериям СТСАЕ (общие критерии токсичности Национального института рака США, National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events). Актуальная пятая версия определяет повышение САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст. как токсичность I степени. Токсичность II степени определяется как повышение САД до 140–159 мм рт. ст. или ДАД до 90–99 мм рт. ст. или рецидивирующее / персистирующее повышение АД после назначения лекарственного препарата на более 20 мм рт. ст. в течение 24 часов, но выше 140/90 мм рт. ст., если ранее артериальной гипертензии у пациента отмечено не было. Повышение САД выше 160 мм рт. ст. или ДАД выше 100 мм рт. ст. определяется как АГ III степени. При IV степени АГ регистрируются угрожающие жизни состояния – злокачественная гипертензия, преходящий или стойкий неврологический дефицит, гипертонический криз, показано неотложное вмешательство. Токсичность V степени – смертельный исход (табл. 1) [16].

У 55,4 % пациентов в группе «ленватиниб + пембролизумаб» в исследовании CLEAR регистрировалась артериальная гипертензия любой степени тяжести, в 27,6 % случаев III степени и выше [6]. При этом известно, что при лечении метастатического рака щитовидной железы артериальная гипертензия, связанная с приемом ленватиниба, достоверно коррелировала с увеличением ВБП и ОВ [17].

Базовая оценка кардиоваскулярного риска

Разработанный Европейским обществом кардиологии (ESC) опросник оценки потенциальной кардиоваскулярной токсичности позволяет оценить риск осложнений у конкретного пациента еще до начала лечения антиангиогенными препаратами и стратифицировать его в группы риска [18].

Факторами риска при антиангиогенной терапии являются кардиоваскулярные заболевания (сердечная недостаточность или кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочных артерий и тромбоз глубоких вен, стентирование и шунтирование в анамнезе), аномальные результаты ЭКГ (удлинение интервала QT, ФВ ЛЖ ниже 54 %, аритмии), повышение уровня биомаркеров (тропонин, BNP, NT-proBNP), демографические характеристики (возраст более 65 лет, эссенциальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ХБП, протеинурия), факторы образа жизни (курение, ожирение).

В зависимости от суммы факторов риска пациент стратифицируется в группы риска кардиоваскулярных осложнений от очень низкого до очень высокого, что позволяет более персонализированно подходить к лечению и коррекции осложнений.

При отсутствии факторов риска или выявлении одного фактора среднего (1) риска суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как низкий.

Таблица 3
Стратификация кардиоваскулярного риска (адаптировано из [31])

Группа риска кардиоваскулярных осложнений	Необходимые мероприятия	Риск осложнений
Низкий риск	Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями без ограничений и специального наблюдения	Ниже 10% в течение 10 лет
Средний риск	Лечение без ограничений, но с более тщательным наблюдением. Рекомендована консультация кардиоонколога до начала лечения	10–19% в течение 10 лет
Высокий риск	При возможности рекомендовано отказаться от кардиотоксичных вариантов лечения. В случае абсолютной необходимости лечение должно проводиться в условиях центров с развитой кардиоонкологической помощью. Показана консультация кардиоонколога до начала лечения	Выше 20% в течение 10 лет

При выявлении одного фактора среднего (2) риска или 2–4 любых факторов среднего риска (1) суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как средний. При выявлении пяти или более любых факторов среднего риска или одного фактора высокого риска суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как высокий. При выявлении одного или более фактора очень высокого риска суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как очень высокий (табл. 2).

Определение уровня риска помогает оценить вероятность развития серьезных кардиоваскулярных осложнений и провести необходимый объем профилактических мероприятий до начала противоопухолевой терапии (табл. 3).

Мониторинг до и во время терапии ингибиторами VEGF

До начала лечения антиангиогенными препаратами необходимо провести комплексную оценку состояния организма: сбор анамнеза, физикальное обследование (изменение АД), внеофисное (домашнее) измерение АД (суточное мониторирование АД, самоконтроль АД при подозрении на «гипертонию белого халата») [19, 20], инструментальное обследование (ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ почек и УЗ-дуплексное сканирование почечных артерий при подозрении на ХПН), лабораторную диагностику показателей мочевыделительной, сердечно-сосудистой системы, липидного и белкового обмена (определение уровня креатинина с расчетом клиренса креатинина и [или] СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы, оптимально – тропонина, BNP, NT-proBNP, общий анализ мочи, тест на микроальбуминурию при подозрении на ХПН). Результаты обследований интерпретируются в контексте базовой оценки кардиоваскулярного риска и лежат в основе алгоритма дальнейшего наблюдения за пациентом во время лечения.

Оптимальный мониторинг АД в процессе противоопухолевой терапии у онкологических пациентов включает измерение АД как на приеме у врача, так и самостоятельно пациентом в домашних условиях с ведением дневника артериального давления [19, 21]. Наиболее эффективно выполнение нескольких измерений в процессе одного визита, через 3–5 минут от начала приема. Важно также исключить все факторы, которые могут влиять на точность результатов (курение, кофеин, прием некоторых лекарственных препаратов, хронический

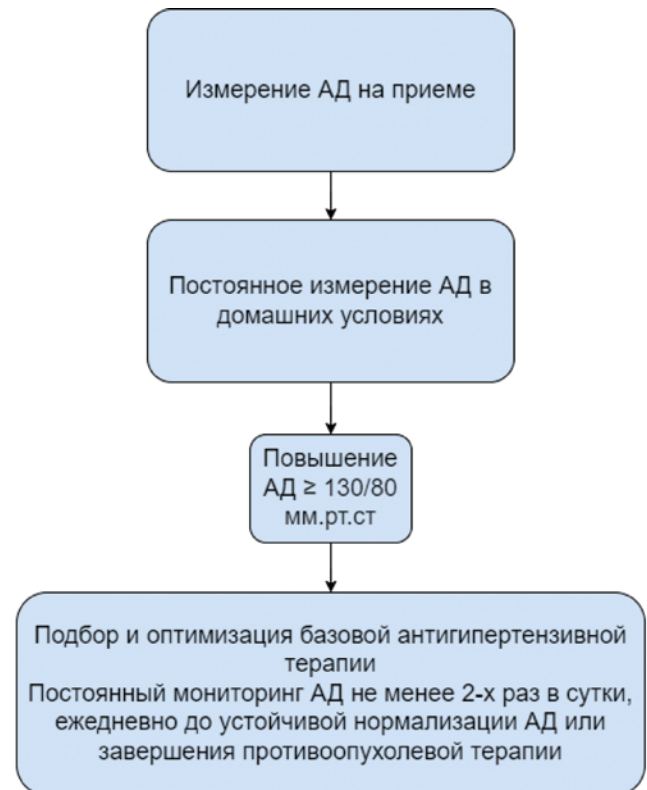


Рисунок 1. Мониторинг артериального давления.

болевой синдром и т.д.), проводить измерение только в допустимом положении в тихом помещении и с использованием валидированного метода. Измерение АД в домашних условиях помогает исключить «гипертензию белого халата» и ситуации периодического повышения АД в течение дня [22]. Согласно некоторым исследованиям, данные ситуации более распространены среди онкологических пациентов, чем в общей популяции [23, 24].

Все пациенты, получающие антиангиогенные препараты, должны проводить самостоятельное измерение АД ежедневно (рис. 1).

Профилактика АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF

Часто пациенты, получающие антиангиогенную терапию по поводу ПКР, уже имеют эссенциальную гипертензию. Следовательно, профилактика кардиоваскулярных осложнений должна быть направлена на изменение образа

Таблица 4

Схема снижения дозы леватиноба
(Государственный реестр лекарственных средств ЛП-№ 000886-РГ-RU-080622 [32])

Стартовая доза	1-я редукция	2-я редукция	3-я редукция	4-я редукция
20 мг в сутки	14 мг в сутки	10 мг в сутки	8 мг в сутки	Отмена

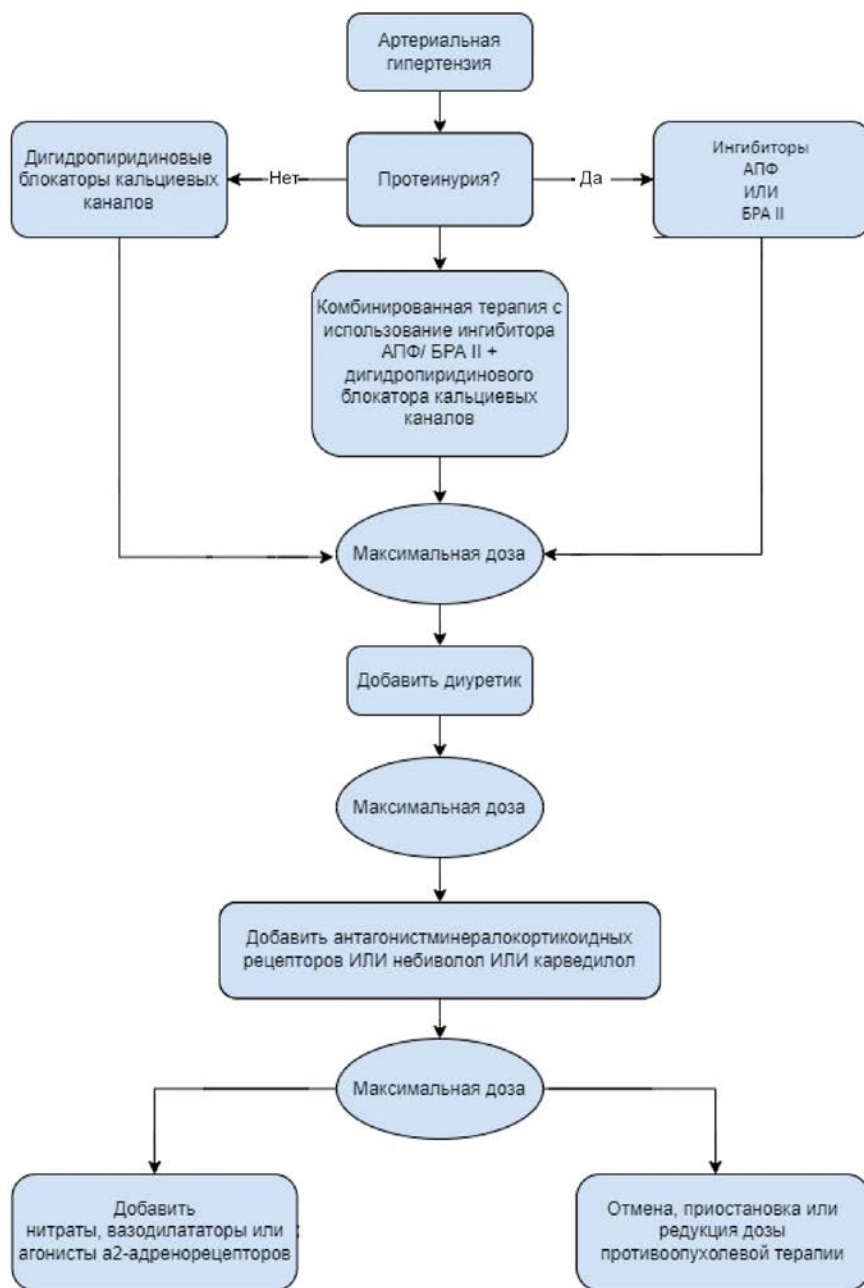


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией (адаптировано из [30]).

жизни (режима питания, пищевых привычек, ограничение употребления поваренной соли, поддержание достаточного уровня физической активности, нормализацию веса, отказ от курения) и коррекцию базисной медикаментозной антигипертензивной терапии [12].

Имеются показательные данные ретроспективного исследования, в котором оценивалось изменение артериального давления у 1013 пациентов с установленным онкологическим диагнозом, находящихся на терапии ингибиторами VEGF. В одной когорте пациенты получали терапию ингибиторами РААС (антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ, БРА, ингибиторы

ренина и любые комбинированные препараты, содержащие препараты из этих классов) до начала противоопухолевой терапии, в другой – после. В результате было отмечено, что среднее систолическое и диастолическое артериальное давление повышалось в обеих группах на фоне приема VEGF, однако у пациентов, получавших РААС-терапию до начала терапии ингибиторами VEGF, наблюдалось значительно меньшее повышение систолического артериального давления по сравнению с пациентами, не получающими РААС-терапии (2,46 мм рт. ст. [95 % ДИ: 0,7–4,2] и 4,56 мм рт. ст. [95 % ДИ: 3,5–5,6] соответственно, $p = 0,034$) [25].

Лечение АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF

Первоочередной целью лечения АГ является снижение сердечно-сосудистого риска, опосредованного артериальной гипертензией, при сохранении эффективной противоопухолевой терапии [26]. Для пациентов с нормотензией и дополнительными сердечно-сосудистыми рисками (сахарный диабет, высокий уровень холестерина, ишемическая болезнь сердца) или минимальной степенью гипертензии на фоне отсутствия существенных рисков сердечно-сосудистых осложнений важно направить усилия на изменение образа жизни и устранение модифицируемых факторов риска. У пациентов с гипертензией на фоне лечения могут быть использованы любые классы антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые антагонисты кальция, диуретики, бета-адреноблокаторы.

Алгоритм назначения антигипертензивной терапии сосредоточен на минимально необходимом объеме лечения для достижения целевых цифр АД. Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию комбинированными режимами, включающими и антагонисты кальция, и диуретики. У пациентов низкого риска с АГ I степени или у очень пожилых пациентов (старше 80 лет)

возможно назначение монотерапии одной группой препаратов на первом этапе лечения. Определить, какую именно группу препаратов назначить на начальном этапе, можно по критерию наличия или отсутствия протеинурии. Если протеинурия есть, рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II [27]. Если протеинурии нет, можно начать лечение с антагонистов кальция [28].

При неэффективности первой линии антигипертензивной терапии с использованием монопрепаратов в максимальной терапевтической дозе рекомендовано добавление к терапии диуретиков при отсутствии абсолютных противопоказаний к ним. При неэффективности второй линии антигипертензивной терапии с использованием препаратов в максимальной терапевтической дозе к терапии могут быть добавлены другие группы лекарственных препаратов, включая спиронолактон, альфа- и бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [29].

При развитии АГ I–II степени тяжести по СТСАЕ на фоне терапии левлатинибом снижение дозы левлатиниба не требуется, проводится подбор или коррекция гипотензивной терапии. В случае сохраняющейся АГ III степени тяжести, несмотря на оптимальную гипотензивную терапию, рекомендовано временно приостановить прием левлатиниба. После достижения контроля АГ на уровне II степени и ниже не менее 2 суток возобновить прием левлатиниба в редуцированной на одну ступень дозе. При развитии неконтролируемой, осложненной или рефрактерной артериальной гипертензии (IV степень АГ по СТСАЕ) рекомендовано полное прекращение терапии левлатинибом (табл. 4) [32].

Клинический случай 1

Пациентка Н., 43 года. Основной диагноз: рак левой почки (с)T3N0M1. Метастатическое поражение легких. Группа промежуточного прогноза по IMDC. Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии в анамнезе. В качестве оптимального варианта лекарственной противоопухолевой терапии выбран комбинированный режим «ленватиниб (в дозе 20 мг раз в сутки внутрь) + пембролизумаб (в дозе 200 мг внутривенно раз в 3 недели)». Выполнен оптимальный объем обследования (суточный мониторинг АД, ЭКГ, Эхо-КГ). Базисный кардиоваскулярный риск классифицирован как низкий. С первых дней приема левлатиниба пациентка ежедневно измеряла АД. На 4-й день отметила повышение АД до 250/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью. На фоне назначенной антигипертензивной терапии (моксонидин, гидрохлоротиазид) целевые цифры АД достигнуты не были. Учитывая молодой возраст пациентки и крайне высокие значения АД, назначена тройная комбинированная терапия: телмисартан 80 мг раз в сутки утром + лерканидипин 10 мг раз в сутки вечером + гидрохлоротиазид 25 мг раз в сутки утром. Рекомендовано ежедневное двукратное измерение АД. На данной терапии было зафиксировано достижение це-

левых значений АД – менее 140/90 мм рт. ст. По решению лечащего врача противоопухолевая терапия левлатинибом продолжена без редукции дозы. В процессе лечения основного заболевания была достигнута стабилизация опухолевого процесса. Цифры АД сохраняются в пределах целевых значений на фоне постоянного приема подобранной антигипертензивной терапии.

Клинический случай 2

Пациент Н., 73 года. Основной диагноз: рак правой почки (с)T2N0M1. Метастатическое поражение легких. Группа неблагоприятного прогноза по IMDC. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II степени, артериальная гипертензия III степени (нормотензия на фоне нерегулярного приема триплексама 10 мг + 2,5 мг + 10 мг раз в сутки), риск сердечно-сосудистых осложнений – IV, очень высокий. При дообследовании выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Базовый кардиоваскулярный риск классифицирован как высокий. В качестве оптимального варианта лекарственной противоопухолевой терапии выбран комбинированный режим «ленватиниб (в дозе 20 мг раз в сутки внутрь) + пембролизумаб (в дозе 200 мг внутривенно раз в 3 недели)». Рекомендовано ежедневное двукратное измерение АД.

Через 6 дней приема противоопухолевой терапии отметил легкий дискомфорт в области сердца, тяжесть в голове. При измерении АД автоматическим аппаратом – АД 200/100 мм рт. ст. Регулярный прием триплексама не позволил достичь оптимальных цифр АД. Учитывая возраст пациента, объем хронической патологии, высокую группу кардиоваскулярного риска и неоптимальный эффект проводимой антигипертензивной терапии, рекомендована коррекция терапии. Назначена тройная комбинация: телмисартан 80 мг 2 раза в сутки + лерканидипин 20 мг раз в сутки вечером + гидрохлоротиазид 25 мг раз в сутки утром. Выполнены ЭКГ, Эхо-КГ – клинически значимые изменения отсутствуют.

При повторном осмотре через 3 недели зафиксировано стойкое достижение целевых значений АД. По решению лечащего врача противоопухолевая терапия левлатинибом продолжена без редукции дозы. Рекомендованы постоянный прием антигипертензивных препаратов, регулярное ведение дневника АД, выполнение ЭКГ и Эхо-КГ раз в 3 месяца, контроль эффективности противоопухолевой терапии. Возможность продолжить противоопухолевую терапию позволила достичь стабилизации основного заболевания при первом контроле.

Заключение

Значимое превосходство комбинации левлатиниба с пембролизумабом над сунитинибом по выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоте объективного ответа на первой линии терапии распространенного почечноклеточного рака сопровождается развитием нежелательных явлений, в частности артериальной гипертензии, которая поддается адекватному контролю при своевременной диагностике и проведении

оптимального гипотензивного лечения. В настоящий момент именно комбинированные режимы с включением антиангиогенных и иммунотерапевтических препаратов являются стандартом терапии первой линии распространенного почечнопочечного рака. Больше половины пациентов, которым назначаются ингибиторы VEGF, сталкиваются с артериальной гипертензией в процессе лечения. Важно при терапии антиангиогенными препаратами оценить базовый кардиоваскулярный риск пациента, определить мероприятия по снижению кардиоваскулярных рисков, обучить пациента мониторингу АД, своевременно корректировать повышение артериального давления.

В представленных клинических случаях продемонстрирован междисциплинарный подход ведения пациентов, где своевременное привлечение кардиолога при развитии артериальной гипертензии на фоне приема лenvатиниба позволило достичь целевых уровней артериального давления на оптимальной гипотензивной терапии и продолжить противоопухолевое лечение метастатического почечнопочечного рака эффективной комбинацией лenvатиниба с пембролизумабом.

Список литературы / References

1. Global Cancer Observatory (iarc.fr).
2. Под редакцией А.Д. Каприна, ВВСОШ. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Edited by A.D. Kaprin, VSOSh. The state of oncological care to the population of Russia in 2021 (2022).
3. Gloeckler Ries L. A., Reichman M. E., Lewis D. R., Hankey B. F. & Edwards B. K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 8, 541–52 (2003).
4. Gloeckler Ries L. A., Reichman M. E., Lewis D. R., Hankey B. F. & Edwards B. K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 8, 541–52 (2003).
5. Vaishampayan U. et al. The Effect of Targeted Therapy on Overall Survival in Advanced Renal Cancer: A Study of the National Surveillance Epidemiology and End Results Registry Database. *Clin Genitourin Cancer* 12, 124–129 (2014).
6. Motzer R. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 384, 1289–1300 (2021).
7. Choueiri T. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): Extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 228–38.
8. Armstrong G. T. et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 31, 3673–80 (2013).
9. Kantor A. F., Li F. P., Janov A. J., Tarbell N. J. & Sallan S. E. Hypertension in long-term survivors of childhood renal cancers. *J Clin Oncol* 7, 912–5 (1989).
10. Fraeman K. H., Nordstrom B. L., Luo W., Landis S. H. & Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: A retrospective cohort study. *Int J Hypertens* 2013, 379252 (2013).
11. Petrelli F. et al. Effects of hypertension on cancer survival: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 51, e13493 (2021).
12. Whelton P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Manage-

- ment of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 71, e127–e248 (2018).
13. Advani A. et al. Role of VEGF in maintaining renal structure and function under normotensive and hypertensive conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 14448–14453 (2007).
 14. Eremina V. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 358, 1129–36 (2008).
 15. Lankhorst S., Kappers M. H. W., van Esch J. H. M., Danser A. H. J. & van den Meiracker A. H. Hypertension During Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition: Focus on Nitric Oxide, Endothelin-1, and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 20, 135–145 (2014).
 16. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf.
 17. Schlumberger M. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372, 621–30 (2015).
 18. Lyon A. R. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 22, 1945–1960 (2020).
 19. Cohen J. B. & Cohen D. L. Integrating Out-of-Office Blood Pressure in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 18, 112 (2016).
 20. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension. *Ann Intern Med* 170, 853–862 (2019).
 21. Kronish I. M. et al. Barriers to conducting ambulatory and home blood pressure monitoring during hypertension screening in the United States. *Journal of the American Society of Hypertension* 11, 573–580 (2017).
 22. McManus R. J. et al. Effect of Self-monitoring and Medication Self-titration on Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: The TASMIN-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312, 799–808 (2014).
 23. Bamias A. et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer* 47, 1660–1668 (2011).
 24. Costa L. J. M., Varella P. C. S. & del Giglio, A. White coat effect in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 12, 372–373 (2003).
 25. Bottinor W. J. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. *JACC Cardiooncol* 1, 14–23 (2019).
 26. Li X.-Y., Sun J.-F. & Hu S.-Q. The synergy of RASBs and chemotherapy.
 27. Wright J. J. T. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease. Results From the AASK Trial. *JAMA* 288, 2421 (2002).
 28. Leenen F. H. H. et al. Clinical Events in High-Risk Hypertensive Patients Randomly Assigned to Calcium Channel Blocker Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension* 48, 374–384 (2006).
 29. Carey R. M. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 72, e53–e90 (2018).
 30. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *European Heart Journal* (2022) 00, 18 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
 31. Lyon A. R. et al., Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov; 22 (11): 1945–1960. DOI: 10.1002/ehfj.1920. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326.
 32. Инструкция по применению препарата Ленвима® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015).

Instructions for use of the drug Lenvima® (RU: LP-003398 dated 12/29/2015).

Статья поступила / Received 22.05.23
Получена после рецензирования / Revised 06.06.23
Принята в печать / Accepted 08.06.23

Сведения об авторах

Козьявин Никита Александрович, врач функциональной диагностики, кардиолог, онколог, терапевт, зав. консультативно-диагностическим центром¹. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

Мурейко Екатерина Андреевна, ординатор¹. E-mail: emureyko@mail.ru

Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., проф. кафедры функциональной диагностики, декан медико-биологического факультета². E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Козьявин Никита Александрович. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

About authors

Kozyavin Nikita A., functional diagnostics' physician, cardiologist, oncologist, therapist, head of Consultative and Diagnostic Centre¹. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

Mureiko Ekaterina A., intern¹. E-mail: emureyko@mail.ru

Nikiforov Viktor S., DM Sci (habil.), professor at Dept of Functional Diagnostics, dean of Faculty of Medicine and Biology². E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kozyavin Nikita A. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

Для цитирования: Козьявин Н.А., Мурейко Е.А., Никифоров В.С. Управление артериальной гипертензией на фоне терапии антиангиогенными препаратами при метастатическом почечнопочечном раке. Медицинский алфавит. 2023; (17): 58–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-58-64>.

For citation: Kozyavin N. A., Mureyko E. A., Nikiforov V. S. Management of arterial hypertension during therapy with antiangiogenic drugs in metastatic renal cell carcinoma. *Medical alphabet*. 2023; (17): 58–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-58-64>.

