

# Рекомендации по лечению пациентов с прогрессирующим или метастатическим почечно-клеточным раком комбинацией лenvатиниба и эверолимуса\*

E. Grande, H. Glen, J. Aller, G. Argenziano, M.J. Lamas, P. Ruzniewski, J.L. Zamorano, K. Edmonds, S. Sarker, M. Staehler, J. Larkin

На сегодняшний день существует несколько вариантов терапии 2-й линии для пациентов с почечно-клеточным раком после неудачи 1-й линии терапии ингибиторами тирозинкиназ. Недавно были одобрены для лечения кабозантиниб, ниволумаб и комбинация лenvатиниб + эверолимус. Отсутствие надежных биомаркеров, а также ограниченность данных проспективных сравнений различных препаратов затрудняют выбор тактики лечения 2-й линии в рутинной клинической практике.

В настоящем обзоре мы описываем профиль безопасности комбинации лenvатиниб + эверолимус при почечно-клеточном раке. Данная комбинация обеспечила наиболее высокие показатели объективного ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в исследованиях с перекрестным дизайном. В то же время профиль безопасности этой комбинации, включая частоту общих и тяжелых нежелательных явлений, процент пациентов, которым потребовалось снижение дозы или полная отмена лечения, был менее благоприятным по сравнению с доступными вариантами монотерапии. Это позволяет предположить, что более тщательный контроль токсических реакций может способствовать достижению максимальной активности этих двух средств, одновременно защищая пациентов от неоправданного вреда.

**Цель** — разработка междисциплинарных рекомендаций для пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, перед началом лечения комбинацией лenvатиниб + эверолимус, в том числе по контролю терапии с точки зрения повседневной клинической практики.

## Основные положения:

- Комбинация лenvатиниба и эверолимуса одобрена для лечения пациентов с почечно-клеточным раком, рефрактерным к терапии ингибиторами тирозинкиназ, на основании высоких показателей объективного ответа, длительной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости.
- Профиль безопасности этой комбинации включает высокую частоту общих и тяжелых нежелательных явлений, при этом многие пациенты нуждаются в снижении дозы или прекращении лечения. Это позволяет предположить, что более эффективный контроль токсических реакций может способствовать достижению максимальной активности комбинации препаратов, одновременно защищая пациентов от неоправданного вреда.
- В этой статье мы представили междисциплинарные рекомендации по консультированию пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, перед началом лечения лenvатинибом в комбинации с эверолимусом, в том числе по контролю терапии с точки зрения повседневной клинической практики.

**Ключевые слова:** коррекция дозы, эверолимус, лenvатиниб, оптимизация, почечно-клеточный рак, терапия, безопасность

**Для цитирования:** Grande E., Glen H., Aller J. и др. Рекомендации по лечению пациентов с прогрессирующим или метастатическим почечно-клеточным раком комбинацией лenvатиниба и эверолимуса. Онкоурология 2020;16(4):61–81.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-61-81



## 1. Введение

У большинства пациентов с раком почки диагностируют почечно-клеточный вариант опухоли (ПКР) [1]. Основным генетическим триггером светлоклеточного варианта ПКР являются мутации гена-супрессора опухолевого роста — гена фон Гиппеля—Линдау (Von Hippel—Lindau, *VHL*), что приводит к повышению продукции и высвобождению факторов проангиогенеза [2, 3]. По данным молекулярно-генетических исследований 28 % случаев светлоклеточного ПКР имеют определенные изменения, влияющие на сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, что, вероятно, играет роль в прогрессии опухоли [4].

До недавнего времени существовало 2 основных варианта терапии 2-й линии, которые чаще других назначались для лечения пациентов с ПКР: пероральный ингибитор mTOR эверолимус [5, 6] и ингибитор рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) акситиниб [7]. В последнее десятилетие ингибиторы ангиогенеза и ингибиторы mTOR широко использовались последовательно после предшествующей монотерапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), что способствовало увеличению общей выживаемости (ОВ) и повышению качества жизни пациентов [8, 9]. Помимо комбинации лenvатиниб + эверолимус (ЛЕНЭВЕ)

\*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Grande E., Glen H., Aller J. et al. Recommendations on managing lenvatinib and everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma. Expert Opinion on Drug Safety 2017. DOI: 10.1080/14740338.2017.1380624.

[10, 11] еще 2 препарата были недавно одобрены для лечения пациентов с ПКР после прогрессирования заболевания на фоне ингибиторов ангиогенеза (после как минимум одной линии терапии): ниволумаб – ингибитор рецептора программируемой смерти 1 (PD-1) [12], кабозантиниб – ИТК, действующий на VEGFR, рецептор фактора роста гепатоцитов (MET) и AXL-рецептор [13, 14]. Было установлено, что и ниволумаб, и кабозантиниб обеспечивают большую ОВ по сравнению с монотерапией эверолимусом при назначении во 2-й и 3-й линии лечения [12, 14]. Кроме этого, ниволумаб способствовал улучшению качества жизни пациентов с ПКР по сравнению с эверолимусом [15].

Среди врачей, имеющих большой опыт применения ИТК в повседневной практике, есть устоявшееся мнение в отношении прямой взаимосвязи между дозой ИТК и клиническим исходом, а также развитием токсических реакций. Чем больше доза препарата, тем выше будет его концентрация в плазме крови и, следовательно, можно ожидать лучшие показатели ответа на терапию, выживаемости без прогрессирования и ОВ [16–19]. Также в литературе имеются данные, подтверждающие, что степень тяжести нежелательных явлений (НЯ) может быть ассоциирована с лучшими исходами у пациентов, получающих монотерапию ингибиторами mTOR [20]. Таким образом, поддержание запланированной дозы – ключевой фактор для достижения наилучших клинических результатов применения ИТК и ингибиторов mTOR в рутинной практике. Если врач имеет достаточный опыт контроля побочных эффектов, правильного подбора дозы и поддержания графика приема препаратов, то его пациент с ПКР имеет более высокую вероятность получить максимальную пользу от лечения. Поскольку НЯ являются следствием изменений в различных органах и системах организма, очевидно, что глубокие знания и понимание их патофизиологических и клинических последствий, а также мультидисциплинарный подход к лечению нежелательных реакций, сформировавшихся вследствие применения ИТК или ингибиторов mTOR, помогут воздействовать на ожидаемые клинические исходы.

Мы постарались обобщить имеющиеся данные о комбинации ЛЕНЭВЕ и предоставить врачам практические рекомендации по обучению пациентов, мониторингу и ведению больных с ПКР, получающих эту комбинацию.

## 2. Ленватиниб + эверолимус: механизм действия

Ленватиниб является мультитаргетным ингибитором тирозинкиназ, действующим на VEGFR1–3, рецепторы фактора роста фибробластов 1–4 (fibroblast growth factor receptors 1–4, FGFR1–4), рецепторы тромбоцитарного фактора роста  $\beta$  (platelet-derived growth factor receptors  $\beta$ , PDGFR- $\beta$ ) и другие тирозинкиназные рецепторы, включая RET и KIT [21, 22]. На сегодняшний день ленватиниб

одобрен в США, Европе и Японии для лечения метастатического, прогрессирующего, рефрактерного к радиоактивному йоду дифференцированного рака щитовидной железы в качестве монотерапии и в комбинации с эверолимусом для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим ПКР после предшествующей VEGF-таргетной терапии [23–26].

Эверолимус – ингибитор киназы mTOR, который впервые был одобрен в 2009 г. для лечения прогрессирующего ПКР после терапии сунитинибом или сорафенибом [27]. Кроме этого, эверолимус был одобрен для лечения гормон-рецептор-положительного HER2-отрицательного рака молочной железы в комбинации с экземестаном после терапии летрозолом или анастрозолом, а также для пациентов с нерезектабельными или метастатическими прогрессирующими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта или легкого.

Молекулярное обоснование для применения комбинации ингибитора ангиогенеза и блокатора пути PI3K/Akt/mTOR заключается в обеспечении синергии их действия у пациентов с ПКР, когда, как уже упоминалось выше, оба эти компонента являются ключевыми в канцерогенезе.

## 3. Ленватиниб + эверолимус: фармакокинетика и фармакодинамика

Время достижения максимальной концентрации в плазме крови при пероральном приеме ленватиниба в виде монотерапии обычно составляет от 1 до 4 ч [26, 28, 29]. Существует несколько факторов, оказывающих незначительное, хотя и достоверное влияние на фармакокинетику ленватиниба (не рассматриваются как клинически значимые и требующие коррекции дозы): масса тела, маркеры функции печени (щелочная фосфатаза и альбумин) и одновременное введение индукторов и ингибиторов CYP3A4. Доза, пол, раса, возраст, статус по шкале ECOG, маркеры функции почек или щитовидной железы не оказывают влияния на фармакокинетику ленватиниба [30].

## 4. Ленватиниб + эверолимус: эффективность

Эффективность ленватиниба изучалась в рандомизированном многоцентровом международном открытом исследовании фазы II NOPE-205, в котором препарат назначался в качестве 2-й линии терапии пациентам с распространенным или метастатическим светлоклеточным ПКР после одной линии анти-VEGF-терапии [10]. Все участники исследования ( $n = 153$ ) были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1. Пациенты групп сравнения получали эверолимус в дозе 10 мг/сут или ленватиниб в дозе 24 мг/сут (монотерапия), а пациенты экспериментальной группы получали оба препарата в дозах 18 и 5 мг/сут соответственно. Независимый анализ полученных через 12,9 мес (медиана) рентгенологических снимков показал, что комбинация ЛЕНЭВЕ

превосходила монотерапию эверолимусом по частоте объективного ответа (35 (22–50) % против 0 (0–7) % в группе сравнения), выживаемости без прогрессирования (медиана 12,8 (7,4–17,5) мес против 5,6 (3,6–9,3) мес в группе сравнения; отношение рисков (ОР) 0,45; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,27–0,79;  $p = 0,0029$ ) и ОВ (25,5 (16,4–не достигнута) мес против 15,4 (11,8–19,6) мес в группе сравнения; ОР 0,51; 95 % ДИ 0,30–0,88;  $p = 0,024$ ) [11]. Анализ *post hoc*, ограниченный небольшим числом пациентов, показал улучшение исходов независимо от предшествующей VEGF-таргетной терапии [26, 31]. В табл. 1 представлены результаты оценки эффективности новых препаратов, одобренных в качестве терапии 2-й линии для пациентов с ПКР.

### 5. Ленватиниб + эверолимус: профиль безопасности

Наиболее частыми НЯ, наблюдавшимися в группе ЛЕНЭВЕ в исследовании NOPE-205, были диарея (85 %), повышенная утомляемость или астения (59 %), рвота (45 %) и артериальная гипертензия (41 %) (табл. 2) [10]. У 71 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ, отмечены НЯ III или IV степени тяжести, включая диарею (20 %), повышенную утомляемость (14 %), гипертонию (14 %), рвоту (8 %) и гипертриглицеридемию (8 %).

Профиль безопасности комбинации ЛЕНЭВЕ согласуется с известными токсическими реакциями для каждого отдельного препарата.

Наиболее частыми ( $\geq 30$  % пациентов) НЯ, регистрируемыми на фоне монотерапии ленватинибом у пациентов с распространенным дифференцированным раком щитовидной железы, были (в порядке убывания встречаемости): артериальная гипертензия, диарея, снижение аппетита, массы тела, повышенная утомляемость, тошнота, протеинурия, стоматит, рвота, дисфония, головная боль и ладонно-подошвенная эритродизестезия [28, 31].

У больных ПКР, получавших ленватиниб в виде монотерапии, чаще всего регистрировали диарею, снижение аппетита, тошноту, повышенную утомляемость или астению, снижение массы тела, дисфонию, запоры, рвоту, гипотиреоз, артериальную гипертензию [10, 31].

Наиболее распространенными НЯ, ассоциированными с приемом эверолимуса в клинических испытаниях среди пациентов с прогрессирующим раком, были стоматит, сыпь, повышенная утомляемость, диарея, инфекции, тошнота, снижение аппетита, анемия, дисгевзия, пневмонит, гипергликемия, снижение массы тела, зуд, астения, периферические отеки, гиперхолестеринемия, эпистаксис и головная боль [31].

Среди пациентов с ПКР, получавших ЛЕНЭВЕ, чаще всего отмечались диарея, повышенная утомляемость, снижение аппетита, рвота, тошнота, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, кашель, стоматит, периферические отеки, снижение массы тела, одышка и гиперхолестеринемия [31].

Сравнение известных профилей безопасности ленватиниба и эверолимуса как отдельных препаратов с профилем безопасности комбинации ЛЕНЭВЕ позволило выявить 11 НЯ, наиболее характерных именно для совместного использования этих 2 средств: диарея, гиперхолестеринемия, гипотиреоз, гипертриглицеридемия, повышенная утомляемость, рвота, острая почечная недостаточность, обезвоживание, анемия, гипергликемия и зуд [31].

В исследовании NOPE-205 [10] 1 пациент группы ЛЕНЭВЕ умер по причине внутримозгового кровоизлияния, 3 летальных исхода в группе монотерапии ленватинибом по причине инфаркта миокарда, внутречрепного кровоизлияния и сепсиса, 2 пациента в группе сравнения (монотерапия эверолимусом) погибли по причине сепсиса и дыхательной недостаточности.

Клинический исход лечения терапии 1-й линии не оказывает особого влияния на выбор препарата 2-й линии лечения, поскольку клинический ответ на 2-ю линию терапии ингибитором VEGFR не зависит от ответа на 1-ю линию терапии ингибитором VEGFR [32]. Однако токсические реакции, связанные с приемом препарата в 1-й линии, могут препятствовать применению другого ИТК в рамках терапии 2-й линии, даже если кумулятивная токсичность наблюдается не всегда [33–36].

В исследовании NOPE-205 все пациенты группы ЛЕНЭВЕ ранее получали таргетную анти-VEGF-терапию (сунитиниб, пазопаниб, тивозаниб, акситиниб, сорафениб и др.) и были включены в исследование в течение 9 мес после завершения предыдущей линии лечения [10]. Медиана продолжительности лечения ингибитором VEGF в 1-й линии составила 9,8 (2,0–66,2) мес, медиана времени между окончанием таргетной анти-VEGF-терапии и включением в исследование NOPE-205 составила 1,5 мес (интерквартильный диапазон 1,1–2,3 мес) [10, 31]. До сих пор нет четкого понимания в отношении кумуляции нежелательных реакций при последовательном использовании двух ИТК, а также как можно снизить подобный эффект правильным подбором ИТК с различными профилями токсичности.

В табл. 2 представлены показатели безопасности и потребовавшие изменения дозы токсические реакции, которые наблюдались в основных исследованиях, изучавших новые препараты во 2-й линии для лечения ПКР. В целом профиль безопасности ЛЕНЭВЕ сопоставим с таковым других ИТК VEGFR, включая акситиниб и кабозантиниб.

Медиана времени до регистрации основного НЯ показана в табл. 3. Диарея и артериальная гипертензия, как правило, возникают раньше остальных. Эпизод артериальной гипертензии был зарегистрирован в первом цикле у 21 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ [31]. Протеинурию чаще всего фиксировали в течение первых 2 циклов лечения [31]. Геморрагические явления

Таблица 1. Основные характеристики пациентов и показатели эффективности препаратов, одобренных в качестве 2-й линии терапии почечно-клеточного рака по данным наиболее важных клинических испытаний

Характеристика	Акситиниб (AXIS) [7]	Кабозантиниб (METEOR) [13, 14]	Лenvатиниб + эверолимус (HOPE-205) [10, 11]	Ниволумаб (CHECKMATE-025) [12]	Эверолимус RECORD-1 [5, 6]
Фаза исследования	III	III	II	III	III
Размер выборки, n (в каждой группе)	361	330	51	410	277
Популяция пациентов	2-я линия терапии – 100 %	2-я линия терапии – 71 %	2-я линия терапии – 100 %	2-я линия терапии – 72 %	2-я линия терапии – 21 %*
		3-я линия терапии – 29 %		3-я линия терапии – 28 %	>2-й линии терапии – 79 %*
Риск по шкале MSKCC, %:					
благоприятный	28	45	24	35	29
промежуточный	37	42	37	49	56
неблагоприятный	33	12	39	16	14
Препарат	Сорафениб	Эверолимус	Эверолимус	Эверолимус	Плацебо
Частота объективного ответа (независимая централизованная оценка), %	19	17	35	22	2
Процент пациентов с прогрессированием заболевания	22	12	4	35	19**
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	6,7 (ОР 0,66)	7,4 (ОР 0,51)	12,8 (ОР 0,40)	4,6 (ОР 0,88)	4,9 (ОР 0,33)
Медиана общей выживаемости, мес	20,1 (ОР 0,96)	21,4 (ОР 0,66)	25,5 (ОР 0,59)	25,0 (ОР 0,73)	14,8 (ОР 0,87)

\* Не указано, для каких групп лечения. Проценты рассчитаны для общей популяции пациентов.

\*\* Не сообщается в отчете по результатам окончательного анализа, однако при первичной публикации результатов второго промежуточного анализа доля пациентов с прогрессированием заболевания составила 19 % [5, 6].

Примечание. MSKCC – Memorial Sloan–Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга); ОР – отношение рисков.

**Таблица 2.** Самые распространенные НЯ (частота и степень тяжести) по данным наиболее важных клинических исследований, послуживших основанием для одобрения акситиниба (исследование AXIS), кабозантиниба (исследование METEOR), ленаватиниба (исследование HOPE-205), ниволумаба (исследование СHECKMATE-025) и эверолимуса (исследование RECORD-1) для лечения почечно-клеточного рака. Развившиеся в результате лечения НЯ (независимо от того, были ли они связаны с исследуемым препаратом) представлены для всех исследований, кроме СHECKMATE-025, для которого указаны НЯ, ассоциированные с лечением

Характеристика	Акситиниб (AXIS) (n = 359) [7]	Кабозантиниб (METEOR) (n = 322) [13, 14]	Ленаватиниб + эверолимус (HOPE-205) (n = 51) [10]	Ниволумаб* (СHECKMATE-025) (n = 406) [12]	Эверолимус (RECORD-1) (n = 274) [5, 6]
Медиана продолжительности лечения (диапазон)	6,4 (0,03–22) мес	8,3 (ИКД 4,2–14,6) мес	7,6 (0,7–22,6) мес	5,5 (<0,1–29,6) мес	141 (19–451) день
Снижение дозы, %	30	60	71	Не допускается	7
Отмена вследствие развития НЯ, %	7	9	25	8	10**
НЯ III–IV степени тяжести, %	56	68	71	Н/д	Н/д
НЯ, ассоциированные с лечением, %	Н/д	Н/д	63	19	Н/д
Вызванные лечением НЯ I–II/III–IV степени тяжести, %:					
диарея	44/11	63/11	65/20	11/1	30/1
снижение аппетита	29/5	44/2	45/6	11/1	Н/д
повышенная утомляемость или астения	44/16	62/13	45/14	31/2	31, или 33/5, или 3
рвота	21/3	30/2	37/8	<1	20/2
тошнота	29/3	46/4	35/6	13/1	26/1
гиперхолестеринемия	<1	4/2	31/12	1	77/4
снижение массы тела	23/2	29/2	29/2	<1	Н/д
стоматит	14/1	20/2	29/0	2	44/4
гипертриглицеридемия	<1	4/2	27/8	1	73/1
артериальная гипертензия	24/16	22/15	27/14	<1	Н/д
гипотиреоз	18/1	20/0	24/0	<1	Н/д
протеинурия	11/3	10/2	18/4	<1	Н/д
кожная сыпь	12/1	14/1	18/0	9/1	29/1
гипергликемия	<1	4/1	16/0	1	57/15
ладонно-подошвенная эритродизестезия	22/5	34/8	8/0	<1	Н/д
пневмонит	0	0	<1	3/1	14/4

\* Указаны НЯ, ассоциированные с лечением.

\*\* Не сообщается в отчете по результатам окончательного анализа, однако при первичной публикации результатов второго промежуточного анализа токсические реакции потребовали отмены лечения у 10 % пациентов, принимающих эверолимус. Профиль безопасности при окончательном анализе соответствовал таковому при втором промежуточном анализе [5, 6].

Примечание. НЯ — нежелательное явление; ИКД — интерквартильный диапазон; н/д — нет данных.

Таблица 3. Наиболее распространенные НЯ, развившиеся на фоне приема ЛЕНЭВЕ [26, 31]

НЯ	Частота НЯ в группе ЛЕНЭВЕ в исследовании NORE-205 (n = 51), %		Отмена препарата из-за НЯ (n = 51), %	Медиана времени до начала новых НЯ или до ухудшения, нед						
	Любая степень тяжести	≥III степень тяжести		Любая степень тяжести	≥III степень тяжести					
Диарея	81	21	2	4,1	8,1					
Артериальная гипертензия	42	13	0	4,9	6,9					
Протеинурия	31	8	5	6,1	20,1					
Со стороны печени	15	3	3	6,7	14,2					
	Повышение уровня АЛТ – 10 Повышение уровня АСТ – 5 Повышение уровня билирубина – 3	Повышение уровня АЛТ – 2 Повышение уровня АСТ – 2 Повышение уровня билирубина – 0								
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	16	0	0	7,2	Не применимо					
Со стороны почек: нарушение функции почек почечная недостаточность	18	10	0	8,1	8,1					
	8 3	10								
Геморрагии	39	8	3	10,2	7,6					
Снижение фракции выброса левого желудочка/сердечная недостаточность	5	3	Н/д	15,7	32,8					
Венозная тромбозия	7	4	Н/д	28,1	20,6					
Гипокальциемия	8	3	0	28,3	45,9					
Удлинение интервала QTс, мс: <31 30–60 >60 >500	56 24 11 6		Н/д		35,1					
						2	2	0	69,6	69,6
						59	14	0	Н/д	Н/д
						31	2	0	Н/д	Н/д
Гипотиреоз	24	0	0	Н/д	Н/д					
Перфорация желудочно-кишечного тракта	2	2	Н/д	Н/д	Н/д					

**Примечание.** НЯ – нежелательное явление; ЛЕНЭВЕ – комбинация левантиниб + эверолимус; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; н/д – нет данных.

в основном возникали в начале терапии, затем их частота уменьшалась после 3 циклов [31].

В целом НЯ также возникают из-за ухудшения общего состояния здоровья пациента в контексте распространенного заболевания, которое является терминальным, агрессивным и претерпело длительную эволюцию.

## 6. Ленватиниб + эверолимус: ведение пациентов

### 6.1. Перед назначением комбинации ленватиниб + эверолимус

В повседневной практике перед назначением ЛЕНЭВЕ врач должен провести физикальный осмотр, проанализировать результаты биохимического и общего анализа (рис. 1).

### 6.1.1. Клинические и лабораторные обследования пациентов

#### 6.1.1.1. Анамнез

При назначении ЛЕНЭВЕ особое внимание следует уделять наличию у пациента сахарного диабета, неконтролируемой артериальной гипертензии, легочных заболеваний, сердечной недостаточности или неконтролируемых эндокринопатий. Важно отметить, что данные патологии не являются противопоказаниями для назначения ЛЕНЭВЕ, но должны хорошо контролироваться еще до начала терапии. Например, артериальная гипертензия должна быть скорректирована с помощью антигипертензивных средств до начала терапии ЛЕНЭВЕ.

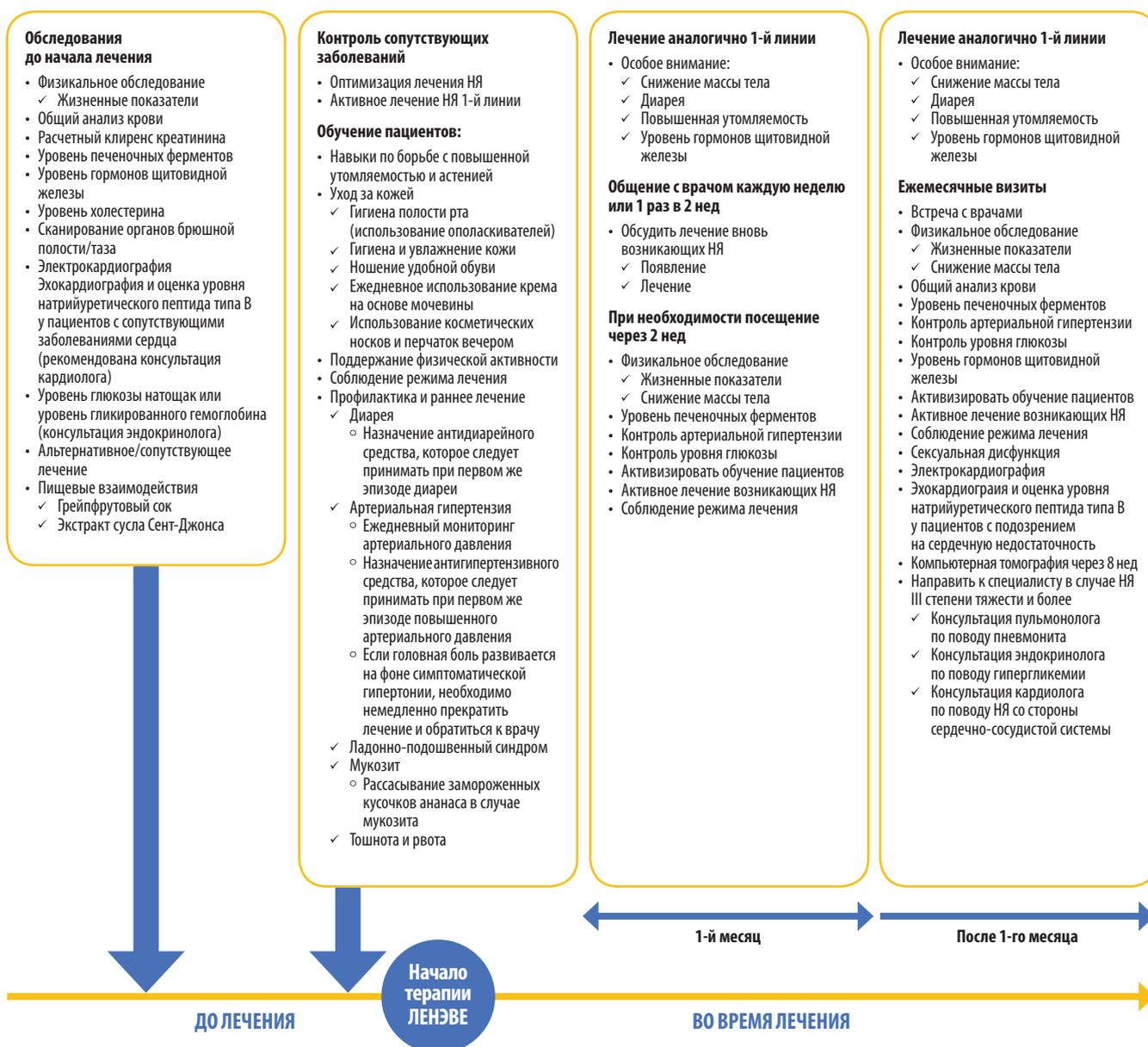


Рис. 1. Рекомендации по мероприятиям и срокам их проведения, которых следует придерживаться до и во время лечения ЛЕНЭВЕ

**6.1.1.2. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Как ленватиниб, так и эверолимус являются субстратами печеночных ферментов и транспортеров. Потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий ленватиниба считается достаточно низким, несмотря на ингибирование CYP3A4, CYP2C8, UGT1A4, UGT1A1, OAT2, OATP1B1, OAT1, OAT3 *in vitro* [31], но он может оказаться более значимым при использовании ленватиниба в комбинации с эверолимусом. Тем не менее по-прежнему важно подробно обсудить с пациентом препараты, которые он принимает, чтобы предвидеть возможные лекарственные взаимодействия с ленватинибом или эверолимусом. Наиболее часто онкологические больные принимают антигипертензивные, противодиазепинные (лоперамид) препараты, препараты для лечения патологии щитовидной железы, антидепрессанты, антикоагулянты (варфарин, кумарол), опиаты и омепразол.

В исследовании HOPE-205 пациенты группы ЛЕНЭВЕ также получали антигипертензивные препараты

(82,4 %, в основном амлодипин – 49,0 %), лоперамид (58,8 %), препараты для лечения заболеваний щитовидной железы или левотироксин (52,9 %) [31]. Кроме этого, следует пересмотреть применение трав и других растительных средств с фармакологической активностью, которые могут взаимодействовать с эверолимусом или ленватинибом.

Удлинение интервала QT >500 мс считается значимым фактором риска развития желудочковых аритмий [37]. Удлинение интервала QTc >500 мс было зафиксировано только у 6 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ. Однако одновременное использование других лекарственных препаратов, а именно лоперамида, может увеличить риск удлинения интервала QT и, следовательно, аритмии [38]. Электролитный дисбаланс из-за диареи тоже может увеличить риск развития аритмии.

В табл. 4 приводится краткое описание часто применяемых лекарственных средств, которые могут взаимодействовать с ленватинибом или эверолимусом. В настоящее время не рекомендуется коррекция дозы

**Таблица 4.** Взаимодействие ленватиниба и эверолимуса с другими лекарственными средствами. Препараты, которые следует применять с осторожностью при одновременном назначении с ЛЕНЭВЕ. К лекарственным средствам, которые используются большинством пациентов при лечении ЛЕНЭВЕ, относятся антигипертензивные, антидиарейные (лоперамид) средства, препараты для лечения заболеваний щитовидной железы, антидепрессанты, омепразол, антикоагулянты. Информацию о потенциальных взаимодействиях с препаратами, пролонгирующими интервал QT, можно найти на сайте <https://crediblemeds.org> (дата обращения 24.03.2017)

	Азольные противогрибковые препараты	Итраконазол Кетоконазол Позаконазол
	Макролиды	Кларитромицин
	Кетолиды	Телитромицин
	Препараты против вируса иммунодефицита человека и гепатита С	Атазанавир Дарунавир Лопинавир Саквинавир Ритонавир Кобицистат Телапревир Омбитасвир и/или дасабувир Боцепревир Элвитегравир
Сильные ингибиторы CYP3A4 (≥5-кратное увеличение AUC или более чем 80 % снижение клиренса субстратов CYP3A)	Антидепрессанты	Нефазодон
	Травы и растительные препараты	Грейпфрутовый сок*
	Противотуберкулезный препарат	Рифампицин
	Противоэпилептический препарат	Карбамазепин, фенитоин
Сильные активаторы CYP3A4 (снижают AUC чувствительных субстратов определенного метаболического пути на ≥80 %)	Травы и растительные препараты	Зверобой
	Амиодарон, кларитромицин, циклоспорин, каптоприл, дилтиазем (умеренный), карведилол, дронедазон, итраконазол, кетоконазол, ритонавир, хинидин, саквинавир, теллапревир, верапамил, эритромицин	
Ингибиторы P-гликопротеина		
Препараты, увеличивающие интервал QT	Анестетики	Пропофол Севофлуран
	Антиаритмические препараты	Амиодарон Дизопирамид Дофетилид Дронедазон Флекаинид Ибутилид Прокаинамид Хинидин Соталол

	Антибиотики	Азитромицин Ципрофлоксацин Кларитромицин Эритромицин Левифлоксацин Метронидазол Моксифлоксацин Рокситромицин
	Противоопухолевые препараты	Триоксид мышьяка Вандетаниб
Препараты, увеличивающие интервал QT	Антидепрессанты	Амитриптилин Кломипрамин Циталопрам Эсциталопрам Флуоксетин Имипрамин Миртазапин Нортриптилин Пароксетин Тримипрамин Сертралин Венлафаксин
	Противорвотные препараты	Ондансетрон Доласетрон Домперидон Гранисетрон
	Противогрибковые препараты	Флуконазол Вориконазол Пентамидин Позаконазол
	Противомалярийные препараты	Хлорохин Галофантрин
	Антипсихотические препараты	Арипипразол Галоперидол Левомепромазин Левосульпирид Пимозид Палиперидон Рisperидон Сульпирид Сультоприд Тиоридазин
	Противорвотные/ антипсихотические препараты	Хлорпромазин Дроперидол
	Ингибитор холинэстеразы	Донепезил
	Местные анестетики	Кокаин
	Миорелаксанты	Теродилин
	Опиоидные антагонисты	Метадон
	Ингибиторы фосфодиэстеразы 3	Анагелид цилостазол
	Психоделические препараты	Ибогаин
	Сосудосуживающие препараты	Терлипрессин
	Сосудорасширяющие, сердечные препараты	Папаверина гидрохлорид (интракоронарно)
	Другие седативные препараты	Дексметомидин
Антигистаминные препараты	Дифенгидрамин	
Антагонисты кальция	Никардипин	

\* Можно считать сильным или умеренным ингибитором в зависимости от таких условий, как сила или концентрация.  
Примечание. ЛЕНЭВЕ – комбинация левнатиниб + эверолимус; AUC – площадь под ROC-кривой.

ленватиниба при совместном его применении с СУРЗА, Р-гликопротеином (Р-gp) и индукторами СУРЗА и Р-gp [28]. Более того, не обнаружено значительного влияния на фармакокинетику ленватиниба препаратов, способных повышать рН желудка, включая ингибиторы протонной помпы, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов и антацидные средства [30]. Для коррекции дозы эверолимуса нужно обратиться к инструкции по применению данного препарата. Необходимость использования препаратов, влияющих на интервал QT, также следует оценивать до и во время приема комбинации ЛЕНЭВЕ из-за возможного аддитивного эффекта.

#### 6.1.1.3. Легочная и сердечная функции

Пациенты, у которых в анамнезе имеются заболевания легких, ассоциированные с ограничением их функциональности, должны пройти детальное обследование перед принятием решения о назначении комбинации ЛЕНЭВЕ. При наличии клинических признаков одышки нужно провести оценку функциональных возможностей легких. Также важно провести оценку сердечной деятельности (измерение фракции выброса левого желудочка и электрокардиография) до начала лечения у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### 6.1.1.4. Анализ крови

Перед началом терапии следует провести полный анализ крови пациента, включающий определение уровней нейтрофилов, тромбоцитов, гемоглобина, печеночных ферментов, липидов и полный профиль гормонов щитовидной железы. Знание исходных значений поможет справиться с цитопенией, токсическими реакциями со стороны печени [39] и гипотиреозом, которые могут быть вызваны приемом ленватиниба, а также с гиперметаболическим синдромом, связанным с приемом эверолимуса.

#### 6.1.2. Обучение пациента (и опекуна)

Врач должен предоставить информацию о возможных побочных эффектах пациентам и лицам, осуществляющим уход за ними. Это может помочь снизить беспокойство пациента и повысить его уверенность в лечении и лечащем враче. Перед началом приема комбинации ЛЕНЭВЕ пациентам следует предоставить краткую, но исчерпывающую информацию с простыми инструкциями по профилактике или лечению побочных эффектов.

Обучение пациентов должно быть сосредоточено на информации о частоте и тяжести НЯ, способах их профилактики, которые помогут предотвратить их появление и снизить тяжесть частых НЯ, а также на советах относительно того, как активно контролировать возникающие токсические реакции с конкретными рекомендациями, когда следует обратиться за более ранней консультацией к лечащему врачу, а когда нужно срочно обратиться в отделение неотложной помощи.

На рис. 2 представлены краткие и простые инструкции, сформулированные на основе информации из инструкции по применению препаратов, и которые могут быть использованы в качестве учебного материала для пациентов в повседневной практике до начала лечения комбинацией ЛЕНЭВЕ. Кроме этого, важно давать рекомендации относительно образа жизни во время лечения, уделяя особое внимание пищевым привычкам, предпочтительным продуктам, частоте приема пищи, а также физическим упражнениям, если это возможно, чтобы избежать или снизить тяжесть некоторых токсических явлений на фоне приема ЛЕНЭВЕ (диарея, астения, усталость).

Наконец, для достижения максимальной эффективности терапии пациентов следует особенно поощрять за их приверженность к лечению и своевременный прием препаратов.

#### 6.2. Начальная фаза лечения (до стабилизации дозы): раннее выявление нежелательных явлений, профилактические мероприятия и коррекция дозы

Первый месяц лечения является ключевым для выбора подходящей для каждого больного дозы, а также для формирования уверенности в терапии у пациента и врача. В первый месяц пациенту желательно посещать врача (или связываться с ним по телефону) каждые 2 нед. Мониторинг возможной артериальной гипертензии наиболее важен на данном этапе. Следует учитывать комплаентность, добавление новых препаратов, НЯ и качество жизни пациента. На этом этапе также важно проводить обучение пациентов, мотивировать больного и его опекуна продолжать профилактический контроль НЯ. Раннее начало лечения новых НЯ поможет предотвратить их прогрессирование.

#### 6.3. Длительное лечение: периодический контроль и оценка ответа на терапию

После первого месяца лечения и если доза была стабилизирована, пациенту рекомендовано посещать врача 1 раз в месяц, хотя данные временные рамки могут варьировать в зависимости от особенностей больного. Помимо пациентов с хорошей переносимостью терапии, будут и такие, которым может потребоваться более тщательное наблюдение из-за сопутствующих заболеваний или трудностей в коррекции НЯ. Грамотное ведение пациента требует индивидуального подхода с учетом особенностей больного. В случае подозрения на сердечную недостаточность каждые 3 мес необходимо выполнять электрокардиографию, каждые 6 мес — эхокардиографию. Также нужно выполнять регулярный (каждые 2 мес) контроль уровня гормонов щитовидной железы, если симптомы не проявляются раньше. Ответ на терапию следует мониторить в соответствии с критериями RECIST с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости каждые 8–12 нед.

Как принимать левнатиниб + эверолимус	Каковы наиболее частые побочные эффекты, которых можно ожидать?	Что я должен сделать, чтобы избежать этих побочных эффектов?	Что мне делать, если появились эти побочные эффекты?
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуемая стартовая доза левнатиниба составляет 18 мг 1 раз в день.</li> <li>• Рекомендуемая доза эверолимуса составляет 5 мг 1 раз в день.</li> <li>• Вы можете принимать препараты с пищей или без нее, лучше во время завтрака.</li> <li>• Проплотите капсулы цетиликом, заливая их водой.</li> <li>• Принимайте капсулы в одно и то же время каждый день.</li> <li>• Продолжайте принимать лекарство до тех пор, пока лечение приносит Вам пользу (на основании решения лечащего врача).</li> <li>• Если Вы приняли дозу левнатиниба или эверолимуса больше, чем следует, немедленно обратитесь к врачу или фармацевту.</li> <li>• Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.</li> <li>• Что делать, если Вы забыли принять препарат, зависит от того, сколько времени осталось до следующего приема: <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ если до следующего приема осталось 12 ч или более, примите пропущенную дозу, как только вспомните, а затем примите следующую дозу в обычное время;</li> <li>◊ если до следующего приема осталось менее 12 ч, пропустите этот прием. Затем примите следующую дозу в обычное время</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• высокое артериальное давление;</li> <li>• потеря аппетита или снижение массы тела;</li> <li>• слабость и повышенная утомляемость;</li> <li>• диарея, боль в животе, расстройство пищеварения;</li> <li>• охриплость голоса;</li> <li>• отеки ног;</li> <li>• кожная сыпь, покраснение, зуд или шелушение кожи на руках и ногах;</li> <li>• сухость, боль или воспаление во рту, необычные вкусовые ощущения;</li> <li>• боль в суставах или мышцах;</li> <li>• головокружение;</li> <li>• выпадение волос;</li> <li>• кровотечения (чаще всего носовое кровотечение, но может также быть кровь в моче, кровоподтеки, кровотечения, десен или стенки кишечника);</li> <li>• изменения в анализе мочи на белок (высокий уровень) и инфекции мочевыводящих путей (повышенная частота мочеиспускания и боль при мочеиспускании);</li> <li>• головная боль и боль в спине</li> </ul>	<p>Многие побочные эффекты могут быть неприятными, но обычно они не являются серьезными. Кроме того, Вы будете довольно часто посещать своего лечащего врача. Здравый смысл очень важен для предотвращения побочных эффектов</p> <p>До и во время лечения:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вы должны поддерживать водный баланс в организме. Важно пить много жидкости (безалкогольных напитков).</li> <li>• Избегайте свое артериальное давление в соответствии с рекомендациями Вашего лечащего врача.</li> <li>• Поддерживайте физическую активность и ведите активный образ жизни.</li> <li>• Постарайтесь адаптировать свой образ жизни с учетом возможной повышенной утомляемости</li> </ul> <p><b>Конкретные советы, чтобы избежать побочных эффектов:</b></p> <p><b>Снижение массы тела</b> Снижение массы тела, скорее всего, произойдет</p> <p><b>Диарея:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• поддерживайте водный баланс в организме;</li> <li>• избегайте тяжелой пищи. Ешьте чаще, но более легкую пищу</li> </ul> <p>При необходимости принимайте пищевые добавки, чтобы уменьшить/избежать/компенсировать снижение массы тела</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• если у Вас диарея, избегайте продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, специй, жирной пищи, лактозосодержащих продуктов, орехов и семян, кофеиносодержащих напитков, алкоголя и т. д.;</li> <li>• важно пить больше воды, когда у Вас диарея;</li> <li>• принимайте лоперамид в стартовой дозе 4 мг, затем по 2 мг каждые 4 ч или после каждого жидкого стула до достижения максимальной дозы 16мг/сут.;</li> <li>• если необходимы более высокие дозы, Вам потребуется стационарное лечение;</li> <li>• Ваш врач может рекомендовать прерывать лечение примерно на 1 нед, прежде чем пробегнуть к снижению дозы левнатиниба, чтобы помочь Вам справиться с длительной или тяжелой диареей</li> </ul> <p><b>Кожная сыпь:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• важно ежедневно увлажнять кожу, особенно кожу рук и ног;</li> <li>• носите толстые хлопчатобумажные носки и удобную поддерживающую обувь для защиты ног;</li> <li>• надевайте хлопчатобумажные перчатки для защиты рук и резиновые перчатки при мытье посуды;</li> <li>• избегайте горячей воды;</li> <li>• настоятельно рекомендуется использовать солнцезащитный крем</li> </ul> <p><b>Высокое артериальное давление (гипертензия):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ваше артериальное давление должно хорошо контролироваться еще до того, как Вы начнете принимать комбинацию левнатиниб + эверолимус;</li> <li>• Ваш врач будет регулярно мониторировать Ваше артериальное давление во время лечения;</li> <li>• старайтесь избегать соленой пищи;</li> <li>• принимайте свои антигипертензивные препараты регулярно и по указанию лечащего врача</li> </ul> <p><b>Сексуальная дисфункция:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• у Вас может возникнуть сексуальная дисфункция;</li> <li>• мужчины могут испытывать трудности с эрекцией;</li> <li>• у женщины могут прекратиться менструации, также они могут испытывать сухость во время сексуальной активности, требующую смазки</li> </ul> <p><b>Ситуации, когда требуется немедленная консультация врача:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• в случае наступления беременности (у Вас или у партнера);</li> <li>• если Ваше артериальное давление повысилось более 160 мм рт. ст.;</li> <li>• если, несмотря на прием лоперамида, у Вас было более 8 эпизодов диареи;</li> <li>• если, несмотря на прием метоклопрамида, у Вас было более 8 эпизодов рвоты;</li> </ul>	<p>Если у Вас, несмотря на предпринятые меры профилактики, все же возникнут побочные эффекты, убедитесь, что Вы следуете рекомендациям своего лечащего врача</p>

#### 6.4. Режим дозирования препарата: практические правила и рекомендации

Рекомендуемая суточная доза ЛЕНЭВЕ составляет 18 мг ленватиниба (1 капсула по 10 мг и 2 капсулы по 4 мг) 1 раз в день в сочетании с 5 мг эверолимуса 1 раз в день; оба препарата принимают внутрь независимо от приема пищи, запивая водой. В случае развития токсических реакций, дозы могут быть снижены для адаптации пациента и формирования у него толерантности (табл. 5). Важно понять, является ли причиной токсических реакций отдельный препарат или комбинация ЛЕНЭВЕ, а затем в соответствии с этим проводить коррекцию дозы.

В исследовании NOPE-205 у 36 (71 %) пациентов, получавших комбинацию ЛЕНЭВЕ, потребовалось снизить дозу ленватиниба, что было проведено в течение первых 3 циклов лечения у 25 пациентов [10]. Медиана времени до первого снижения дозы составила 1,7 мес (интерквартильный диапазон 1,0–3,6 мес) [31]. Доза снижалась однократно у 29 % пациентов, двукратно – у 23,5 %, трехкратно – у 15,7 %, 4 раза и более – у 2 % [31]. Одному пациенту группы ЛЕНЭВЕ потребовалось снижение дозы эверолимуса [10]. Медиана суточной дозы составила 13,5 мг для ленватиниба (75,0 % от изначально запланированной дозы 18 мг) и 4,7 мг для эверолимуса (93,6 % от изначально запланированной дозы 5 мг) [26]. Финальные дозы ленватиниба распределились следующим образом: 18 мг у 29 %, 14 мг у 31 %, 10 мг у 23 %, 8 мг у 16 % и 4 мг у 2 % пациентов [26].

Дозы препаратов и режимы их введения должны подбираться в индивидуальном порядке вследствие высокой гетерогенности метаболизма лекарственных средств. Кроме этого, чтобы максимально повысить контроль над терапией, допускается временная отмена препаратов до тех пор, пока степень тяжести НЯ не снизится до I или менее. Может быть рассмотрено прерывание терапии на 1 или 2 нед, особенно в случае развития не тяжелых, но значительно влияющих на качество жизни НЯ. Сюда относятся мукозит, ладонно-подошвенная эритродизестезия, повышенная утомляемость, диарея II степени тяжести, т. е. те НЯ, которые могут быть купированы активным лечением. Рекомендации по дозам после возобновления лечения приведены ниже.

Кроме этого, в исследовании NOPE-205 активность ленватиниба в качестве монотерапии была весьма значительной. Так, по данным независимых экспертов, частота общего ответа в группе пациентов, принимавших только ленватиниб, составила 39 % (по критериям RECIST), медиана выживаемости без прогрессирования – 9,0 мес (95 % ДИ 5,6–10,2 мес), медиана ОВ – 18,4 мес (13,3 мес – не достигнута) [10, 11]. Следовательно, если во время лечения комбинацией ЛЕНЭВЕ у пациента развиваются ассоциированные

с эверолимусом НЯ, следует рассмотреть возможность продолжения лечения только ленватинибом. Максимальная доза ленватиниба (как в комбинации ЛЕНЭВЕ, так и при монотерапии) должна поддерживаться как можно дольше, с учетом баланса между токсичностью и ожидаемым результатом.

#### 6.5. Когда следует прекратить лечение при отсутствии прогрессирования заболевания

Несмотря на отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования заболевания, лечащий врач может решить, что ЛЕНЭВЕ больше не приносит пользы пациенту, и рекомендовать его отмену. Подобная рекомендация может быть дана в случае тяжелых и неконтролируемых токсических реакций, не поддающихся лечению, явного прогрессирования симптомов, ухудшения статуса пациента по шкале ECOG, сомнения в комплаентности и отзыва согласия пациентом. Перед принятием решения об отмене ЛЕНЭВЕ необходимо обязательно рассмотреть доступные опции последующей терапии и их ожидаемую переносимость. Если лечение комбинацией ЛЕНЭВЕ было прервано из-за токсических реакций, но нет никаких признаков прогрессирования заболевания, имеет смысл возобновить лечение ЛЕНЭВЕ, как только степень тяжести НЯ достигнет 0, I или приемлемой II, прежде чем начинать последующее лечение.

#### 7. Ленватиниб + эверолимус: практические рекомендации по лечению наиболее распространенных нежелательных явлений

Токсические реакции I степени тяжести и хорошо переносимые реакции II степени тяжести не требуют модификации лечения, а лишь могут создать необходимость откладывания приема дозы или временного прерывания терапии в соответствии с клиническим заключением лечащего врача. Многие из часто встречающихся легких/умеренных токсических реакций можно контролировать с помощью сопутствующего лечения без необходимости приостанавливать прием ЛЕНЭВЕ, так как пациенту важно получить максимально возможную дозу. Например, возникновение артериальной гипертензии не требует прерывания приема ЛЕНЭВЕ, а скорее создает необходимость коррекции антигипертензивной терапии. Впервые зафиксированные токсические реакции II и III степени тяжести требуют прекращения приема как ленватиниба, так и эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести НЯ не достигнет 0, I или приемлемой II. Если время, потребовавшееся для снижения степени тяжести НЯ до 0 или I, составляет менее 1 нед, рекомендуется продолжать прием в той же дозе при возобновлении лечения. Однако, если для устранения НЯ было необходимо прерывание лечения более чем на 1 нед, рекомендуется возобновить терапию с уменьшением

Таблица 5. Рекомендации по изменению дозы в связи с развитием токсических реакций, вызванных приемом комбинации левнатиниба и эверолимуса. Некоторые рекомендации по изменению режима дозирования препаратов, описанные в публикации, отличаются от рекомендаций инструкции по применению левнатиниба (РУ-ПП003398)

НЯ, связанные с приемом		
Левнатиниба	Эверолимуса	Комбинации левнатиниб + эверолимус
<p>НЯ, связанные с лечением: снижение массы тела, потеря аппетита, артериальная гипертензия<sup>2</sup></p>	<p>НЯ, связанные с лечением: пневмонит<sup>3</sup>, мукозит, гипергликемия<sup>2</sup>, диабет, гиперхолестеринемия<sup>2</sup>, гиперлипидемия<sup>2</sup>, инфекции, кожная сыпь<sup>2</sup>, стоматит</p>	<p>НЯ, связанные с лечением: повышенная утомляемость, астения, диарея<sup>2, 4</sup>, протеинурия<sup>2</sup>, ЛПЭ<sup>4</sup></p>
<b>Схема снижения дозы</b>		
<p><b>Стартовая доза</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>Стартовая доза</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>Стартовая доза</b></p> <p>Ежедневно</p>
<p><b>1-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>1-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>1-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>
<p><b>2-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>2-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>2-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>
<p><b>3-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>3-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p> <p>ИЛИ рассмотреть</p>	<p><b>2-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>
<p><b>4-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p> <p>ИЛИ рассмотреть</p>	<p><b>2-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>	<p><b>2-е снижение дозы</b></p> <p>Ежедневно</p>

**Временная отмена препарата:** важно понимать, что временная отмена для снижения тяжести нежелательных явлений предпочтительнее, чем снижение дозы

<sup>1</sup>Рассмотреть увеличение дозы, когда НЯ будут купированы.  
<sup>2</sup>Снижение дозы не требуется при артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гиперлипидемии, большинстве случаев диареи, гипергликемии, кожной сыпи (кроме стоматита). Доза должна быть снижена на при протеинурии, если возникает нефротический синдром.  
<sup>3</sup>При снижении ФВ ЛЖ или тяжелом пневмоните лечение следует немедленно прекратить и никогда не начинать повторно в более низкой дозе.  
<sup>4</sup>Первые в лечении следует рассматривать только при ЛПЭ и диарее.  
**Примечание.** НЯ – нежелательное явление; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛПЭ – ладонно-подобная эритродизестезия.

дозы на I уровень. В случае повторного возникновения НЯ также нужно прервать прием препарата до тех пор, пока степень тяжести не снизится до 0, I или приемлемой II, но теперь снижение дозы будет обязательным при возобновлении лечения. Пациенты с токсическими реакциями IV степени тяжести должны немедленно прекратить лечение (табл. 6).

### **7.1. Сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипертензия, снижение фракции выброса левого желудочка, изменения на электрокардиограмме и др.)**

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных токсических реакций, которые ожидаются при приеме комбинации ЛЕНЭВЕ. В исследовании HOPE-205 у 27 и 14 % пациентов была зафиксирована артериальная гипертензия I–II и III степени тяжести соответственно [10, 11]. Эти цифры подчеркивают важность ежедневного контроля артериального давления у пациентов, особенно в течение первого месяца лечения. При возникновении артериальной гипертензии следует в первую очередь скорректировать антигипертензивную терапию для решения проблемы; важно не прерывать лечение ЛЕНЭВЕ.

Костно-мышечная боль в грудной клетке наблюдалась у 16 % пациентов, хотя у большинства она была легкой степени. Однако иногда такую боль в груди можно спутать с болями в сердце. Кроме того, у пациентов были случаи инфаркта миокарда. В отличие от других ИТК, ленватиниб, по-видимому, не вызывает удлинение интервала QTc с клинически значимой скоростью [40]. Пациентам с высоким риском развития синдрома удлиненного интервала QT, хронической сердечной недостаточности, брадиаритмии, а также пациентам, принимающим препараты, удлиняющие интервал QT (включая антиаритмики классов Ia и III), нужно регулярно выполнять электрокардиографию. Ленватиниб следует отменить в случае удлинения интервала QT >500 мс. Его прием можно возобновить в сниженной дозе, когда интервал QT достигнет значений <480 мс или исходного уровня.

### **7.2. Общее состояние (астения, повышенная утомляемость, снижение аппетита, массы тела и др.)**

Незначительная утомляемость или астения наблюдались у 45 % пациентов, получавших комбинацию ЛЕНЭВЕ, причем еще 14 % пациентов испытывали утомляемость III степени тяжести [10, 11]. Утомляемость в данном случае связана с субъективным чувством эмоциональной, физической и/или когнитивной усталости, которая резко влияет на качество жизни пациентов, поэтому важны как ее профилактика, так и активное лечение. Для устранения связанной с приемом ЛЕНЭВЕ утомляемости следует в первую очередь контролировать причины усталости, такие как гипотиреоз,

анемия, депрессия, нарушения сна или боль. Несмотря на то что специфического лечения усталости пока не разработано, есть данные, указывающие на потенциальную пользу от легких и умеренных физических упражнений, таких как ходьба, для повышения сопротивляемости, аппетита и улучшения сна. Двухнедельный перерыв в лечении может значительно улучшить состояние пациента, после чего прием ЛЕНЭВЕ может быть возобновлен в той же дозе. Такая стратегия лучше, чем попытки продолжать терапию в той же дозе без перерыва с усилением утомляемости, что в конечном итоге потребует снижения дозы. Другие подходы включают внимание к потреблению жидкости и адекватный режим питания. В редких случаях применяют системные препараты, в том числе стероиды, амфетамины, витаминные комплексы.

### **7.3. Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея и др.)**

Побочные явления, возникающие в результате изменений в желудочно-кишечном тракте, как правило, неприятны, но редко опасны для жизни. Адекватное медикаментозное лечение тошноты, рвоты и диареи должно быть начато до любого прерывания терапии или снижения дозы. НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта обычно хорошо контролируются с помощью профилактических мероприятий, а раннее начало превентивного лечения может привести к разрешению таких симптомов. Наиболее частым НЯ у пациентов на фоне приема ЛЕНЭВЕ является диарея. В исследовании HOPE-205 до 85 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ, страдали от диареи, хотя у большинства больных (65 %) степень тяжести не превышала I–II [10, 11]. В некоторых случаях диарея может контролироваться с помощью диеты, раннего назначения антидиарейных препаратов, соблюдения питьевого режима. Однако часто течение диареи может ухудшиться, несмотря на первоначальный ответ на профилактическое лечение лоперамидом и/или кодеином. Своевременный перерыв в лечении может полностью устранить НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и позволит возобновить прием препарата в той же дозе, что предпочтительнее, чем продолжение лечения с увеличением степени диареи и, в конечном счете, снижение дозы. Пациенты с персистирующей диареей, несмотря на эти меры, могут нуждаться в госпитализации для внутривенной регидратации. Кроме этого, тошнота и рвота тоже являются частыми НЯ при приеме ЛЕНЭВЕ: зарегистрированы у 41 и 45 % пациентов соответственно.

### **7.4. Нежелательные явления со стороны почек (протеинурия)**

Во время лечения ЛЕНЭВЕ следует регулярно проводить мониторинг протеинурии. В случае умеренной

**Таблица 6.** Инструкции по контролю и лечению специфических реакций, связанных с приемом ЛЕНЭВЕ, основанные на рекомендациях междисциплинарной группы экспертов. Классификация в соответствии с общими терминологическими критериями нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версия 4.0. Некоторые рекомендации по изменению режима дозирования препаратов, описанные в публикации, отличаются от рекомендаций инструкции по применению ленаватиниба (РУ-П0003398)

НЯ	I–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Пневмонит	Симптомы/ описание	Только рентгенографические признаки, нет ограничений АПЖ	Симптоматический пневмонит; наличие ограничений АПЖ; необходимость кислородной терапии
	Лечение	В зависимости от тяжести симптомов: консультация пульмонолога; рассмотреть диагностику в целях исключения инфекции	Консультация пульмонолога; диагностические мероприятия в целях исключения инфекции; назначение кортикостероидов, если инфекционные заболевания были исключены. В случае угрозы дыхательной недостаточности — одновременное назначение антибиотиков широкого спектра действия (например, пиперациллин + тазобактам) и кортикостероидов
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена эверолимуса; возобновление приема в сниженной дозе; полная отмена эверолимуса в случае отсутствия выздоровления в течение 4 нед или при повторном эпизоде пневмонита II степени тяжести	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет $\leq$ I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве пневмонита III степени тяжести рассмотреть полную отмену эверолимуса с продолжением приема ленаватиниба
Мукозит	Симптомы/ описание	Минимальные симптомы (нормальная диета/сохранена возможность есть и глотать специально приготовленную пищу)	Симптоматический мукозит (пациент не может нормально есть/пить)
	Лечение	Полоскание рта ополаскивателем без спирта или физраствором несколько раз в день; охлаждение льдом или при рассасывании замороженного кусочка ананаса. Лидокаинсодержащий клей для зубных протезов (для пациентов с зубными протезами); полоскание рта местным анестетиком (например, бензокаин 15 мл) со стероидами или без них; гель для полости рта Gelclair® (Helsinn Healthcare SA, Pazzallo-Lugano, Швейцария) (3 раза в день или по мере необходимости как минимум за час до следующего приема пищи/питья), местные кортикостероиды	Назначение противогрибковой системной терапии флуконазолом перорально или в/в
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести не достигнет $\leq$ I; возобновление приема в той же дозе; при рецидиве стоматита II степени тяжести рекомендована временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет $\leq$ I; возобновление приема в сниженной дозе	Временная отмена эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести не достигнет $\leq$ I; возобновление приема в сниженной дозе. При рецидиве мукозита III степени тяжести рассмотреть снижение дозы эверолимуса или его отмену с продолжением приема ленаватиниба

НЯ	И–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Гипергликемия	Симптомы/ описание	Верхняя граница нормы >250 мг/дл	>500 мг/дл
	Лечение	Отсутствует; избегать употребления сладостей и рассмотреть добавление метформина в дозе 850 мг/сут	Инсулин в/в
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Отсутствует	Полная отмена эверолимуса; рассмотреть лечение только левнатинибом
Артериальная гипертензия	Симптомы/ описание	Систолическое АД 120–159 мм рт. ст. или диастолическое АД 80–99 мм рт. ст.	Опасные для жизни последствия (например, злокачественная гипертензия, преходящий или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз)
	Лечение	Отсутствует; избегать употребление соленой пищи и рассмотреть эналаприл в дозе 10 мг/сут; консультация кардиолога	Фуросемид в/в, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Отсутствует	Фуросемид в/в, бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Диарея	Симптомы/ описание	Увеличение привычной частоты стула (<6 раз в сутки)	Опасные для жизни последствия; показано срочное вмешательство
	Лечение	Рекомендации: избегать употребления кофеина, лактосодержащих продуктов, жирных продуктов, продуктов с высоким содержанием пищевых волокон, а также фруктов (за исключением пектиносодержащих фруктов, таких как яблоки и бананы); потреблять достаточное количество жидкости. Лоперамид в дозе 4 мг перорально, далее по 2 мг после каждого стула (максимум 16 мг/сут)	В/в регидратационная терапия; рассмотреть назначение антибиотика
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в сниженной дозе

Продолжение табл. 6

НЯ	И—II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Повышенная утомляемость	Симптомы/ описание Усталость, исчезающая после отдыха; ограничение инструментальной АПЖ	Усталость, которая не исчезает после отдыха и ограничивает уход за собой	
	Лечение Предпринять профилактические меры: адекватное питание, умеренные физические нагрузки, консультирование по вопросам образа жизни. Рассмотреть альтернативную физическую причину (например, анемия, дисфункция щитовидной железы, бессонница, обезвоживание и др.) или психологическую причину (например, депрессия)	Кортикостероиды (например, преднизолон 10 мг/сут); метилпреднизолон 40 мг/сут	
Рвота	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ Рассмотреть короткий перерыв в лечении в случае тяжелых форм усталости, влияющих на АПЖ	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на I уровень	
	Симптомы/ описание 1–5 эпизодов (с промежутком между ними не менее 5 мин) в течение суток	≥6 эпизодов (с промежутком между ними не менее 5 мин) в течение суток	Опасные для жизни последствия
	Лечение Метоклопрамид 10 мг каждые 8 ч	Ондансетрон 4 мг в/в + регидратационная терапия (в том числе в/в)	То же, что и для III степени тяжести, + рассмотреть парентеральное питание
	Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ Отсутствует	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на I уровень	Полная отмена
Кожная сыпь	Папулы и/или пустулы, покрывающие <30 % поверхности тела, ассоциированные с зудом и болезненностью; психосоциальное воздействие; ограничение инструментальной АПЖ	Папулы и/или пустулы, покрывающие >30 % поверхности тела, ассоциированные с зудом и болезненностью; ограничение ухода за собой в повседневной жизни; причина локальной инфекции	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой процент поверхности тела, ассоциированные с зудом и болезненностью и вызвавшие обширную инфекцию, при которой показано назначение в/в антибиотиков; возможны опасные для жизни последствия

НЯ	I–II степень тяжести	III степень тяжести	IV степень тяжести
Кожная сыпь	Очень важно обучение пациентов: объяснить необходимость увлажнять руки и ноги (в том числе, использовать кремы на основе мочевины), избегать трения (например, плохо сидящей обуви), маникюр/педикюр и т. д. Токсические реакции со стороны кожи можно уменьшить, избегая горячей воды, уменьшая воздействие солнца и нося свободную одежду. Может потребоваться удаление волдырей или использование гидроколлоидных повязок. Могут также потребоваться сильные анальгетики (местные или системные). Отслеживать развитие инфекции, которая может потребовать антибиотикотерапии. Может понадобиться направление пациента к дерматологу	Рассмотреть назначение активных пероральных антибиотиков, таких как амоксициллин + клавулановая кислота (875 + 125 мг каждые 8 ч); направить пациента к дерматологу	Назначение в/в антибиотиков широкого спектра действия (например, пиперациллин тазобактам)
	Отсутствует	Временная отмена до тех пор, пока степень тяжести не достигнет I; возобновление приема в той же дозе. При рецидиве НЯ III степени тяжести следует снизить дозу на 1 уровень	Полная отмена
Коррекция дозы ЛЕНЭВЕ	Отсутствует		

**Примечание.** ЛЕНЭВЕ – комбинация леваланид + эверолимус; НЯ – нежелательное явление; АПЖ – активность повседневной жизни; в/в – внутривенное введение; АД – артериальное давление.

протеинурии, контроль может выполняться с помощью тест-полосок в клинике. Сбор суточной мочи в целях количественной оценки содержания белка необходим, если наблюдается  $\geq$ II степень тяжести или протеинурия все еще возникает после снижения дозы. До 4 % пациентов, получающих ЛЕНЭВЕ, страдают от протеинурии III или IV степени тяжести с последующим риском развития нефротического синдрома. У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекции начальной дозы ЛЕНЭВЕ не требуется. Однако обострение скрытой почечной недостаточности является основным фактором риска развития диареи, поэтому крайне важно быстро и эффективно контролировать данное нарушение.

### 7.5. Дерматологические реакции (ладонно-подошвенная эритродизестезия, сыпь, алоpecia и др.)

Несколько кожных реакций были в числе наиболее распространенных НЯ в исследовании NOPE-205. Кожная сыпь и ладонно-подошвенная эритродизестезия наблюдались у 18 и 8 % пациентов соответственно [10, 11]. Кроме этого, мукозит, вызванный главным образом эверолимусом, обнаруживался у 29 % пациентов, получавших ЛЕНЭВЕ. Кожные высыпания редко требуют снижения дозы, а симптомы, как правило, уменьшаются с течением времени. В идеале пациентам следует рекомендовать уход за руками и ногами с начала лечения с использованием нейтральных увлажняющих кремов [41].

### 7.6. Метаболические нарушения (гипергликемия, метаболический синдром и др.)

Гипергликемия, гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются хорошо известными НЯ на фоне приема эверолимуса. Уровни глюкозы и липидов должны контролироваться еще до начала лечения ЛЕНЭВЕ. Во время терапии важно продолжать мониторинг, проводя частый контроль уровня глюкозы в крови. Как только появляются сомнения в том, что для контроля уровня глюкозы достаточно диеты, необходимо сразу же назначить лечение гипогликемическими препаратами.

### 7.7. Респираторные нежелательные явления

Неинфекционный пневмонит был зафиксирован у 19 % пациентов, принимавших эверолимус в качестве монотерапии [5, 6]. Однако в исследовании NOPE-205 пневмонит был диагностирован только у 1 пациента группы ЛЕНЭВЕ [10, 11]. Пневмонит может быть тяжелой степени и в редких случаях приводить к летальному исходу. Поэтому врачам следует рассмотреть возможность постановки диагноза неинфекционного пневмонита у пациентов

с неспецифическими респираторными признаками и симптомами после исключения инфекционных, опухолевых и других немедикаментозных причин. В случае угрожающих жизни симптомов может потребоваться отмена эверолимуса.

### 7.8. Сексуальная активность и беременность

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективную контрацепцию во время приема ЛЕНЭВЕ и после прекращения лечения. Большинство пациентов, принимающих таргетную терапию VEGF, испытывают сексуальную дисфункцию из-за снижения плотности капилляров – это классовый эффект [42, 43]. В начале лечения пациенты должны быть проинформированы о возможности возникновения сексуальных проблем, таких как эректильная дисфункция, нарушения мужского либидо, сухость влагалища и вульвовагинит [44, 45]. Желательно задавать вопросы пациентам, не вызвало ли лечение проблем в отношении их сексуальной активности [46–48]. Предпочтительнее проводить скрининг сексуальных расстройств путем анкетирования (с вопросами о либидо, необходимости лубрикантов, диспареунии, эректильной дисфункции). Лечение сексуальной дисфункции не требует прекращения или модификации терапии [44, 45]. Может быть полезна консультация онколога-психолога и/или сексопатолога [44, 45]. Мужчинам с эректильной дисфункцией могут быть предложены ингибиторы ФДЭ-5.

### 7.9. Другие нежелательные явления

При возникновении у пациента кровотечения, связанного с тромбоцитопенией, рекомендуется прервать лечение с дальнейшим его возобновлением по усмотрению врача.

Возраст не является основанием для коррекции первоначальной дозы, хотя на сегодняшний день имеются лишь ограниченные данные о применении препарата у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. Наличие легкой (класс А по Чайлд–Пью) или умеренной (класс В по Чайлд–Пью) печеночной недостаточности также не требует коррекции начальной дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд–Пью) рекомендуемая начальная доза должна быть ниже с последующей коррекцией в зависимости от переносимости.

### 8. Заключение

Ведение пациентов всегда является сложной задачей при использовании онкологических препаратов, особенно в случае комбинированной терапии. Несмотря на хорошую переносимость отдельных компонентов, у некоторых пациентов комбинация ЛЕНЭВЕ может вызывать серьезные НЯ. Имея опыт, врачи смогут максимально оптимизировать лечение. Кроме

этого, ленватиниб также, по-видимому, активен, когда используется в качестве монотерапии. Поэтому при наличии тяжелых НЯ при применении комбинации ЛЕНЭВЕ следует рассмотреть возможность продолжения лечения только ленватинибом.

Группа экспертов различных специальностей, занимающихся лечением пациентов с прогрессирующими опухолями с помощью как ИТК, так и ингибиторов mTOR, разработала данные рекомендации с простыми для выполнения повседневными инструкциями для пациентов, лиц, осуществляющих уход за ними, и врачей, имеющих дело с комбинацией ЛЕНЭВЕ. Мультидисциплинарный подход является ключевым для ведения этих больных, а оптимизация дозирования имеет решающее значение для максимально благоприятного клинического исхода.

В заключении отметим, что использование комбинации ЛЕНЭВЕ – одна из наиболее эффективных схем терапии, продлевающих жизнь пациентов с метастатическим ПКР, при этом ее переносимость может быть улучшена с помощью рекомендаций для пациентов, лиц, ухаживающих за ними, и врачей. Существуют простые способы, помогающие достичь наилучшего режима дозирования для пациента и поддерживать график введения препарата, что явно обеспечивает лучший клинический исход.

### 9. Экспертное мнение

Комбинация ЛЕНЭВЕ обеспечивает высокую частоту ответа на терапию и более длительную выживаемость по сравнению с эверолимусом в качестве монотерапии, но ассоциирована с большей токсичностью. Анализ имеющихся данных о профиле безопасности комбинации ЛЕНЭВЕ, применяемой в качестве терапии 2-й линии при ПКР показал, что большинство пациентов испытывали НЯ III или IV степени тяжести, включая такие наиболее распространенные токсические реакции, как диарея, повышенная утомляемость, астения, рвота и артериальная гипертензия. В результате многим пациентам требовалась временная или полная отмена лечения [10]. Поддержание интенсивности дозы путем соблюдения графика приема и сохранения оптимальной дозы препаратов является ключом к достижению наилучших результатов лечения. Кроме этого, применение междисциплинарного подхода к эффективному контролю токсических реакций еще более улучшает клинические результаты. Стремясь предоставить врачам практические инструкции по обучению пациентов, мониторингу и ведению пациентов с ПКР, получающих комбинацию ЛЕНЭВЕ, мы разработали следующие междисциплинарные рекомендации для использования в повседневной практике.

**Перед назначением ЛЕНЭВЕ** врач должен провести физикальное обследование пациента и проверить

результаты анализа крови. Присутствующие до лечения сопутствующие заболевания, такие как гипертония или сахарный диабет, должны хорошо контролироваться еще до начала терапии. Несмотря на то что потенциал клинически значимых лекарственных взаимодействий левватиниба считается достаточно низким, он может оказаться важным для эверолимуса. Важно распознавать лекарственные взаимодействия с препаратами, наиболее часто используемыми онкологическими больными, такими как антигипертензивные средства, противодиарейные препараты (лоперамид), препараты для лечения заболеваний щитовидной железы, антидепрессанты, антикоагулянты (варфарин, кумарол), опиаты и омепразол. Для того чтобы снизить тревожность, повысить уверенность пациентов и поощрить соблюдение режима лечения, необходимо разъяснить пациентам и лицам, осуществляющим уход, информацию в отношении ожидаемого профиля побочных эффектов. Следует предоставить краткую, но исчерпывающую информацию о частоте и тяжести НЯ, мерах профилактики для предотвращения развития и прогрессирования НЯ, а также советы о том, как активно контролировать возникающие токсические реакции с конкретными указаниями на то, когда следует обратиться за более ранней консультацией к лечащему врачу, а когда нужно обратиться в отделение неотложной помощи.

**На начальном этапе лечения левватинибом в комбинации с эверолимусом** чрезвычайно важно подобрать оптимальную дозу, а также наладить регулярное взаимодействие с пациентом (в ходе визитов или по телефону), желательно каждые 2 нед в течение первого месяца. Мониторинг артериальной гипертензии является наиболее важным на этом этапе. Кроме этого, раннее начало лечения новых НЯ поможет предотвратить их прогрессирование в дальнейшем.

**В дальнейшем**, как только удастся добиться стабилизации дозы, регулярность последующих визитов

может быть изменена в соответствии с потребностями пациента, но эти визиты должны включать выполнение электрокардиографии каждые 3 мес и анализ полного профиля гормонов щитовидной железы каждые 2 мес.

**Лечебные дозы и график приема** должны подбираться индивидуально для каждого пациента. При рассмотрении вопроса о снижении дозы ЛЕНЭВЕ важно учитывать, является ли отдельный препарат или комбинация ЛЕНЭВЕ причиной токсических реакций, и в соответствии с этим принимать решение о снижении дозы препаратов. Токсические реакции I степени тяжести и хорошо переносимые реакции II степени тяжести не требуют модификации лечения, а могут создать необходимость откладывания приема дозы или временной отмены терапии. Многие из часто встречающихся легких/умеренных токсических реакций можно контролировать с помощью сопутствующего лечения без необходимости прерывать прием ЛЕНЭВЕ. Впервые зафиксированные токсические реакции II и III степени тяжести требуют прерывания приема как левватиниба, так и эверолимуса до тех пор, пока степень тяжести НЯ не достигнет 0, I или приемлемой II, после чего лечение может быть возобновлено в той же дозе, если перерыв не превысил 1 нед. Однако для пациентов, которым потребовалась более длительная отмена для восстановления, а также в случае повторного возникновения НЯ доза должна быть снижена на 1 уровень при возобновлении лечения. Пациенты с токсическими реакциями IV степени тяжести должны немедленно прекратить лечение.

Комбинация ЛЕНЭВЕ является эффективным режимом терапии, продлевающим жизнь пациентов с метастатическим ПКР. В настоящей статье мы приводим рекомендации по улучшению переносимости данной комбинации противоопухолевых препаратов, чтобы помочь пациентам достичь лучшего клинического исхода.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tilki D., Nguyen H.G., Dall'Era M.A. et al. Impact of histologic subtype on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombus. *Eur Urol* 2014;66:577–83.
2. Hakimi A.A., Reznik E., Lee C.H. et al. An Integrated Metabolic Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell* 2016;29:104–16.
3. Kim W.Y., Kaelin W.G. Role of *VHL* gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4991–5004.
4. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499:43–9.
5. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256–65.
6. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449–56.
7. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
8. Calvo E., Schmidinger M., Heng D.Y. et al. Improvement in survival end points of patients with metastatic renal cell carcinoma through sequential targeted therapy. *Cancer Treat Rev* 2016;50:109–17.
9. Iacovelli R., Carteni G., Sternberg C.N. et al. Clinical outcomes in patients receiving three lines of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: results from a large patient cohort. *Eur J Cancer* 2013;49:2134–42.

10. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1473–82.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Ren M. et al. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2016;17:e4–5.
12. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. et al. Nivolumab *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13.
13. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814–23.
14. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib *versus* everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:917–27.
15. Cella D., Grunwald V., Nathan P. et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab *versus* everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:994–1003.
16. Houk B.E., Bello C.L., Poland B. et al. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:357–71.
17. Kumar R., Knick V.B., Rudolph S.K. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2012–21.
18. Ornstein M.C., Wood L., Elson P. et al. Clinical effect of dose escalation after disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:e275–e80.
19. Rini B.I., Tomita Y., Melichar B. et al. Overall survival analysis from a randomized phase II study of axitinib with or without dose titration in first-line metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:499–503.
20. Rugo H.S., Hortobagyi G.N., Yao J. et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy. *Ann Oncol* 2016;27:519–25.
21. Boss D.S., Glen H., Beijnen J.H. et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;106:1598–604.
22. Yamada K., Yamamoto N., Yamada Y. et al. Phase I dose-escalation study and biomarker analysis of E7080 in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:2528–37.
23. FDA Approves Drug Combo for Kidney Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:687–8.
24. Nair A., Lemery S.J., Yang J. et al. FDA approval summary: lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5205–8.
25. Scott L.J. Lenvatinib: first global approval. *Drugs* 2015;75:553–60.
26. Kispilx® (lenvatinib) [EPAR – Product Information. Summary of Product Characteristics, EMEA/H/C/004224 -II/0001]. Eisai Europe Ltd.; 03/03/2017 [25/03/2017]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004224/WC500216237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004224/WC500216237.pdf).
27. StatBite: FDA oncology drug product approvals in 2009. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:219.
28. Lenvima® (lenvatinib) [FDA prescribing information]. Eisai Inc; May 2016 [25/03/2017]. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/206947s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206947s003lbl.pdf).
29. Dubbleman A.C., Rosing H., Nijenhuis C. et al. Pharmacokinetics and excretion of (14)C-lenvatinib in patients with advanced solid tumors or lymphomas. *Invest New Drugs* 2015;33:233–40.
30. Gupta A., Jarzab B., Capdevila J. et al. Population pharmacokinetic analysis of lenvatinib in healthy subjects and patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:1124–33.
31. Kispilx® (lenvatinib) [EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation, EMA/578759/2016]. Eisai Europe Ltd.; 16/11/2016 [25/03/2017]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004224/WC500216286.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004224/WC500216286.pdf).
32. Al-Marrawi M.Y., Rini B.I., Harshman L.C. et al. International m RCCDC. The association of clinical outcome to first-line VEGF-targeted therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma patients. *Target Oncol* 2013;8:203–9.
33. Bracarda S., Sisani M., Marrocolo F. et al. GOAL: an inverse toxicity-related algorithm for daily clinical practice decision making in advanced kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:386–93.
34. Escudier B., Michaelson M.D., Motzer R.J. et al. Axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer* 2014;110:2821–8.
35. Porta C., Tortora G., Linassier C. et al. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement. *Med Oncol* 2012;29:1896–907.
36. Sonpavde G., Choueiri T.K., Escudier B. et al. Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol* 2012;61:307–16.
37. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.
38. Keller K.L., Franquiz M.J., Duffy A.P., Trovato J.A. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2016.
39. Shumaker R., Aluri J., Fan J. et al. Influence of hepatic impairment on lenvatinib pharmacokinetics following single-dose oral administration. *J Clin Pharmacol* 2015;55:317–27.
40. Shumaker R.C., Zhou M., Ren M. et al. Effect of lenvatinib (E7080) on the QTc interval: results from a thorough QT study in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:1109–17.
41. Valle J.W., Faivre S., Hubner R.A. et al. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 2014;40:1230–8.
42. Lysiak J.J., Kavoussi P.K., Ellati R.T. et al. Angiogenesis therapy for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7:2554–63.
43. Villalba N., Kun A., Stankevicius E., Simonsen U. Role for tyrosine kinases in contraction of rat penile small arteries. *J Sex Med.* 2010;7:2086–95.
44. Bessedé T., Massard C., Albouy B. et al. Sexual life of male patients with advanced renal cancer treated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol* 2011;22:2320–4.
45. Bessedé T., Joly F., Lebret T. Management of side effects of targeted therapies in renal cancer: sexual disorders. *Bull Cancer* 2011;98:S127–31.
46. Hautamäki-Lamminen K., Lipiäinen L., Beaver K. et al. Identifying cancer patients with greater need for information about sexual issues. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17:9–15.
47. Coady D., Kennedy V. Sexual health in women affected by cancer: focus on sexual pain. *Obstetric Gynecol* 2016;128:775–91.
48. Gilbert E., Perz J., Ussher J.M. Talking about sex with health professionals: the experience of people with cancer and their partners. *Eur J Cancer Care* 2016;25:280–93.