

Профиль безопасности лорлатиниба: коррекция нежелательных явлений

Е.В. Реутова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Е.Ю. Антонова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>, elenaantonova5@mail.ru

Ю.К. Авакянц¹, <https://orcid.org/0009-0004-1269-8239>, avakyantsjulia@gmail.com

Г.А. Ткаченко^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>, mitg71@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19

Резюме

Лорлатиниб – новый ингибитор тирозинкиназы (ИТК) ALK/ROS1 третьего поколения, обладающий противоопухолевой активностью в отношении большинства известных мутаций резистентности к кризотинибу и ИТК второго поколения, а также высокой интракраниальной эффективностью. Безопасность лорлатиниба была оценена в многокортном исследовании IB фазы с участием 295 пациентов, получавших рекомендуемую дозу лорлатиниба 100 мг один раз в день. Нежелательные явления лорлатиниба были в основном легкой и средней степени тяжести. Самые частые осложнения: гиперхолестеринемия (82,4%), гипертриглицеридемия (60,7%), отек (51,2%), периферическая нейропатия (43,7%) и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (39,7%) были обратимыми и хорошо контролировались путем модификации дозы и сопутствующей терапии, о чем свидетельствует низкая частота отмены терапии из-за побочных реакций. Большинству пациентов (81,0%) потребовалось назначение по крайней мере одного гиплипидемического препарата. При назначении сопутствующей терапии следует также учитывать возможность лекарственного взаимодействия с лорлатинибом, метаболизм которого осуществляется с участием специфических ферментов CYP450. На основании представленных результатов было выработано экспертное консенсусное мнение о коррекции основных побочных реакций, включая гиперлипидемию, осложнения со стороны центральной нервной системы, увеличение массы тела, отеки, периферическую нейропатию и др. В проведенном позже исследовании III фазы CROWN не было зарегистрировано новых нежелательных явлений. Лорлатиниб имеет характерный профиль токсичности, который обязательно следует учитывать для успешной длительной таргетной терапии при сохранении хорошего качества жизни пациентов. В России препарат одобрен к применению в широкой клинической практике для лечения пациентов с ALK-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого как в первой линии, так и после прогрессирования на ИТК второго поколения. В статье представлены рекомендации по коррекции основных нежелательных явлений лорлатиниба, а также собственный опыт ведения пациентов.

Ключевые слова: лорлатиниб, немелкоклеточный рак легкого, токсичность, нежелательные побочные эффекты, гиперхолестеринемия

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.К., Антонова Е.Ю., Авакянц Ю.К., Ткаченко Г.А. Профиль безопасности лорлатиниба: коррекция нежелательных явлений. *Медицинский совет.* 2023;17(11):18–24. <https://doi.org/10.21518/ms2023-239>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety profile of lorlatinib: correction of adverse events

Elena V. Reutova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Elena Yu. Antonova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>, elenaantonova5@mail.ru

Julia K. Avakyants¹, <https://orcid.org/0009-0004-1269-8239>, avakyantsjulia@gmail.com

Galina A. Tkachenko^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>, mitg71@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Lorlatinib is a new third-generation tyrosine kinase (TKI) inhibitor of ALK/ROS1, which has antitumour activity against most of the known mutations of resistance to crizotinib and second-generation TKI, as well as high intracranial efficacy. The safety of lorlatinib was evaluated in a multi-cohort phase I study involving 295 patients receiving the recommended dose of lorlatinib 100 mg once a day. Adverse events of lorlatinib were mainly mild to moderate severity. The most frequent complications – hypercholesterolemia (82.4%), hypertriglyceridemia (60.7%), edema (51.2%), peripheral neuropathy (43.7%) and side effects from the central nervous system (39.7%), were reversible and well controlled by dose modification and concomitant therapy, as evidenced by the low frequency of discontinuation of therapy due to adverse reactions. The majority of patients (81.0%) required the appointment of at least one hypolipidemic drug. When prescribing concomitant therapy, the possibility of drug interaction with lorlatinib, whose metabolism is carried out with the participation of specific CYP450 enzymes, should also be taken into account. Based on the presented results, an expert consensus opinion was developed on the correction of the main adverse reactions, including hyperlipidemia, complications from the central nervous system, weight gain, edema, peripheral neuropathy and others. No new adverse events were reported in the CROWN Phase III study conducted later. Lorlatinib has a characteristic toxicity profile, which must be taken into account for successful long-term targeted therapy while maintaining a good quality of life for patients. In the Russian Federation, the drug is approved for use in a wide clinical practice both for the treatment of patients with ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) in the first line, and after progression to second-generation TKI. The article presents recommendations for the correction of the main adverse events of lorlatinib, as well as their own experience in managing patients.

Keywords: lorlatinib, non-small cell lung cancer, toxicity, side effects, hypercholesterolemia

For citation: Reutova E.V., Laktionov K.K., Antonova E.Yu., Avakyants J.K., Tkachenko G.A. Safety profile of lorlatinib: correction of adverse events. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-239>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация или перестройка гена киназы анапластической лимфомы (ALK) обнаруживаются у 3–5% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1–4]. Оптимальное лечение для пациентов с ALK-положительным НМРЛ – это таргетная терапия с применением ингибитора тирозинкиназы (ИТК) ALK. В России одобрены к применению 4 препарата ИТК: первого поколения – кризотиниб [5], второго поколения – алектиниб и церитиниб [6–8] и третьего поколения – лорлатиниб. Если с ИТК первого и второго поколения мы работаем в течение нескольких лет, хорошо знакомы со спектром побочных эффектов и научились их контролировать, то лорлатиниб вошел в нашу практику совсем недавно – сначала как препарат второй и третьей линии таргетной терапии, позднее показания к его применению были расширены, и согласно действующим клиническим рекомендациям он может быть назначен в качестве первой линии [9].

ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗЫ ALK ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Лорлатиниб – это новый высокоэффективный макроциклический ALK/ROS1 ИТК третьего поколения, проникающий через гематоэнцефалический барьер [10]. Препарат обладает высокой активностью в отношении большинства известных мутаций резистентности к кризотинибу и ИТК ALK второго поколения [11–14].

В доклинических исследованиях сообщалось о благоприятных фармакокинетических свойствах лорлатиниба, включая низкий плазменный клиренс, 100%-ю пероральную биодоступность и умеренный объем распределения [15]. Лорлатиниб можно принимать независимо от приема пищи, он быстро всасывается (пиковые концентрации в плазме фиксируются через 1–2 ч после

приема), конечный период полувыведения составляет 19,0–28,8 ч. Активное проникновение лорлатиниба через гематоэнцефалический барьер подтверждается высоким соотношением между концентрацией препарата в спинномозговой жидкости и плазме, равным 0,75 [16]. Лорлатиниб метаболизируется в основном цитохромом P450 (CYP)3A, CYP2C19 и CYP2C8 и уридин-5'-дифосфат глюкуронозилтрансферазой, а также осуществляет ингибирование CYP3A4/5 и индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Таким образом, лорлатиниб способен менять фармакокинетику других совместно вводимых препаратов, которые метаболизируются CYP2B6 или CYP3A.

В исследовании I/II фазы (HKT01970865) лорлатиниб продемонстрировал высокую противоопухолевую активность, в том числе интракраниальную, у пациентов с ALK- и ROS1-позитивным НМРЛ, как у нелеченных ранее, так и получивших несколько линий таргетной терапии ИТК ALK и химиотерапии [16, 17]. Результаты исследования III фазы CROWN (HKT03052608) продемонстрировали однозначное преимущество лорлатиниба над кризотинибом у нелеченных пациентов с ALK-положительным НМРЛ и стали основанием для регистрации препарата в качестве первой линии терапии [17]. Таким образом, появилась новая эффективная опция, которая позволит улучшить результаты лечения ALK-позитивных пациентов НМРЛ.

Мы хотели бы подробнее остановиться на оценке профиля безопасности лорлатиниба. Впервые он был детально изучен в ходе исследования I/II фазы с участием 295 пациентов, получавших рекомендуемую дозу лорлатиниба 100 мг один раз в день. Напомним, что частыми побочными реакциями считаются реакции, возникающие более чем у 10% пациентов. Из всего спектра побочных реакций особый интерес представляют те, которые связаны с исследуемой терапией, их принято называть нежелательными явлениями. К нежелательным явлениям лорлатиниба относят гиперхолестеринемию,

гипертриглицеридемию, осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (изменение настроения, когнитивные нарушения и расстройство речи), увеличение массы тела, отеки, периферическую нейропатию, диарею, запор, усталость, артралгию и расстройство зрения. Кроме того, клинический интерес представляли повышение липазы и случаи развития атриовентрикулярной блокады. Гиперлипидемия, отеки и периферическая

● **Таблица 1.** Побочные реакции лорлатиниба в исследовании I/II фазы [18]

● **Table 1.** Adverse effects of lorlatinib in a phase I/II study [18]

Нежелательное явление	1–2-я степень	3-я степень	4-я степень
Гиперхолестеринемия*	181 (66%)	39 (14%)	4 (1%)
Гипертриглицеридемия*	123 (45%)	36 (13%)	7 (3%)
Отеки*	113 (41%)	6 (2%)	0
Периферическая нейропатия*	77 (28%)	5 (2%)	0
Увеличение массы тела	45 (16%)	5 (2%)	0
Изменения когнитивной функции*	46 (17%)	3 (1%)	0
Изменения настроения*	39 (14%)	2 (1%)	0
Утомляемость*	35 (13%)	1 (<1%)	0
Диарея	28 (10%)	1 (<1%)	0
Артралгия	28 (10%)	0	0
Повышение уровня АСТ	27 (10%)	1 (<1%)	0
Головокружение	23 (8%)	2 (1%)	0
Повышение уровня АЛТ	22 (8%)	2 (1%)	0
Изменения речи*	19 (7%)	1 (<1%)	0
Повышение уровня липазы	10 (4%)	7 (3%)	1 (<1%)
Анемия	13 (5%)	2 (1%)	0
Повышение уровня амилазы	12 (4%)	2 (1%)	0
Сыпь	13 (5%)	1 (<1%)	0
Рвота	11 (4%)	1 (<1%)	0
Одышка	8 (3%)	1 (<1%)	0
Артериальная гипертензия	4 (1%)	4 (1%)	0
Снижение фракции выброса	5 (2%)	1 (<1%)	0
Гипергликемия	4 (1%)	2 (1%)	0
Локальный отек	4 (1%)	2 (1%)	0
Слуховые галлюцинации	4 (1%)	1 (<1%)	0
Боль в животе	3 (1%)	1 (<1%)	0
Гипофосфатемия	2 (1%)	2 (1%)	0
Гипоксия	1 (<1%)	2 (1%)	0
Потливость в ночное время	2 (1%)	1 (<1%)	0

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

* Группа нежелательных явлений, представляющих сходные клинические симптомы/синдромы.

нейропатия были самыми частыми нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии лорлатинибом. Как правило, большинство побочных реакций были в пределах 1-й или 2-й степени тяжести, выраженные осложнения (3-й степени и выше) встречались редко (табл. 1) [18]. Серьезные нежелательные явления были у 9 пациентов, что составило всего 3,0% (включая когнитивные расстройства – 1,0%, отеки – 0,7%).

Отличный от других ИТК ALK спектр токсичности потребовал тщательного анализа и осмысления. Первое консенсусное мнение экспертов о лечении ключевых побочных реакций лорлатиниба, включая дислипидемию, нарушения со стороны ЦНС, увеличение массы тела, отеки, периферическую нейропатию и желудочно-кишечные эффекты, было опубликовано в 2019 г. [18]. Представляем эти данные.

ОБЗОР НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ЛОРЛАТИНИБА

Дислипидемия

Включающая гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию дислипидемия была наиболее распространенным нежелательным явлением. Отклонения соответствующих лабораторных показателей обычно регистрировались уже в течение первых недель приема препарата. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия были отмечены у 82,4 и 60,7% пациентов соответственно, преимущественно в пределах 1–2-й степени. Данные нежелательные явления 3–4-й степени развились у 15–16% пациентов, но только в 3,4 и 4,7% случаев стали причиной для перерыва в лечении или снижения дозы. Полной отмены терапии не потребовалось. Эти осложнения протекали бессимптомно и диагностировались только по анализам крови. Дислипидемия хорошо контролировалась медикаментозной терапией.

Большинство пациентов (81,0%) получали по крайней мере один гиполипидемический препарат и начинали лечение в течение 3 нед. после первой дозы лорлатиниба. Наиболее часто назначался розувастатин (в 42,0% случаев). Статины рекомендуется назначать сразу при выявлении повышенных цифр холестерина (верхняя граница нормы – 300 мг/дл или 7,75 ммоль/л) и (или) уровня триглицеридов (150–300 мг/дл или 1,71–3,42 ммоль/л). При выборе статинов следует руководствоваться информацией об их метаболизме. Питавастатин, правастатин или розувастатин – препараты выбора, в их метаболизме не участвуют ферменты CYP450, которые могут взаимодействовать с лорлатинибом (например, CYP3A4) [19]. При недостаточном эффекте статинов рекомендовано добавление фибратов (фенофибрат) или рыбьего жира [20]. При неэффективности этой комбинации могут использоваться ингибиторы абсорбции холестерина, в частности эзетимиб, как в монотерапии, так и в комбинации со статинами.

Перерыв в приеме лорлатиниба требуется, если уровень холестерина превышает 500 мг/дл и (или) уровень триглицеридов 1 мг/дл, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию. Возобновлять таргетную терапию лорлатинибом следует только при снижении холестерина и (или) триглицеридов до 1–2-й степени. При

рецидивирующей дислипидемии 4-й степени необходима редукция дозы лорлатиниба (табл. 2) [18].

Пациентов необходимо информировать о возможных нежелательных явлениях лорлатиниба, о рисках развития дислипидемии и возможности назначения статинов. Кроме того, пациенты должны знать, что необходим мониторинг уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови до и во время курса лечения лорлатинибом.

Нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы

Спектр нарушений ЦНС достаточно широк. Такие нежелательные явления, как ухудшение когнитивной функции, изменения настроения и речи, были зарегистрированы у 39,7% пациентов, получавших лорлатиниб, при этом у 11,9% пациентов было два и более подобных осложнения. Сложность заключается в дифференциальной диагностике, особенно это касается пациентов с метастатическим поражением головного мозга, многие из которых имели в анамнезе лучевую терапию на головном мозге и нейрохирургическое вмешательство. В данном исследовании метастазы в ЦНС были у 71,8% из 117 пациентов с осложнениями со стороны ЦНС, 26,2% из них ранее была проведена лучевая терапия на весь объем головного мозга.

Нежелательные явления со стороны ЦНС, как правило, были невыраженными и контролировались редукцией дозы и перерывом в лечении. 24 из 117 пациентов с нежелательными явлениями со стороны ЦНС потребовалась модификация дозы, при этом для 15 (62,5%) пациентов этого оказалось достаточно для полной коррекции осложнений. Среднее время до их разрешения составило 12,5 дня. Повторное развитие нежелательных явлений случилось при сохранении прежней дозы у 25% пациентов и на редуцированной дозе у 29%. Общие рекомендации по модификации дозы изложены в табл. 3 [18].

Приостановка таргетной терапии целесообразна при выявлении подобных нежелательных явлений даже 1-й степени, прием препарата следует возобновить либо в прежней дозе или, при необходимости, в более низкой при нормализации состояния пациента. Отмена лорлатиниба рекомендуется при развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС 4-й степени. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинструктированы о возможных осложнениях и необходимости сообщать о любых изменениях в когнитивных функциях, настроении или речи своему лечащему врачу.

Аффективные расстройства (раздражительность, тревога, депрессия) были отмечены у 21% пациентов в среднем через 1–1,5 мес. после начала приема лорлатиниба и были, как правило, незначительными. В исследовании проводились дополнительные оценки настроения, суицидальных мыслей и поведения. В сводных данных Beck Depression Inventory II и шкалы оценки тяжести самоубийства Колумбийского университета не выявили тенденций, позволяющих предположить ухудшение симптомов и заметный сдвиг в суицидальных мыслях или поведении во время лечения лорлатинибом.

Влияние на настроение следует обсудить с пациентами до назначения лорлатиниба. Это особенно важно для

● **Таблица 2.** Рекомендации по модификации дозы при гиперлипидемиях, связанных с лорлатинибом, в зависимости от степени тяжести [18]

● **Table 2.** Guidelines for dose modification in lorlatinib-related hyperlipidaemias according to the degree of severity [18]

Степень тяжести	Рекомендации
Легкая (1-я): холестерин ВГН 300 мг/дл или триглицериды 150–300 мг/дл	• начать или модифицировать гиполипидемическую терапию; • продолжать прием лорлатиниба в той же дозе
Средняя (2-я): холестерин >300–400 мг/дл или триглицериды >300–500 мг/дл	
Тяжелая (3-я): холестерин >400–500 мг/дл или триглицериды >500–1000 мг/дл	• начать гиполипидемическую терапию, или увеличить дозу проводимой гиполипидемической терапии, или перейти на новую гиполипидемическую терапию; • продолжать прием лорлатиниба в той же дозе без перерыва
Угрожающая жизни (4-я): холестерин >500 мг/дл или триглицериды >1000 мг/дл	• начать гиполипидемическую терапию, или увеличить дозу проводимой гиполипидемической терапии, или перейти на новую гиполипидемическую терапию; • приостановить прием лорлатиниба до снижения гиперлипидемии 1–2-й степени тяжести, прежде чем возобновить прием в той же дозе при максимальной гиполипидемической терапии; • в случае рецидивирующей гиперлипидемии, несмотря на максимальную гиполипидемическую терапию, уменьшить дозу лорлатиниба на один уровень дозы (на 25 мг)

● **Таблица 3.** Рекомендации по модификации дозы при нежелательных явлениях со стороны центральной нервной системы [18]

● **Table 3.** Guidelines for dose modification in adverse central nervous system events [18]

Степень тяжести	Рекомендации
Легкая (1-я)	Рассмотреть возможность приостановки приема лорлатиниба до восстановления состояния до исходного уровня, затем можно возобновить прием лорлатиниба в прежней или при необходимости в более низкой дозе*
Средняя (2-я) или тяжелая (3-я)	Приостановить прием лорлатиниба до уменьшения тяжести токсической реакции до 1-й степени или ниже, затем возобновить терапию препаратом со снижением дозы на 1 уровень (на 25 мг)*.**
Угрожающее жизни состояние / показано неотложное вмешательство (4-я)	Полностью отменить лорлатиниб***

* Постоянное прекращение приема препарата рекомендуется, если пациент не переносит лорлатиниб в дозе 50 мг перорально 1 раз в сутки.

** На основе CTCAE v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии нежелательных явлений).

пациентов с имеющимися психическими нарушениями или отягощенной наследственностью.

Когнитивные нарушения были зарегистрированы у 23,1% пациентов. Чаще всего это проявлялось ухудшением памяти и когнитивным расстройством в течение первых 2 мес. лечения, как правило, в пределах 1–2-й степени. Пациенты сами описывали эти нарушения как «вялое мышление», «туманность», трудности с многозадачностью и поиском правильных слов, проблемы с кратковременной памятью, в тяжелых случаях – спутанность сознания и галлюцинации. Отдельно проводилась оценка когнитивной функции, при которой изучали вербальное обучение, психомоторную функцию, задержку воспоминаний, внимание и рабочую память. Анализ выявил только незначительное снижение когнитивных функций, связанное с лорлатинибом.

Пожилой возраст (более 65 лет) не влиял на частоту аффективных расстройств и когнитивных нарушений. Однако было отмечено, что эти осложнения чаще встречались у представителей европеоидной расы.

Когнитивные расстройства были одними из наиболее частых нежелательных явлений, потребовавших перерыва в лечении (3,7%) и снижения дозы (2,7%). Два пациента прекратили прием лорлатиниба. Невыраженные речевые расстройства в виде дизартрии и медленной речи были зафиксированы у 9,5% пациентов.

Увеличение массы тела

Данное нежелательное явление пациенты отмечали уже в течение 2 мес. после начала приема лорлатиниба. У 1/3 пациентов наблюдалось увеличение исходной массы тела на 10–20%, а у 13,5% – более чем на 20%. Тем не менее увеличение массы тела как нежелательное явление было зарегистрировано только у 61 пациента (20,7%). Некоторые пациенты сообщали об увеличении аппетита. Часто прибавка в массе сопровождалась периферическими отеками. Двум пациентам потребовался перерыв в лечении, еще в двух случаях доза препарата была редуцирована.

Консультирование по вопросам питания, выполнение рекомендаций диетолога и физические упражнения могут быть эффективными стратегиями управления массой тела. До начала таргетной терапии лорлатинибом пациентов следует проинформировать о возможной прибавке массы тела, это поможет им заранее внести некоторые коррективы в образ жизни.

Более чем у половины пациентов (в 51,2% случаев) прием лорлатиниба сопровождался отеками. Они появлялись в течение первых 2 мес., в основном были в пределах 1–2-й степени и только у 2,4% пациентов были выраженными (3-й степени). Отеки были наиболее частой причиной приостановки приема препарата (5,8%) и редукции дозы (6,1%). Прежде чем модифицировать дозу лорлатиниба, следует рекомендовать пациенту ношение компрессионного белья, физические упражнения и ограничение потребления соли в рационе. Эти консервативные меры в сочетании с диуретиками (обычно фуросемидом) показали свою эффективность при лечении умеренно выраженных отеков. При рефрактерности к монотерапии фуросемидом возможно добавление спиронолактона. При назначении

диуретиков следует контролировать электролиты. Однако если отеки сохраняются или усугубляются, рекомендована временная отмена лорлатиниба и в ряде случаев снижение дозы при его возобновлении. Особое внимание при выявлении у пациента асимметричных отеков нижних конечностей следует уделить исключению тромбоза глубоких вен. Алгоритмы ведения пациентов с отечным синдромом прописаны и могут быть взяты на вооружение [21].

Интересное предположение было сделано в ходе доклинических исследований лорлатиниба о том, что и когнитивные нарушения, и увеличение массы тела может быть вызвано блокадой рецептора тропомиозинкиназы B в ЦНС [15].

Периферическая нейропатия

Связанная с лорлатинибом периферическая нейропатия была зарегистрирована у 43,7% пациентов, среднее время до ее манифестации составило 77 дней. Проявлялась она в виде парестезий, покалывания, онемения, ночных болей в конечностях и мышечной слабости 1–2-й степени. У подавляющего большинства пациентов была в пределах 1–2-й степени. Очень часто периферическая нейропатия сочеталась с другими нежелательными явлениями: увеличением массы тела и (или) отеками у 71,3% пациентов. Перерыв в лечении и снижение дозы потребовались 4,1% пациентов. Осложнение было обратимым и хорошо поддавалось терапии. Витамины B₁ и B₆, габапентин или прегабалин были весьма эффективны. При сочетании периферической нейропатии с отеками, в первую очередь верхних конечностей, применение диуретиков может не только контролировать отечность, но и уменьшить симптомы нейропатии.

У 10,8% пациентов, получавших лорлатиниб, было отмечено повышение липазы, только у одного человека в исследовании развился панкреатит.

Проявления гастроинтестинальной токсичности, такие как запор и диарея 1–2-й степени, наблюдались у 14,2 и 17,6% пациентов соответственно, модификация режима не требовалась.

Удлинение интервала QT – характерное для тирозинкиназ, но достаточно редкое нежелательное явление. Для лорлатиниба оно не имело клинического значения.

В более поздних исследованиях лорлатиниба не было зафиксировано новых нежелательных явлений. Хотелось бы также отметить, что в рандомизированном исследовании III фазы CROWN прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений потребовалось 7% пациентов, получавших лорлатиниб, и 10% – кризотиниб [22].

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОРЛАТИНИБА

В рамках программы расширенного доступа к лорлатинибу в нашей клинике были пролечены 39 пациентов. Самые частые побочные эффекты, которые мы фиксировали, – это гиперхолестеринемия, отеки и прибавка массы тела. Повышение уровня холестерина было отмечено у 84,6% пациентов, 3–4-й степени – у 20,5%. Как правило, отклонения в биохимическом анализе крови выявлялись

при первом же контроле – через 2–4 нед. от начала приема лорлатиниба. Пациенты регулярно консультировались кардиологом, по показаниям получали статины и продолжали таргетную терапию. Дислипидемия не была причиной для модификации дозы и перерыва в лечении ни у одного из пациентов.

Периферические отеки мы наблюдали у 72% пациентов, в 5% случаев – 3-й степени. Прибавка массы тела 1–2-й степени была отмечена у 43,6% пациентов.

Редукция дозы лорлатиниба потребовалась 5 пациентам (12,8%) из-за выраженного отека синдрома, пульмонита 2-й степени, удлинения интервала QTc (у пациента с сопутствующей кардиальной патологией).

Одна пациентка, имевшая отягощенный анамнез, прекратила прием лорлатиниба из-за осложнений со стороны ЦНС. Интересно, что после отмены таргетной терапии достигнутая частичная регрессия сохранялась у нее в течение 6 мес.

Практически все нежелательные явления реализовались в первые месяцы приема препарата, мы не отмечали кумулятивной токсичности, несмотря на длительный период наблюдения за нашими пациентами. В среднем длительность приема лорлатиниба составила 41,6 мес. (4–75 мес.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание основных нежелательных явлений лорлатиниба позволяет своевременно их диагностировать, формировать группы риска пациентов, нуждающихся в более тщательном наблюдении.

До начала терапии следует проконтролировать анализы крови – клинический и биохимический с обязательным определением уровня холестерина и триглицеридов, липазы и амилазы, затем повторить липидный профиль через 2, 4 и 8 нед., далее – по клиническим показаниям или при оценке эффекта. Перед назначением лорлатиниба, а затем ежемесячно рекомендуют снимать электрокардиограмму, особенно при наличии кардиологических факторов риска. Особое внимание стоит уделить сбору анамнеза, отягощенной наследственности (психические нарушения у близких родственников), узнать о сопутствующей терапии. Было бы целесообразно на исходном уровне провести оценки когнитивной функции, например, с помощью краткой шкалы оценки психического статуса или сокращенной шкалы оценки умственных способностей, записать точную массу тела.

Грамотная сопроводительная терапия – важная составляющая безопасного длительного и успешного противоопухолевого лечения. Консультация кардиолога для назначения гиполипидемических препаратов необходима большинству пациентов.

Наш небольшой клинический опыт применения лорлатиниба подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата. Модифицируя при необходимости дозовый режим, мы можем продолжать потенциально эффективное лечение до прогрессирования опухолевого процесса.



Поступила / Received 27.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Koivunen J.P., Mermel C., Zejnullahu K., Murphy C., Lifshits E., Holmes A.J. et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(13):4275–4283. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-08-0168>.
- Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>.
- Takeuchi K., Choi Y.L., Soda M., Inamura K., Togashi Y., Hatano S. et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res.* 2008;14(20):6618–6624. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1018>.
- Takeuchi K., Soda M., Togashi Y., Suzuki R., Sakata S., Hatano S. et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18(3):378–381. <https://doi.org/10.1038/nm.2658>.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
- Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J., Reckamp K.L., Hansen K.H., Kim S.W. et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>.
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
- Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.L., Paz-Ares L., Wolf J. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X).
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):41–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
- Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;36(2-3):179–194. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00085-4).
- Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4(120):120ra17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316>.
- Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234–242. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X).
- Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R., Tan D.S., Felip E., Chow L.Q. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107>.
- Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leshchiner I., Katayama R. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>.
- Johnson T.W., Richardson P.F., Bailey S., Brooun A., Burke B.J., Collins M.R. et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem.* 2014;57(11):4720–4744. <https://doi.org/10.1021/jm500261q>.
- Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., Besse B., Navarro A., Postel-Vinay S. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man

- phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0).
17. Solomon BJ., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R.A., Camidge D.R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654–1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1).
 18. Bauer T.M., Solomon BJ., Thur H., Peltz G., Chioda M.D., Shaw A.T. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>.
 19. Neuvonen P.J., Niemi M., Backman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565–581. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2006.09.003>.
 20. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>.
 21. Емелина Е.И. Ведение больных с отеком синдромом. *РМЖ.* 2015;(5):259–266. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vedenie_bolnyh_s_otecnym_sindromom/.
 22. Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G. et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018–2029. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**

Концепция и дизайн исследования – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова**

Написание текста – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**

Сбор и обработка материала – **Е.В. Реутова, Е.Ю. Антонова**

Обзор литературы – **Е.В. Реутова**

Перевод на английский язык – **Е.В. Реутова**

Анализ материала – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, Е.Ю. Антонова, Ю.К. Авакянц, Г.А. Ткаченко**

Статистическая обработка – **Е.В. Реутова, Е.Ю. Антонова**

Редактирование – **К.К. Лактионов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, Е.Ю. Антонова, Ю.К. Авакянц, Г.А. Ткаченко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Study concept and design – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**

Text development – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Collection and processing of material – **Elena V. Reutova, Elena Yu. Antonova**

Literature review – **Elena V. Reutova**

Translation into English – **Elena V. Reutova**

Material analysis – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Elena Yu. Antonova, Julia K. Avakyants, Galina A. Tkachenko**

Statistical processing – **Elena V. Reutova, Elena Yu. Antonova**

Editing – **Konstantin K. Laktionov**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Elena Yu. Antonova, Julia K. Avakyants, Galina A. Tkachenko**

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Антонова Елена Юрьевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; elenaantonova5@mail.ru

Авакянц Юлия Константиновна, заведующая отделением функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; avakyantsjulia@gmail.com

Ткаченко Галина Андреевна, медицинский психолог, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; доцент кафедры психиатрии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19; mitg71@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Oncological Medicinal Methods of Treatment No. 3 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Oncologist of the Department of Oncological Medicinal Methods of Treatment No. 3 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; elenaantonova5@mail.ru

Julia K. Avakyants, Head of the Department of functional diagnostics, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; avakyantsjulia@gmail.com

Galina A. Tkachenko, Medical Psychologist, Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Associate Professor of the Department of Psychiatry, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; mitg71@mail.ru