

DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-30-37



Тошнота и рвота, индуцированные лекарственной терапией: все ли вопросы поддерживающей терапии решены?

М.М. Константинова¹, Р.М. Палтуев^{1, 2}

¹Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, просп. Ветеранов, 56;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Мария Михайловна Константинова svbmmk@mail.ru

Многие пациенты с различной локализацией злокачественных новообразований нуждаются в терапии, направленной на предупреждение или уменьшение проявлений тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой лекарственной терапией. Новые препараты для профилактики развития осложнений химиотерапии критически важны для повышения качества жизни пациентов и их приверженности терапии. Палонсетрон – антагонист 5-HT₃-рецепторов нового поколения, в сравнении с антагонистами 5-HT₃-рецепторов предшествующих поколений обладает длительным периодом полувыведения (до 40 ч) и в 30 раз более высоким сродством к 5-HT₃-рецепторам. В клинических исследованиях показана способность палонсетрона в комбинации с дексаметазоном и, при показаниях, антагонистами нейрокина эффе́ктивно предотвращать развитие тошноты и рвоты при проведении одно- и многодневных циклов химиотерапии как при солидных опухолях, так и при заболеваниях гематологического профиля, включая высокодозную химиотерапию, при подготовке к трансплантации ауто- и аллогенных стволовых клеток. Для применения в клинической практике в настоящее время доступен и инновационный пероральный препарат Акинзео, в состав которого входят в фиксированных дозах 2 высокоселективных антагониста рецепторов NK1 и рецепторов 5-HT₃. Препарат предотвращает индуцированную тошноту и рвоту при проведении умеренно- и высокоэметогенной химиотерапии более чем в 90 % наблюдений, как в острой, так и в отсроченной фазах.

Ключевые слова: Акинзео, NEPA, нетупитант, палонсетрон, тошнота и рвота, индуцированные цитостатиками высоко- и умеренноэметогенного потенциала, химиотерапия, антиэметики

Для цитирования: Константинова М.М., Палтуев Р.М. Тошнота и рвота, индуцированные лекарственной терапией: все ли вопросы поддерживающей терапии решены? Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):30–7. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-30-37

Nausea and vomiting induced by pharmacotherapy: have all issues of maintenance therapy been resolved?

M.M. Konstantinova¹, R.M. Paltuev^{1, 2}

¹Russian Society of Oncomammologists; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Mariya Mikhaylovna Konstantinova svbmmk@mail.ru

Many patients with various localizations of malignant neoplasms require therapy aimed at preventing or reducing the manifestations of nausea and vomiting induced by anticancer pharmacotherapy. New drugs to prevent the development of complications of chemotherapy are critical to improve the quality of life of patients and their adherence to therapy. Palonosetron, a new generation 5-HT₃ receptor antagonist, has a long half-life (up to 40 hours) and a 30-fold higher affinity for 5-HT₃ receptors compared to previous generations of 5-HT₃ receptor antagonists. Clinical studies have shown the ability of palonosetron in combination with dexamethasone and, if indicated, neurokinin antagonists to effectively prevent the development of nausea and vomiting during single- and multi-day cycles of chemotherapy for both

solid tumors and hematological diseases, including high-dose chemotherapy, in preparation for transplantation of auto- and allogeneic stem cells. The innovative oral drug Akynzeo is currently available for use in clinical practice, which includes 2 highly selective NK1 and 5-HT3 receptor antagonists in fixed doses. The drug prevents induced nausea and vomiting during moderate and highly emetogenic chemotherapy in more than 90 % of cases, both in the acute and delayed phases.

Keywords: Akynzeo, NEPA, netupitant, palonosetron, nausea and vomiting induced by cytostatics of high and moderate emetogenic potential, chemotherapy, antiemetics

For citation: Konstantinova M.M., Paltuev R.M. Nausea and vomiting induced by pharmacotherapy: have all issues of maintenance therapy been resolved? Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2023;19(1):30–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-30-37

Проведение противоопухолевой лекарственной терапии больным со злокачественными новообразованиями различной локализации в большей или меньшей степени сопровождается развитием побочных эффектов разнообразного спектра и степени выраженности. Характерные для каждого фармакологического класса противоопухолевых лекарственных препаратов побочные эффекты хорошо известны. Для предотвращения и уменьшения степени их выраженности в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии, при наличии соответствующих показаний, пациенту проводят поддерживающую терапию.

Мнение пациентов единодушно: индуцированные цитостатиками тошнота и рвота — одно из наиболее тяжелых осложнений химиотерапии. Важно понимать, что тошнота и рвота не только ухудшают качество жизни пациента, но и являются основной причиной снижения приверженности пациентов противоопухолевой терапии, вплоть до отказа от ее проведения. В свою очередь, ухудшение приверженности пациента лечению снижает его эффективность, ухудшает индивидуальный прогноз и исходы заболевания. В клинической практике отказ пациента от продолжения химиотерапии из-за развития некупируемых тошноты и рвоты вынуждает врача отменить потенциально эффективное лечение и назначить следующую, потенциально менее эффективную терапию или остановить выбор на паллиативном лечении. На популяционном уровне это приводит к ухудшению результатов лечения и нерациональному использованию материальных и финансовых средств.

Общепринято, что проведение мер профилактики развития тошноты и рвоты не рекомендуют только при минимально эметогенной однодневной противоопухолевой терапии и отсутствии факторов риска (возраст моложе 55 лет, женский пол, страх перед лечением, тошнота и рвота в анамнезе, отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе) [1]. В то же время никто не оспаривает необходимость профилактики развития тошноты и рвоты при проведении высоко- или умеренноэметогенной противоопухолевой терапии при назначении цитостатиков в моно- или комбинированных режимах.

Основные фармакологические группы препаратов для купирования тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией, хорошо известны:

- глюкокортикостероиды: дексаметазон;
- антагонисты рецепторов серотонина 3-го типа (5-HT3): ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон;
- антагонисты рецепторов нейрокинина 1-го типа (NK1): апрепитант, фосапрепитант, нетупитант;
- блокаторы рецепторов дофамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд);
- фенотиазины: хлорпромазин, аминазин;
- бутирофеноны: дроперидол, галоперидол;
- бензодиазепины: диазепам, лоразепам, алпразолам;
- нейролептики: оланзапин.

В клинических исследованиях, подтвержденных многолетней клинической практикой, убедительно показано, что максимальный терапевтический эффект достигается при комбинации 2, 3 и более препаратов различного механизма действия.

Тем не менее, несмотря на обширный клинический опыт применения различных вариантов терапии, направленной на предупреждение развития тошноты и рвоты, все же остаются вопросы, требующие обсуждения. Большинство из них касается препаратов из 3 фармакологических групп: антагонистов рецепторов 5-HT3, антагонистов рецепторов NK1, кортикостероидов. Спорные и/или нерешенные нюансы противорвотной терапии касаются поиска ответов на ряд вопросов следующего характера:

1. Какова роль и оптимальная длительность назначения дексаметазона (1 или 2–3 и более дней) в комбинации с антагонистами 5-HT3-рецепторов и/или антагонистами NK1-рецепторов (дуплет или триплет) при противоопухолевой терапии умеренного и высокоэметогенного потенциала; возможно ли исключение дексаметазона из дуплета/триплета без потери эффективности терапии в особых клинических ситуациях?
2. Есть ли клинически значимые различия между антагонистами 5-HT3-рецепторов, обусловленные особенностями их фармакокинетики?

3. Каков оптимальный режим назначения антагонистов NK1-рецепторов при высоко- и умеренно-эметогенной терапии различной длительности?
4. Каковы преимущества/недостатки комбинации 2 антагонистов рецепторов 5-НТЗ и NK1 в новой лекарственной форме для приема внутрь с фиксированной дозой препаратов? В каких клинических ситуациях рассматривать ее применение?

Другие не менее важные вопросы относятся к фармакоэкономике, финансированию и оплате поддерживающей терапии; вопросам приверженности пациентов рекомендациям врача.

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов – наиболее многочисленная группа препаратов, выпускаемых в различных лекарственных формах, эффективно предупреждающих или существенно уменьшающих (в 70–80 % наблюдений) тошноту и рвоту при проведении противоопухолевой лекарственной терапии умеренного или высокого эметогенного потенциала [2]. В России зарегистрированы и широко применяют 4 препарата: трописетрон, ондансетрон, гранисетрон и палонсетрон. Важно подчеркнуть, что, будучи представителями одной фармацевтической группы, они отличаются друг от друга особенностями фармакокинетики.

В сравнительных рандомизированных клинических исследованиях установлено, что при схожей эффективности препаратов их метаболизм различен. Так, у пациентов с фенотипом «сверхбыстрого» метаболизма препаратов элиминация трописетрона осуществлялась столь быстро, что эффективность терапии снижалась. В этой клинической ситуации смена одного антагониста 5-НТЗ-рецепторов на другой препарат этой же группы оказалась целесообразной и эффективной.

В другом рандомизированном исследовании с включением небольшого числа пациентов при отсутствии эффекта ондансетрона и развитии «прорывной» рвоты показана возможность успешного применения гранисетрона для предупреждения тошноты и рвоты при последующих циклах химиотерапии.

Наибольший интерес и внимание исследователей привлекает палонсетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов, блокирующий их на уровне нейронов центральной и периферической нервной системы. Элиминация препарата (50 % – в виде метаболитов) осуществляется почками. Отличительная особенность палонсетрона – длительный, до 40 ч, период полураспада. Особенности его фармакокинетики, а именно возможность внутривенного введения палонсетрона 1 раз в 7 дней, значимы для клинической практики. Эффект синергизма при одновременном введении палонсетрона и дексаметазона позволяет повысить эффективность терапии, направленной на профилактику развития тошноты и рвоты.

В 2009 г. Т. Engel Ayer Botrel и соавт. опубликовали данные метаанализа 4 рандомизированных контролируемых сравнительных исследований по оценке эффективности однократного внутривенного введения палонсетрона в дозе 0,25 мг и антагонистов 5-НТЗ-рецепторов I поколения. В метаанализ вошли результаты наблюдения за 1298 пациентами, получавшими высоко- или умеренноэметогенную противоопухолевую терапию и антиэметики для предотвращения индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты. Эффективность палонсетрона оценивали в сравнении с ондансетроном, гранисетроном и доласетроном (все в комбинации с дексаметазоном). Продемонстрировано превосходство палонсетрона в сравнении с ондансетроном, гранисетроном и доласетроном по показателям эффективности, хотя статистической значимости не достигнуто. По частоте и спектру нежелательных явлений статистически значимых различий не установлено. В группе палонсетрона достоверно менее выражена тошнота в острый (0–24 ч) (относительный риск 0,75; доверительный интервал 0,64–0,88; $p = 0,0004$) и отсроченный период (24–144 ч) (относительный риск 0,73; доверительный интервал 0,66–0,82; $p < 0,00001$). Позже был опубликован анализ данных нескольких зарубежных исследований, в которых оценивали эффективность палонсетрона у пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации и заболеваниями гематологического профиля [3].

Исследователи группы BNGO (Германия) для профилактики индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты назначали палонсетрон в комбинации с дексаметазоном пациенткам с ранними формами рака молочной железы, при проведении адьювантной химиотерапии (антрациклины + циклофосфамид; таксаны). Полный контроль тошноты получен в 48,7 %, рвоты – в 69,8 % наблюдений. Эффективность терапии была существенно выше, если одновременно с комбинацией палонсетрон + дексаметазон назначали антагонист NK1-рецепторов. Полный контроль тошноты достигнут в 76,3 %, полный контроль рвоты – 83,33 % наблюдений. Подтверждена высокая эффективность палонсетрона в комбинации с дексаметазоном. Важным обстоятельством, продемонстрированным в клиническом исследовании, была возможность увеличения эффективности при применении тройной комбинации с включением препаратов различного механизма действия: палонсетрона (блокатор 5-НТЗ-рецепторов) и нетупитанта (блокатор NK1-рецепторов) с дексаметазоном [4].

Л.Ю. Владимирова и соавт. в 2015 г. обобщили свой клинический опыт применения комбинации палонсетрон 0,25 мг + дексаметазон 8 мг внутривенно за 30 мин до введения цитостатиков высокого и умеренного эметогенного потенциала в группе из 33 пациентов: 28 женщин в возрасте от 30 до 71 года (средний

возраст — $49,78 \pm 11,9$ года) и 5 мужчин в возрасте от 52 до 67 лет (средний возраст — $60,8 \pm 5,5$ года). Введение палоносетрона и дексаметазона в большинстве наблюдений (32) осуществляли однократно, в 2 наблюдениях — с интервалом в 7 дней: одному пациенту дважды, другому — трижды, согласно режиму, перед введением цитостатиков. Высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, антрациклинами получали 18 (54,5 %) пациентов, умеренноэметогенную (карбоплатином, оксалиплатином, таксанами/доксорубицином) — 15 (45,5 %) пациентов. У большинства (29 (87,9 %)) пациентов проведение предшествующих циклов химиотерапии сопровождалось тошнотой и в 22 (75 %) случаях — рвотой. Четверо больных ранее не получали противоопухолевую терапию. Авторы представили данные, подтверждающие высокую эффективность и безопасность комбинации палоносетрон + дексаметазон в предупреждении острой и отсроченной тошноты и рвоты при проведении высоко- и умеренноэметогенной химиотерапии [5].

S.A. Giralt и соавт. в 2011 г. представили данные о высокой эффективности и отсутствии серьезных нежелательных явлений при назначении палоносетрона в комбинации с дексаметазоном для предупреждения индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты у пациентов с миеломной болезнью, получавших высокодозную терапию мелфаланом с последующей трансплантацией клеток костного мозга [6].

Высокая способность палоносетрона предупреждать тошноту и рвоту, индуцированные высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапией, продемонстрирована в рандомизированном клиническом исследовании, проведенном V.V. Ptushkin и соавт. В исследование было включено 23 пациента (13 мужчин, 10 женщин) с медианой возраста 67 (31–82) лет, с заболеваниями гематологического профиля: фолликулярной лимфомой, хроническим лимфоцитарным лейкозом и другими вариантами индолентных лимфом; все пациенты за последние 6 мес не получали цитостатики. Все пациенты в рамках исследования получали бендамустин 90 мг/м^2 в 1-й и 2-й дни и ритуксимаб 375 мг/м^2 в 1-й день цикла внутривенно. Для предупреждения развития тошноты и рвоты пациентам в 1-й и 2-й дни каждого цикла вводили дексаметазон 8 мг и, согласно рандомизации, в 1-й группе (11 наблюдений) в 1-й день цикла пациенты получали палоносетрон $0,25 \text{ мг}$, во 2-й группе (12 наблюдений) — ондансетрон 8 мг внутривенно. Эффективность терапии оценивали по шкале MASCC с регистрацией частоты и степени проявления острой (24 ч) и отсроченной (24–120 ч) эметогенной реакции. Отсутствие эметогенных эпизодов, необходимости дополнительной терапии в острой фазе отмечено у всех пациентов, получавших палоносетрон, и в 10 наблюдениях из 12 при терапии ондансетроном. Отсутствие эпизодов

тошноты и рвоты тяжелой степени (Likert score <2) в острой фазе отмечено в 10 (91 %) из 11 и 5 (41 %) из 12 наблюдений соответственно ($p = 0,04$), а в отсроченной фазе — в 10 (91 %) из 11 наблюдений в группе палоносетрона и в 6 (50 %) из 12 наблюдений в группе ондансетрона ($p = 0,09$) [7].

S.K. Kim и соавт. оценивали эффективность палоносетрона и ондансетрона при проведении химиотерапии в режиме FOLFOX4 пациентам с раком желудка. Кроме того, был проведен фармакоэкономический анализ [8], по результатам которого оказалось, что назначение палоносетрона для профилактики индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты не только эффективнее назначения ондансетрона, но и более выгодно экономически, поскольку позволяет снизить стоимость поддерживающей терапии до 50 % в сравнении с ондансетроном при каждом цикле химиотерапии умеренного или высокоэметогенного потенциала [8].

Препараты из группы антагонистов рецепторов нейрокинина 1-го типа блокируют субстанцию P на уровне центральной нервной системы. Повышение их эффективности возможно при одновременном назначении с антагонистами 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном.

Антагонисты NK1-рецепторов являются ингибиторами и индукторами CYP3A4. Это важное обстоятельство необходимо учитывать, если пациент одновременно получает препараты, метаболизм которых происходит при участии этой системы. Вторая особенность — повышение уровня дексаметазона в плазме и в связи с этим необходимость дополнительного, дважды в неделю, контроля уровня международного нормализованного отношения при приеме варфарина, что влияет на качество жизни пациента и увеличивает финансовые затраты медицинской организации, связанные с оказанием качественной медицинской помощи.

В рандомизированных исследованиях разрешен спор об оптимальной длительности назначения дексаметазона в комбинации с палоносетроном. Показано, что при умеренноэметогенной химиотерапии возможно снижение дозы дексаметазона до 8 мг с однократным введением в 1-й день (без введения во 2-й и 3-й дни). Однако, по данным метаанализа, при высокоэметогенной химиотерапии назначение дексаметазона 8 мг только в 1-й день менее эффективно, чем назначение в 1-й и последующие дни (1, 2 и 3-й дни) каждого цикла [9–17].

Важное дополнение: дексаметазон входит в некоторые режимы противоопухолевой терапии, поэтому необходимости в его дополнительном назначении нет. Необходимо помнить, что дексаметазон противопоказан при непереносимости и лечении интерлейкином 2 (!), интерферонами и CAR-T-клеточной терапии. Во избежание развития осложнений при терапии дексаметазоном (повышение уровня глюкозы, снижение

минеральной плотности костной ткани и др.) для купирования острой и отсроченной тошноты и рвоты препарат назначают на короткий период в 1, 2 и 3-й дни каждого цикла [1–3]. Пациентам, получающим высокоэметогенную химиотерапию, не содержащую производные платины, с умеренным эметогенным потенциалом развития тошноты и/или при плохой переносимости глюкокортикоидов, и/или при отсутствии отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем цикле химиотерапии возможно введение дексаметазона только в 1-й день цикла.

Дальнейший прогресс в лекарственной терапии, направленной на предупреждение эметогенных эффектов при проведении однодневных циклов химиотерапии, ознаменовался созданием принципиально нового перорального препарата Акинзео. Акинзео — первая и единственная комбинация 2 высокоселективных препаратов различного механизма действия, способная блокировать на длительный период времени 2 типа рецепторов: NK1 и 5-HT3. В одной капсуле представлены в фиксированных дозах 2 высокоселективных препарата различного механизма действия: нетупитант 300 мг, блокирующий рецепторы NK1, и палоносетрон 0,5 мг, блокирующий 5-HT3-рецепторы. Отличительная особенность препарата заключается в его высокой эффективности (до 90 % предупреждения развития тошноты и рвоты в острой и отсроченной фазах). Оценке эффективности и безопасности Акинзео посвящены несколько завершённых исследований. Наиболее интересные сведения о препарате приводим ниже.

L. Schwartzberg и соавт. в 2019 г. представили объединённый анализ данных 2 международных рандомизированных двойных слепых клинических исследований III фазы по оценке эффективности нового перорального комбинированного препарата NEPA (капсула, содержащая нетупитант и палоносетрон в фиксированных дозах) (Акинзео) при неоднократном назначении в 1-й день каждого цикла химиотерапии [18].

В 1-м рандомизированном исследовании III фазы пациентам с солидными опухолями проводили многократные курсы химиотерапии в режиме AC (антрациклин/циклофосфамид). В соответствии с рандомизацией (1:1) в 1-й день цикла пациенты группы исследования за 60 мин до введения цитостатиков принимали капсулу NEPA (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,50 мг) и дексаметазон 12 мг внутрь, а пациенты группы сравнения также за 60 мин до введения цитостатиков — палоносетрон 0,50 мг и дексаметазон 12 мг внутрь.

Во 2-м рандомизированном исследовании принимали участие пациенты с солидными опухолями, которым проводили многократную высоко- или умеренноэметогенную химиотерапию (исключение — режим AC). В соответствии с рандомизацией (3:1) в 1-й день

1-го цикла пациенты группы исследования за 60 мин до введения цитостатиков принимали капсулу NEPA (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,50 мг), за 30 мин до введения — дексаметазон 12 мг внутрь, и далее, только при высокоэметогенной химиотерапии, дексаметазон 8 мг со 2-го по 4-й день 1-го цикла. Пациенты группы сравнения также за 60 мин до введения цитостатиков принимали апрепитант 125 мг и палоносетрон 0,50 мг, за 30 мин до введения цитостатиков — дексаметазон 12 мг в 1-й день 1-го цикла. Далее, по утрам, в группе высокоэметогенной химиотерапии пероральный прием апрепитанта 80 мг и дексаметазона 8 мг продолжали со 2-го по 4-й дни 1-го цикла. При химиотерапии умеренной эметогенности прием апрепитанта 80 мг продолжали со 2-го по 3-й день цикла без дексаметазона.

Эффективность терапии оценивали с использованием следующих критериев: полный ответ, предусматривающий отсутствие осложнений и необходимости в назначении дополнительной терапии; отсутствие значимой тошноты (изменения <25 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале) с оценкой в острую и отсроченную фазы после введения цитостатиков на протяжении первых 4 циклов.

В 1-м исследовании было рандомизировано 1455 пациентов: 726 — в группу NEPA и 729 — в группу палоносетрона. Из них в 1450 (99,7 %) наблюдениях проведено 5969 циклов химиотерапии (1438 (98,8 %) пациентов закончили цикл) и в 1286 (88,4 %) наблюдениях проведены множественные циклы (в 1107 (76,1 %) случаях — 4 и более цикла). Большинство пациентов завершили лечение после планируемых 4 курсов; в 35,7 % наблюдений проведено 5, в 26,7 % — 6 циклов химиотерапии. Большинство (98,1 %) пациентов были женского пола, с медианой возраста 54 года, в 97,4 % случаев получали химиотерапию по поводу рака молочной железы.

Во 2-м исследовании было рандомизировано 2413 пациентов: 309 — в группу NEPA и 104 — в группу пероральной терапии апрепитантом и палоносетроном. Из них 412 (99,8 %) получили в общей сложности 1961 цикл химиотерапии; 405 (98,1 %) завершили 1 цикл, 311 (75,3 %) — 4 и более, 51,6 % — 5 циклов, 40,0 % — 6 циклов. Большинство (50 %) пациентов были женского пола, с медианой возраста 58 лет, с опухолями легких/бронхов (37,4 % случаев). До включения в исследование большинство из них (75,7 %) получали умеренноэметогенную химиотерапию.

В 1-м исследовании убедительно продемонстрировано превосходство Акинзео (NEPA) в сравнении с палоносетроном в предупреждении индуцированных цитостатиками тошноты и рвоты в острой и отсроченной фазах при проведении 1 цикла в режиме AC с высокой частотой полного эффекта в группе ($p < 0,05$) и в предупреждении тошноты в острой фазе ($p < 0,05$) и незначительной — в отсроченной фазе ($p < 0,05$) 1, 2

и 4-го циклов. Во 2-м исследовании NEPA превосходил апрепитант и палоносетрон в эффективности предупреждения тошноты и рвоты при проведении пациентам с солидными опухолями высоко- и умеренно-эметогенной химиотерапии. Анализ результатов исследований убедительно демонстрирует превосходство в показателях эффективности и безопасности NEPA в сравнении с палоносетроном у пациентов с солидными опухолями. NEPA предотвращает индуцированную химиотерапией тошноту и рвоту в 74,3–83,8 % случаев и полностью предотвращает тошноту в 79,8–88,3 % наблюдений, незначительную тошноту – в 74,6–80,2 % случаев как в острой, так и в отсроченной фазах.

Оригинальное пострегистрационное проспективное исследование было выполнено J. Schilling и соавт. [19]. В исследование включили 1197 больных раком молочной железы, получивших 3 цикла высокоэметогенной химиотерапии антрациклинами (доксорубицин или эпирубицин) в комбинации с циклофосфамидом (режим AC). Для предупреждения развития индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты пациентки получали NEPA согласно инструкции. Цели исследования – улучшение качества жизни больных, оценка эффективности и переносимости NEPA. Авторы подчеркивают, что при проведении 1 цикла химиотерапии большинство пациенток (84 %) отметили «отсутствие влияния химиотерапии на ежедневное качество жизни». Частота полного предупреждения эметогенных проявлений составила 86, 88 и 81 % в острой фазе 1-го цикла при хорошем профиле безопасности на протяжении всего исследования.

На наш взгляд, особый интерес представляет исследование с участием 1089 пациентов из разных стран, посвященное изучению отношения пациентов к лечению и соблюдения ими рекомендаций врача по режиму поддерживающей терапии в процессе проведения эметогенной химиотерапии. Результаты этого оригинального исследования были представлены М. Аарго и соавт. на ASCO в мае 2020 г. Представляя исследование, авторы обосновали необходимость его проведения тем, что в рекомендациях, касающихся проведения профилактики индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты, преимущественно отражены меры лекарственной профилактики и дан ряд рекомендаций общего характера, однако нет рекомендаций по соблюдению указаний врача, сохранению приверженности пациентов лечению и следованию выбранному режиму приема препаратов. По завершении исследования, анализируя литературу и полученные в процессе проведения исследования данные, опросы пациентов и врачей, авторы пришли к заключению, что приверженность пациентов следованию рекомендациям врача субоптимальна [20].

Опыт использования NEPA в реальной клинической практике с целью профилактики развития тошно-

ты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию в режимах FOLFIRINOX и FOLFOXIRI и бевацизумаб, представили R. de Luca и соавт. [21]. Это проспективное исследование было проведено в период до и во время пандемии COVID-19. Цель его состояла в оценке эффективности и безопасности однократной пероральной дозы NEPA (Акинзео) в комбинации с 12 мг дексаметазона при проведении химиотерапии пациентам с распространенным колоректальным раком и распространенным раком поджелудочной железы (протоковой аденокарциномой), ранее не получавшим противоопухолевую лекарственную терапию и поддерживающую терапию блокаторами серотониновых рецепторов (5-НТ3) и блокаторами рецепторов нейрокинина 1-го типа (NK1). Авторы подчеркивают высокую эффективность NEPA (Акинзео) в предупреждении тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, составившую 96,8 % в группе пациентов, получавших химиотерапию в режиме FOLFOXIRI + бевацизумаб, и 94,6 % при химиотерапии в режиме FOLFIRINOX на протяжении всего исследования. Эффективность препарата в острой и отсроченной фазах составила 92,8 и 94,2 % соответственно при химиотерапии в режиме FOLFOXIRI + бевацизумаб и 96,2 и 94,6 % при химиотерапии в режиме FOLFIRINOX.

Тошнота и рвота – наиболее тягостные для пациента побочные эффекты противоопухолевой терапии. Введение цитостатиков, обладающих умеренным и высоким эметогенным потенциалом, без назначения средств, предупреждающих развитие тошноты и рвоты, с одной стороны, существенно меняет и ухудшает качество жизни пациента, с другой – становится одной из самых частых причин отказа пациента от продолжения терапии. Наиболее сложна профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при химиотерапии средней и высокой эметогенности.

Палоносетрон, современный антагонист 5-НТ3-рецепторов, выгодно отличается от других препаратов этой группы особенностями фармакокинетики, высокой эффективностью, безопасностью и удобным режимом введения. Палоносетрон в комбинации с дексаметазоном и, при наличии показаний, с антагонистом нейрокининовых рецепторов (что повышает его эффективность) предупреждает развитие индуцированных противоопухолевой лекарственной терапией тошноты и рвоты у пациентов с различной локализацией злокачественных новообразований, включая заболевания гематологического профиля.

Отдельный интерес представляет опыт применения пероральной формы – комбинации 2 антагонистов рецепторов серотонина и рецепторов нейрокинина в фиксированных дозах, с одновременным назначением дексаметазона.

Полагаем, что важными задачами в аспекте обсуждаемых в статье вопросов остаются поиск, оценка

эффективности и безопасности новых препаратов для проведения поддерживающей терапии, направленной на предупреждение или уменьшение тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией. Не менее важно иметь собственный клинический опыт, возможность его обобщения, анализа и обсу-

ждения. Важны исследования по фармакоэкономике, решение экономических вопросов оплаты поддерживающей терапии, особенно при ее проведении в амбулаторных условиях. Не менее важна и работа с пациентами, направленная на соблюдение рекомендаций врача.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Gregory R.E., Ettinger D.S. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998;55(2):173–89. DOI: 10.2165/00003495-199855020-00002
- Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2013. 511 с.
Perevodchikova N.I. Guidelines for the chemotherapy of neoplastic diseases. Moscow, 2013. 511 p. (In Russ.)
- Engel Ayer Botrel T., Clark O.A.C., Clark L. et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatments: Systematic review and metaanalysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823–32. DOI: 10.1007/s00520-010-0908-8
- Schilling J., Klare P., Wetzell A. et al. Efficacy of palonosetron-based antiemetic prophylaxis in breast cancer patients receiving anthracycline-containing adjuvant chemotherapy: A survey in 41 Germany gynecology practices. *J Clin Oncol* 2012;30(15 Suppl):e19540. DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.e19540
- Владимирова Л.Ю., Миташок И.С., Сторожакова А.Э. и др. Опыт применения палонсетрона (оницита) у больных солидными опухолями, получающих цитостатическую терапию. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):653–5.
Vladimirova L.Yu., Mitashok I.S., Storozhakova A.E. et al. Experience with the use of palonosetron (Onyctate) in patients with solid tumors receiving cytostatic therapy. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2015;61(4):653–5. (In Russ.)
- Giralt S.A., Mangan K.F., Maziarz R.T. et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2011;22(4):939–46. DOI: 10.1093/annonc/mdq457
- Ptushkin V.V., Sharkurov N.N., Mayorova S.J. et al. Randomised comparison of palonosetron and ondansetron both combined with dexamethasone in prevention of emesis in lymphoma patients receiving moderately emetogenic regimen bendamustine and rituximab. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2016/21st/132732/vadim.ptushkin.randomised.comparison.of.palonosetron.and.ondansetron.both.html>
- Kim S.K., Choi Y.J., Song M.G. et al. Efficacy of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with stomach cancer receiving FOLFOX4 regimen. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl):abstr e19580.
- Aapro M., Fabi A., Nolè F. et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(5):1083–8. DOI: 10.1093/annonc/mdp584
- Komatsu Y., Okita K., Yuki S. et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci* 2015;106(7):891–5. DOI: 10.1111/cas.12675
- Celio L., Frustaci S., Denaro A. et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1217–25. DOI: 10.1007/s00520-010-0941-7
- Furukawa N., Kanayama S., Tanase Y. et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone to prevent nausea and vomiting in patients receiving paclitaxel and carboplatin. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3317–22. DOI: 10.1007/s00520-015-2760-3
- Kosaka Y., Tanino H., Sengoku N. et al. Phase II randomized, controlled trial of 1 day versus 3 days of dexamethasone combined with palonosetron and aprepitant to prevent nausea and vomiting in Japanese breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Support Care Cancer* 2016;24(3):1405–11. DOI: 10.1007/s00520-015-2905-4
- Okada Y., Oba K., Furukawa N. et al. One-day versus three-day dexamethasone in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and individual patient data-based meta-analysis. *Oncologist* 2019;24(12):1593–600. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0133
- Celio L., Bonizzoni E., Zattarin E. et al. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomised evidence. *BMC Cancer* 2019;19(1):1268. DOI: 10.1186/s12885-019-6454-y
- Ito Y., Tsuda T., Minatogawa H. et al. Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 3 with combined neurokinin-1 receptor antagonist and palonosetron in high-emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2018;36(10):1000–6. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.4375
- Watanabe D., Iihara H., Fujii H. et al. One-day versus three-day dexamethasone with nrlra for patients receiving carboplatin and moderate emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Oncologist* 2022;27(6):e524–e532. DOI: 10.1093/oncolo/oyac060
- Schwartzberg L., Karthaus M., Rossi G. et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: Efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III. *Cancer Med* 2019;8(5):2064–73. DOI: 10.1002/cam4.2091
- Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C. et al. Quality of life effects of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: real-world evidence in patients with breast cancer receiving anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Breast Care (Basel)* 2022;17(2):130–6. DOI: 10.1159/000514891
- Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.028
- De Luca R., Volpe C., Mistretta O. et al. NEPA (netupitant/palonosetron) for the antiemetic prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy (CINV) with Folfirinoy and Folfixiri even during the COVID-19 pandemic: A real-life study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(16):5310–7. DOI: 10.26355/eurrev_202108_26552

Вклад авторов

М.М. Константинова, Р.М. Палтуев: разработка концепции статьи, получение и анализ данных, написание, редактирование, проверка и утверждение статьи.

Authors' contributions

M.M. Konstantinova, R.M. Paltuev: developing the concept of the article, obtaining and analyzing data, writing, editing, checking and approving the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.