

Роль комбинации палоносетрона и нетупитанта (NEPA) в профилактике тошноты и рвоты: обзор литературы и клинический случай

А.А. Румянцев[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

О.Е. Рябишина, oksanaryabishina@gmail.com

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

Резюме

Тошнота и рвота (ТиР) на фоне химиотерапии – одно из наиболее часто встречающихся осложнений лечения злокачественных новообразований. Проявления этого осложнения во многом определяются субъективными ощущениями и индивидуальными особенностями пациентов, но не вызывает сомнений, что развитие этого осложнения оказывает значимое негативное влияние на качество жизни онкологических пациентов. Последние декады ознаменовались значительными достижениями в области профилактики ТиР, в клиническую практику вошло множество эффективных противорвотных препаратов. Действующие клинические рекомендации по проведению противорвотной терапии предусматривают различные возможные стратегии профилактики ТиР, но не приводят каких-либо конкретных указаний по выбору индивидуальных агентов для профилактики ТиР в рамках каждого класса эметогенности. Наиболее современными представителями препаратов класса NK1- и 5-HT3-антагонистов являются нетупитант и палоносетрон, объединенные в фиксированную комбинацию NEPA. Данная статья посвящена обзору современных данных по эффективности применения этого препарата и поискам его ниши в противорвотной терапии. Освещены результаты исторических и наиболее актуальных исследований, демонстрирующих эффективность данной комбинации в профилактике ТиР, фармакологические особенности и потенциальные преимущества нетупитанта и палоносетрона перед другими препаратами соответствующих классов. На примере клинического случая лечения пациентки с отягощенным анамнезом (сахарного диабета 2-го типа с плохо контролируемой гипергликемией) оценена роль препарата в существующем терапевтическом арсенале. Достигнут полный ответ на противорвотную терапию – у пациентки не было зарегистрировано эпизодов рвоты на фоне лечения, максимальная выраженность тошноты – в рамках 1-й степени, дополнительного назначения противорвотных препаратов не требовалось.

Ключевые слова: тошнота, рвота, палоносетрон, нетупитант, NEPA, оланзапин, эметогенность, NK1, 5-HT3, дексаметазон, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Румянцев А.А., Рябишина О.Е. Роль комбинации палоносетрона и нетупитанта (NEPA) в профилактике тошноты и рвоты: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2023;17(11):100–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-217>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of NEPA, a combination of netupitant and palonosetron, in the prevention of nausea and vomiting: case report and literature review

Alexey A. Rumyantsev[✉], <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Oxana E. Ryabishina, oksanaryabishina@gmail.com

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

Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of the most common complications of the systemic anticancer treatment. The manifestations of this complication are largely determined by subjective perceptions and individual characteristics of patients, but this complication may have unprecedented negative impact on the quality of life of cancer patients. There were significant advances in CINV prophylaxis in the recent decades, with many effective antiemetic drugs entering routine clinical practice. Current clinical guidelines for antiemetic therapy provide various possible strategies for CINV prevention, but do not give any specific guidance on the selection of individual agents within each class of emetogenic potential. NEPA, which is a fixed-dose combination of NK1-antagonist netupitant and 5-HT3 antagonist palonosetron, is the most recent antiemetic drug in clinical practice. This article reviews current data on the effectiveness of this drug and aims to define its "niche" in antiemetic therapy. The results of historical and most relevant studies demonstrating the effectiveness of NEPA in CINV prevention, pharmacological features of the drug and its potential advantages are discussed. The role of the drug in the existing therapeutic arsenal was evaluated using the example of a clinical report of treatment of a patient with an aggravated history (type 2

diabetes mellitus with poorly controlled hyperglycaemia) The patient achieved a complete response to the antiemetic therapy: no episodes of vomiting during treatment, the severity of nausea did not exceed the 1st grade, no additional prescription of antiemetic drugs was required.

Keywords: nausea, vomiting, palonosetron, netupitant, NEPA, olanzapine, emetogenicity, NK1, 5-HT₃, dexamethasone, glucocorticosteroids

For citation: Rumyantsev A.A., Ryabishina O.E. The role of NEPA, a combination of netupitant and palonosetron, in the prevention of nausea and vomiting: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-217>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тошнота и рвота (ТиР), индуцированная химиотерапией, до сих пор остается одним из наиболее часто встречающихся осложнений лечения злокачественных новообразований. Несмотря на активное развитие иммуноонкологической и таргетной терапии, в клинической практике по-прежнему используется большое число эффективных противоопухолевых агентов и их комбинаций, обладающих выраженным эметогенным потенциалом [1–3]. Проявления этого осложнения во многом определяются субъективными ощущениями и индивидуальными особенностями пациентов, однако в настоящее время общепринятыми являются 4 основных вида ТиР, связанных с химиотерапией [4]:

- Острая: возникает в течение 0–24 часов с момента проведения химиотерапии.
- Отсроченная: развивается в течение 24–120 часов с момента проведения химиотерапии.
- «Прорывная» (breakthrough): ТиР на фоне провала стандартной антиэметогенной терапии.
- «Антисипаторная» (ожидания): следствие формирования патологического условного рефлекса на недостаточность контроля ТиР.

Наиболее ярким примером высокоэметогенного препарата является цисплатин – на фоне его применения при отсутствии профилактического назначения эффективных противорвотных более 90% пациентов испытывали ТиР [5]. За последнее десятилетие в клиническую практику вошло множество противорвотных эффективных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения ТиР на фоне химиотерапии, что позволило значительно улучшить результаты антиэметогенной терапии. Наиболее современные режимы профилактики ТиР позволяют достичь показателя полного ответа на терапию, под которым понимается отсутствие рвоты и потребности во внеплановом применении антиэметиков, у ≥70% пациентов даже на фоне высокоэметогенной химиотерапии позволяют достигать полного отсутствия рвоты [6–8].

Действующие рекомендации по проведению противорвотной терапии предусматривают различные возможные стратегии профилактики ТиР (табл.), в основе выбора лежит класс эметогенности планируемого к назначению режима противоопухолевой терапии и/или индивидуальные особенности пациента. В то же время рекомендации не приводят каких-либо конкретных рекомендаций по выбору индивидуальных агентов для профилактики ТиР [4, 9, 10].

Наиболее современными представителями препаратов класса NK1- и 5-HT₃-антагонистов являются нетупитант и палонсетрон, объединенные в фиксированную комбинацию NEPA. Данная статья посвящена обзору современных данных по эффективности применения этого препарата и поискам его ниши в противорвотной терапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ NEPA

Спектр фармакологической активности указанного препарата определяется активностью входящих в его состав 2 действующих компонентов, палонсетрона и нетупитанта. Палонсетрон – мощный селективный антагонист 5-HT₃-рецепторов. Препарат характеризуется длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), превышающим 40 часов, высокой активностью по отношению к указанному подтипу серотониновых рецепторов (pK_i 10,45). Это значимо превышает соответствующие показатели для представителей предыдущего поколения 5-HT₃-антагонистов, например гранисетрона ($T_{1/2}$ 12 часов, pK_i 8,91) или ондансетрона ($T_{1/2}$ 5–6 часов, pK_i 8,19). Высокая аффинность и длительное связывание «таргетных» рецепторов предоставляют палонсетрону фармакологические преимущества перед перечисленными препаратами, кроме того, описан ряд других потенциально значимых фармакодинамических особенностей применения палонсетрона, включая косвенное подавление активности NK1-рецепторов за счет их интернализации и блокирования процессов перекрестной активации [11–13]. Основные же фармакологические эффекты палонсетрона реализуются благодаря его прямому ингибирующему

● **Таблица.** Сводная таблица выбора стратегии профилактики тошноты и рвоты в соответствии с клиническими рекомендациями

● **Table.** Summary table to choose a strategy for the prevention of nausea and vomiting according to the clinical guidelines

Класс препаратов	Высокий	Умеренный	Низкий	Минимальный
Дексаметазон	+	+	±	-
5-HT ₃ -R _{ант.}	+	+	±	-
NK1-R _{ант.}	+ ¹	± ²	-	-
Оланзапин	+ ¹	± ²	-	-
Другое	±	±	-	±

Примечание. R_{ант.} – антагонист рецептора; ¹ – возможно альтернативное назначение NK1-антагонистов (нетупитант, апепитант или другие препараты) и оланзапина или одновременное применение данных препаратов; ² – возможно назначение одного из обозначенных препаратов при наличии индивидуальных факторов риска развития ТиР.

воздействию в отношении 5-НТЗ-рецепторов. Длительный период действия основных фармакодинамических эффектов и эквивалентность внутривенной и пероральной лекарственных форм препарата обеспечивают возможность однократного приема препарата для обеспечения пролонгированного контроля ТиР [14].

Механизм действия нетупитанта обусловлен блокированием взаимодействия субстанции Р и ее мишеней – NK1-рецепторов. От представителя первого поколения NK1-антагонистов, апрепитанта, нетупитант характеризуется значимо более длительным периодом $T_{1/2}$, который составляет 90 часов – для сравнения, соответствующий показатель для апрепитанта составляет до 14 часов [15]. Таким образом, палонсетрон и нетупитант вследствие длительного действия и наличия синергетических эффектов представляют собой «идеальных кандидатов» для создания комбинированного антиэметического препарата, что и было реализовано при создании препарата NEPA [16]. Данный противорвотный препарат включает в себя палонсетрон и нетупитант в стандартных терапевтических дозировках (0,5 и 300 мг) и предназначен для однократного перорального приема для профилактики тошноты и рвоты на фоне химиотерапии. Это обеспечивает удобные для врачей и пациентов путь введения и кратность приема.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ NEPA В ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Впервые эффективность комбинации палонсетрона и нетупитанта была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом исследовании 2-й фазы, представленном P. Hesketh et al. в 2014 г. В исследование включались пациенты с различными злокачественными солидными опухолями, ранее не получавшие цитотоксические препараты, которым планировалось проведение цисплатинсодержащей химиотерапии (≥ 50 мг/м²) в монорежиме или в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Основной целью исследования было сравнить эффективность различных дозовых режимов нетупитанта и выбрать наиболее подходящий для дальнейшего изучения в рамках исследования 3-й фазы. Рандомизация осуществлялась в следующие группы [6]:

- палонсетрон 0,5 мг в сочетании с дексаметазоном (20 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й) и плацебо;
- нетупитант 100 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й);
- нетупитант 200 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й);
- нетупитант 300 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й);
- апрепитант (125 мг день 1-й, 80 мг день 2-й, 3-й) + ондансетрон 32 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й).

Статистический дизайн исследования предполагал сравнение групп различных вариантов дозирования нетупитанта с группой палонсетрона. Несмотря на наличие группы апрепитанта с ондансетроном дизайн

исследования не предполагал прямого сравнения какой-либо группы NEPA с этой комбинацией препаратов. Всего в исследование было включено 677 пациентов, сформированные группы были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам. Первичная конечная точка исследования была достигнута – выявлено достоверное повышение частоты полного контроля ТиР во всех группах нетупитанта по сравнению с группой палонсетрона ($p < 0,05$ для всех сравнений), при этом наилучшие показатели контроля были отмечены в группе 300 мг исследуемого препарата (89,6 по сравнению с 76,5% в контрольной группе, $p = 0,004$). При этом повышение дозы нетупитанта не было ассоциировано с увеличением частоты нежелательных явлений, в связи с чем наиболее подходящей для дальнейшего изучения и клинического использования была признана доза 300 мг. В группе апрепитанта / ондансетрона полный ответ на терапию был у 86,6% пациентов ($p < 0,05$ при незапланированном сравнении с группой палонсетрона).

Выбранный режим дозирования NEPA был дальше изучен в рандомизированном исследовании III фазы, представленном M. Aapro et al. в 2014 г. В это двойное слепое исследование включались пациентки, которым было запланировано проведение химиотерапии по схеме АС (антрациклины и циклофосфамид). Рандомизация осуществлялась в группе NEPA (нетупитант 300 мг + палонсетрон 0,5 мг) или в группе терапии палонсетроном. В обеих группах терапия дексаметазоном проводилась в дозе 12 мг в 1-й день курса химиотерапии – на момент проведения исследования схема АС относилась к «умеренно эметогенным», вследствие чего использовался облегченный режим применения глюкокортикоидов. В исследование было включено 1455 пациенток. Первичная конечная точка исследования была достигнута – показатель полного ответа на терапию в отсроченной фазе составил 76,9% в группе исследуемого препарата по сравнению с 69,5% в контрольной группе ($p = 0,001$). Преимущество применения NEPA регистрировалось как в острую (88,4 и 85,0%; $p = 0,047$), так и в общую фазу терапии (74,3 и 66,6%; $p = 0,001$). С точки зрения других проанализированных конечных точек, включая отсутствие значимой тошноты, а также полного отсутствия ТиР, также было выявлено достоверное преимущество NEPA перед терапией палонсетроном [17].

В исследовании R. Gralla et al. ($n = 413$) была подтверждена сопоставимая эффективность NEPA и апрепитантсодержащего режима профилактики ТиР при многократных курсах умеренно и высокоэметогенной химиотерапии при отсутствии достоверных различий между сравниваемыми режимами лечения, на основании чего был сделан обоснованный вывод о хорошей эффективности NEPA при многократных курсах лечения [18]. Всего в рамках исследования пациентам был проведен 1961 курс химиотерапии.

Наконец, L. Zhang et al. в 2018 г. опубликовали результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного прямому сравнению эффективности применения NEPA и апрепитантсодержащей комбинации для

профилактики ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Исследование было проведено в 46 центрах в Азии, включались пациенты, ранее не получавшие химиотерапию, которым планировалось проведение цисплатинсодержащих режимов химиотерапии. Рандомизация осуществлялась в следующие группы [19]:

- палонсетрон 300 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон 12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й;
- апрепитант 125 мг день 1-й, 80 мг день 2-й, 3-й + гранисетрон 3 мг день 1-й + дексаметазон 12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й.

Первичной конечной точкой исследования была частота достижения полного ответа в общем периоде контроля ТиР (0–120 часов с момента проведения терапии), статистический дизайн исследования предполагал продемонстрировать схожую клиническую эффективность противорвотной терапии в сравниваемых группах (дизайн «non-inferiority»). Всего в исследовании приняло участие 829 пациентов, группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Большинство пациентов (71%) были мужского пола, 81% включенных пациентов были из Китая, медиана дозы цисплатина в группе NEPA и в группе апрепитанта составила ~72,5 мг/м².

Первичная конечная точка исследования была достигнута, по результатам исследования была доказана схожая эффективность комбинации нетупитанта и палонсетрона по сравнению с ондансетроном и гранисетроном – частота полного ответа на противорвотную терапию в указанных группах в общем периоде терапии составила 73,8 и 72,4% соответственно. В остром и отсроченном периодах эти показатели составили 84,5 и 87,0%, 77,9 и 74,3% соответственно. В то же время частота использования дополнительных противорвотных препаратов была достоверно выше в контрольной группе ($p = 0,006$), что косвенно свидетельствует в пользу эффективности исследуемой комбинации препаратов [19].

Таким образом, по результатам проведенных клинических исследований доказана схожая эффективность NEPA и других комбинаций NK1- и 5-HT₃-антагонистов, при этом однократный прием нетупитанта / палонсетрона обеспечивает достаточный контроль ТиР на протяжении всего курса лечения пациента.

ДРУГИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ NEPA

Вместе с тем комбинация нетупитанта и палонсетрона предоставляет ряд других преимуществ перед другими препаратами тех же классов. В первую очередь необходимо упомянуть о возможности деэскалации противорвотной терапии при использовании NEPA – за счет уменьшения потребности в применении глюкокортикостероидов после первого дня курса химиотерапии. Пролонгированное использование дексаметазона в течение 3–4 дней после курса химиотерапии – стандарт профилактики ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии, однако это может повышать риски побочных эффектов на фоне противоопухолевой терапии, включая

нарушения сна, диспепсические явления, увеличение массы тела и другие нежелательные явления [20, 21].

Впервые возможность отказа от длительного применения дексаметазона при использовании палонсетрона и NK1-антагонистов была продемонстрирована в рамках рандомизированного исследования III фазы ($n = 396$), проведенного Y. Ito et al. в 2018 г. Пациенты, которым был назначен режим AC или цисплатинсодержащая химиотерапия, рандомизировались в группу 1-дневного или 3-дневного назначения дексаметазона, всем пациентам проводилась терапия палонсетроном и апрепитантом. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в эффективности противорвотной терапии между группами – так, полный ответ на терапию был отмечен у 44,0 и 46,9% при 1-дневном и 3-дневном применении дексаметазона ($p = 0,007$ для non-inferiority), хотя была зарегистрирована тенденция к ухудшению контроля ТиР в отсроченной фазе [22].

Аналогичные результаты были представлены в другом рандомизированном исследовании III фазы ($n = 281$) – K. Shimomura et al. в 2021 г. представили результаты рандомизированного исследования по оценке эффективности 4-компонентного режима профилактики ТиР с использованием 1-дневного введения дексаметазона. Была продемонстрирована возможность отказа от применения кортикостероидов в 2–4-е дни курса химиотерапии, однако следует отметить, что с одной стороны авторы не ограничивали спектр возможных к применению NK1-антагонистов, с другой – частота развития тошноты была несколько выше в группе «короткого» назначения кортикостероидов [23].

L. Celio et al. в 2021 г. представили результаты рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности комбинации NEPA в сочетании с использованием редуцированной дозы глюкокортикостероидов. Исследование было проведено в 24 центрах в Италии, включались пациенты с немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавшие химиотерапию, которым была назначена высокоэметогенная химиотерапия с использованием цисплатина (>70 мг/м²). Включенные пациенты рандомизировались в 3 группы: группу применения дексаметазона только в 1-й день курса противорвотной терапии (12 мг) или в группу стандартной длительности терапии дексаметазоном в течение 4 дней (12 мг в день 1-й, 8 мг день 2–4-й). Статистический дизайн исследования был спланирован таким образом, чтобы доказать отсутствие снижения эффекта противорвотной терапии при сокращении длительности терапии дексаметазоном (non-inferiority) [24].

Всего в исследование было включено 152 пациента, сформированные группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам проведенного исследования его первичная конечная точка была достигнута – констатировано отсутствие достоверных различий в эффективности противорвотной терапии с точки зрения полной защиты от тошноты и рвоты (73,7% в группе 1-дневного применения дексаметазона и 67,1% в группе 4-дневной терапии). Аналогичная высокая эффективность была продемонстрирована

в подгрупповом анализе данного исследования, опубликованном в июне 2023 г. – среди пациентов в возрасте >65 лет отказ от применения дексаметазона в последующие дни терапии также не приводил к снижению эффективности противорвотной терапии [25]. Отказ от применения дексаметазона во 2–4-е дни цикла при терапии NEPA также не оказывал какого-либо негативного влияния на качество жизни пациентов [26, 27].

Таким образом, доказано, что использование комбинации NEPA позволяет выражено уменьшить потребность в применении глюкокортикостероидов, что может быть особенно важно при лечении пациентов с повышенными рисками применения препаратов данного класса – например с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, данный аспект терапии может быть важен для пациентов, получающих химиотерапию в сочетании с иммуноонкологическими препаратами [28, 29]. Другие преимущества использования комбинации палонсетрона и нетупитанта включают отсутствие достоверного влияния на интервал QT [30].

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Без сомнений – возможности профилактики ТиР на фоне химиотерапии в последнее время очень расширились. Это хорошо видно на примере тех целей, которые ставили перед собой врачи-исследователи, изучающие новые препараты и комбинации для профилактики ТиР. R. Gralla et al. в 1981 г. опубликовали исследования по оценке эффективности высокой дозы метоклопрамида при ТиР на фоне химиотерапии – удалось снизить медиану количества эпизодов рвоты с 10 в группе плацебо до 1 [31]. Исследование M. Marty et al., проведенное в 1990 г., ставшее первым рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим эффективность 5-HT₃-антагонистов (GR38032F, ондансетрон) в профилактике ТиР, ставило своей целью уменьшение количества эпизодов рвоты до ≤2 за курс [32]. То есть исследователи пытались только уменьшить количество эпизодов рвоты, никто и не пытался поставить задачу полностью избавить пациентов от этого осложнения. Дальнейший прогресс в развитии антиэметогенной терапии радикально изменил ситуацию – в исследованиях той же комбинации NEPA можно видеть полный контроль над ТиР в качестве основной конечной точки исследования. Тем не менее не все проблемы решены – несмотря на хороший контроль рвоты, даже самые современные режимы профилактики ТиР не позволяют полностью контролировать чувство тошноты на фоне лечения.

Нерешенной остается и проблема проведения многодневной высокоэметогенной химиотерапии – как правило, такие пациенты не включаются в исследования современных антиэметиков. Вместе с тем ряд режимов химиотерапии, которые предполагают многодневное введение цисплатина, ифосфамида, доксорубина и ряда других препаратов (например, режимы BEP, TIP, AI), обладают существенным эметогенным потенциалом, «стертой» границей между острой и отсроченной фазой ТиР на фоне химиотерапии.

Для этих пациентов необходимы разработка новых режимов профилактики ТиР и проведение исследований по рациональному использованию существующих.

Другая системная проблема, характерная для государственной системы здравоохранения, – фактическое отсутствие предусмотренных затрат на противорвотную терапию в структуре тарифов на противоопухолевую лекарственную терапию. Это снижает доступность современных противорвотных препаратов для большинства пациентов, получающих массовые схемы противоопухолевой терапии, например большинство цисплатинсодержащих режимов лечения, комбинации антрациклинов и циклофосфида (AC). Отсутствие зарегистрированных в России антагонистов NK1-рецепторов в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) также снижает доступность этого класса противорвотных препаратов, создавая дополнительные препятствия в процессе их закупки и назначения. Результаты исследования 2019 г. показали, что не более 32% пациентов в стране могли бы быть обеспечены современными антиэметиками [33].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 39 лет, в декабре 2022 г. впервые обратила внимание на появление кровянистых выделений из половых путей. Обратилась к гинекологу по месту постоянного проживания, клинически диагностирована опухоль шейки матки. В январе 2023 г. выполнена биопсия опухоли – морфологическая картина соответствует плоскоклеточному раку высокой степени злокачественности, выявлены признаки ВПЧ-инфекции (p16+). В начале февраля 2023 г. для оценки распространенности опухолевого процесса выполнено ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и в/в контрастированием – выявлено метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Установлена стадия cT1b2N1M1, в связи с результатами инструментальных обследований было принято решение о проведении системной противоопухолевой химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² день 1-й + цисплатин 75 мг/м² день 1-й + бевацизумаб 15 мг/кг день 1-й – каждый 21 день. Цисплатинсодержащий режим химиотерапии был выбран в связи с более высокой ожидаемой терапевтической эффективностью для пациентки, ранее не получавшей данный препарат, однако данный препарат обладает наиболее ярким эметогенным профилем. В то же время ожидаемо проведение химиотерапии было сопряжено с рядом медицинских проблем:

- Анамнез пациентки был отягощен за счет наличия сопутствующей патологии, сахарного диабета 2-го типа с плохо контролируемой гипергликемией – уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на момент обращения в клинику составил 10%: для коррекции гипогликемической терапии пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу.

- Выявление метастатического опухолевого процесса привело к развитию психологического дистресса, выра-

женной тревоги перед болезнью и предстоящей противоопухолевой терапией.

■ Отмечалось наличие по крайней мере 3 факторов риска, повышающих вероятность возникновения ТиР на фоне химиотерапии – молодой возраст пациентки, выраженная ТиР на фоне беременности, полный отказ от употребления алкоголя (по религиозным мотивам).

С 1 марта 2023 г. пациентке было начато проведение 1-й линии химиотерапии по запланированной схеме. Для контроля эметогенных эффектов на фоне противоопухолевого лечения была назначена 3-компонентная схема профилактики ТиР – апрепитант 125 мг день 1-й, 80 мг день 2-й, 3-й, ондансетрон 16 мг день 1-й, дексаметазон 12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й. Дополнительно с анксиолитической целью были назначены препараты бензодиазепинового ряда. Оланзапин не был включен в состав режима профилактики ТиР в связи с опасениями усугубления течения сахарного диабета. Проведение 1-го курса химиотерапии осложнилось развитием стероид-индуцированной гипергликемии, пиковые значения концентрации глюкозы в плазме крови составили до 18 ммоль/л на 2–3-й дни курса химиотерапии, что потребовало многократных инъекций короткодействующего инсулина для коррекции стойкой гипергликемии. Кроме того, к сожалению, проводимая схема противорвотной терапии не позволила достигнуть адекватного контроля тошноты и рвоты на фоне химиотерапии – к 3-му дню курса лечения отмечено развитие рвоты 1-й степени (2 эпизода) и тошноты 2-й степени.

В связи с неудовлетворительной переносимостью химиотерапии при проведении 2-го курса противоопухолевой терапии обсуждался вопрос о переходе на карбоплатинсодержащий режим профилактики ТиР, однако было принято решение о попытке проведения 2-го курса химиотерапии по прежней схеме с использованием препарата NEPA как варианта эскалации противорвотной терапии с одновременным отказом от пролонгированного применения глюкокортикостероидов. Назначенная схема противорвотной терапии включила нетупитант 300 мг день 1-й, палонсетрон 0,5 мг день 1-й и дексаметазон 8 мг день 1-й, без дополнительного планового назначения противорвотных препаратов. Второй курс химиотерапии по прежней схеме проведен 23 марта 2023 г. На фоне измененной схемы противорвотной терапии и скорректированной гипогликемической терапии максимальный зарегистрированный уровень гипергликемии составил 10,3 ммоль/л на 2-е сутки терапии с последующим постепенным снижением до исходного уровня. Достигнут полный ответ на противорвотную терапию – у пациентки не было зарегистрировано эпизодов рвоты на фоне лечения, максимальная выраженность тошноты – в рамках 1-й степени, дополнительного назначения противорвотных препаратов не требовалось.

Далее лечение продолжено в прежнем режиме терапии, 29 мая 2023 г. пациентка получила 5-й курс цисплатинсодержащей химиотерапии, терапия проводится на фоне профилактического применения NEPA и однократного применения глюкокортикостероидов. На фоне повторных курсов противоопухолевой терапии тяжелых

эпизодов гипергликемии более не регистрировалось, констатирован удовлетворительный контроль концентрации глюкозы в плазме крови – в сочетании с полным ответом на профилактический режим противорвотной терапии. По данным КТ, выполненного в мае 2023 г., – достигнута частичная регрессия опухолевого процесса. Пациентка продолжает лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление в клинической практике фиксированной комбинации нетупитанта и палонсетрона расширяет возможности современной антиэметогенной терапии на фоне химиотерапии. В соответствии с результатами клинических исследований однократный прием NEPA обеспечивает выраженный и длительный контроль ТиР, сопоставимый с применением других присутствующих в терапевтическом арсенале схем, но предоставляет ряд преимуществ, которые могут быть крайне важны при лечении пациентов. Исследования реальной клинической практики также подтверждают высокую эффективность комбинации NEPA в профилактике ТиР на фоне проведения противоопухолевой химиотерапии [34].

В обсуждаемом клиническом случае использование комбинации палонсетрона и нетупитанта позволило достичь полного ответа на противорвотную терапию у пациентки с многочисленными индивидуальными факторами риска развития ТиР и неэффективностью 1-й линии противорвотной терапии с использованием апрепитанта. Неэффективность контроля ТиР усугублялась выраженной гипергликемической реакцией на плановое назначение дексаметазона на фоне предшествовавшего сахарного диабета, который также затруднял назначение оланзапина – одного из наиболее эффективных из доступных антиэметиков.

Наличие гипергликемии не является абсолютным противопоказанием к назначению оланзапина, однако вследствие метаболических эффектов препарата возможно усугубление гипергликемии [35], хотя при краткосрочном приеме препарата не все авторы подтверждают эти данные [36]. Назначение оланзапина рассматривалось как один из возможных шагов на пути эскалации противорвотной терапии при лечении данной пациентки, однако этого не потребовалось – на фоне применения NEPA удалось достичь удовлетворительного контроля ТиР с одной стороны, и с другой стороны – позволило улучшить контроль гликемии за счет отказа от дополнительного использования кортикостероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация палонсетрона и нетупитанта – ценный терапевтический инструмент, значительно расширяющий возможности современной фармакологической коррекции тошноты и рвоты.



Поступила / Received 25.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2023
Принята в печать / Accepted 16.06.2023

Список литературы / References

- Muhandiramge J, Warner E.T., Zalcborg J.R., Haydon A., Polekhina G., van Londen G.J. et al. Cancer Treatment Patterns and Factors Affecting Receipt of Treatment in Older Adults: Results from the ASPREE Cancer Treatment Substudy (ACTS). *Cancers*. 2023;15(4):1017. <https://doi.org/10.3390/cancers15041017>.
- DeVita V.T., Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.
- Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer*. 2018;26(S1):5–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4131-3>.
- Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-2):26–39. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-26-39>.
- Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Romyantsev A.A., Semiglazova T.Y., Tryakin A.A. Practical guidelines for prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-2):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-26-39>.
- Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):103–109. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.103>.
- Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A., Bondarenko I. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340–1346. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110>.
- Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R. et al. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin – The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4112–4119. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.095>.
- Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial. *J Support Oncol*. 2011;9(5):188–195. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2011.05.002>.
- Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A. et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296>.
- Davis M., Hui D., Davies A., Ripamonti C., Capela A., DeFeo G. et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):8097–8107. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06437-w>.
- Siddiqui M.A.A., Scott L.J. Palonosetron. *Drugs*. 2004;64(10):1125–1132. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00006>.
- Rojas C., Raje M., Tsukamoto T., Slusher B.S. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:26–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.049>.
- Rojas C., Stathis M., Thomas A.G., Massuda E.B., Alt J., Zhang J. et al. Palonosetron Exhibits Unique Molecular Interactions with the 5-HT₃ Receptor. *Anesth Analg*. 2008;107(2):469–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fa74>.
- Boccia R., Grunberg S., Franco-Gonzales E., Rubenstein E., Voisin D. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1453–1460. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1691-5>.
- Lasseeter K.C., Gambale J., Jin B., Bergman A., Constanzer M., Dru J. et al. Tolerability of Fosaprepitant and Bioequivalency to Aprepitant in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(7):834–840. <https://doi.org/10.1177/0091270007301800>.
- Stathis M., Pietra C., Rojas C., Slusher B.S. Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *Eur J Pharmacol*. 2012;689(1–3):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.05.037>.
- Aapro M., Rugo H., Rossi G., Rizzi G., Borroni M.E., Bondarenko I. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328–1333. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu101>.
- Gralla R., Lichinitser M., Van Der Veegt S., Sleeboom H., Mezger J., Peschel C. et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1570–1577. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg417>.
- Zhang L., Lu S., Feng J., Dechaphunkul A., Chang J., Wang D. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):452–458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx698>.
- Vardy J., Chiew K.S., Galica J., Pond G.R., Tannock I.F. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2006;94(7):1011–1015. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603048>.
- Go S.-I., Koo D.-H., Kim S.T., Song H.-N., Kim R.B., Jang J.-S. et al. Antiemetic Corticosteroid Rotation from Dexamethasone to Methylprednisolone to Prevent Dexamethasone-Induced Hiccups in Cancer Patients Treated with Chemotherapy: A Randomized, Single-Blind, Crossover Phase III Trial. *Oncologist*. 2017;22(11):1354–1361. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0129>.
- Ito Y., Tsuda T., Minatogawa H., Kano S., Sakamaki K., Ando M. 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):1000–1006. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4375>.
- Shimomura K., Minatogawa H., Mashiko T., Arioka H., Iihara H., Sugawara M. et al. LBA63 Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 4, with combined neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron, and olanzapine in patients receiving cisplatin-containing highly emetogenic chemotherapy: SPARED trial. *Ann Oncol*. 2021;32:S1339–S1340. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2144>.
- Celio L., Bonizzoni E., Bria E. Noninferiority study evaluating dexamethasone (DEX)-sparing regimens administered with NEPA, a fixed combination of netupitant and palonosetron, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) caused by high-dose cisplatin. *JCO*. 2021;39(15_suppl):12093–12093. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12093.
- Celio L., Bartsch R., Aapro M. Dexamethasone-sparing regimens with NEPA (netupitant/palonosetron) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in older patients (>65 years) fit for cisplatin: A sub-analysis from a phase 3 study. *J Geriatr Oncol*. 2023;14(6):101537. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101537>.
- Celio L., Cortinovis D., Cogoni A.A., Cavanna L., Martelli O., Carnio S. et al. Evaluating the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on daily functioning in patients receiving dexamethasone-sparing antiemetic regimens with NEPA (netupitant/palonosetron) in the cisplatin setting: results from a randomized phase 3 study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):915. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10018-3>.
- Celio L., Cortinovis D., Cogoni A.A., Cavanna L., Martelli O., Carnio S. et al. Exploratory analysis of the effect of a dexamethasone-sparing regimen for prophylaxis of cisplatin-induced emesis on food intake (LUNG-NEPA study). *Sci Rep*. 2023;13(1):1257. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28464-9>.
- Arbour K.C., Mezquita L., Long N., Rizvi H., Auclen E., Ni A. et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872–2878. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006>.
- Pan E.Y., Merl M.Y., Lin K. The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(4):814–822. <https://doi.org/10.1177/1078155219872786>.
- Spinelli T., Moresino C., Baumann S., Timmer W., Schultz A. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus*. 2014;3(1):389. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-389>.
- Gralla R.J., Itri L., Pisko S., Squillante A., Kelsen D., Braun D.J. et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*. 1981;305(16):905–909. <https://doi.org/10.1056/nejm198110153051601>.
- Marty M., Poullart P., Scholl S., Droz J.P., Azab M., Brion N. et al. Comparison of the 5-Hydroxytryptamine₃ (Serotonin) Antagonist Ondansetron (Gr 38032F) with High-Dose Metoclopramide in the Control of Cisplatin-Induced Emesis. *N Engl J Med*. 1990;322(12):816–821. <https://doi.org/10.1056/NEJM199003223221205>.
- Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Румянцев Н.А., Тюляндин С.А. Доступность современной антиэметогенной терапии в России: анализ государственных закупок для оценки клинической практики. *Практическая онкология*. 2019;20(3):243–252. <https://doi.org/10.31917/2003243>.

- Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Pokatayev I.A., Rumyantsev N.A., Tyulyandin S.A. Affordability of aprepitant for cancer patients in routine clinical practice in Russia: analysis of government-established database. *Practical Oncology*. 2019;20(3):243–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.31917/2003243>.
34. Pednekar A., Gupta S., Biswas G., Mv C., Dattatreya P.S., Thomas B. et al. Effectiveness of NEPA, an oral fixed-dose combination of netupitant and palonosetron in the prevention of chemotherapy induce nausea (CIN): A post-hoc analysis. *JCO*. 2023;41(16_suppl):e24140-e24140. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e24140.
35. Yamashita S., Imai S., Momo K., Kashiwagi H., Sato Y., Sugawara M., Takekuma Y. Investigation of the Real-World Situation and Risk Factors Associated with Olanzapine Prescribed to Diabetes Patients by Using a Japanese Claims Database. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(8):1151–1155. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00170>.
36. Nakashima K., Murakami H., Yokoyama K., Omori S., Wakuda K., Ono A. et al. A Phase II study of palonosetron, aprepitant, dexamethasone and olanzapine for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with thoracic malignancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(9):840–843. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx084>.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения Научного исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Рябишина Оксана Евгеньевна, врач-онколог, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения Научного исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; oksanyabishina@gmail.com

Information about the authors:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Oksana E. Ryabishina, Oncologist, Graduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; oksanyabishina@gmail.com