



¹ Краснодарский
клинический
онкологический
диспансер № 1

² Новороссийский
онкологический
диспансер № 3

³ Кубанский
государственный
медицинский
университет

⁴ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

Современные возможности гормоно-таргетной терапии при метастатическом рецептор-положительном HER2-негативном раке молочной железы. Клинический случай

А.С. Шатохина¹, М.Г. Леонов, д.м.н.^{2,3}, Ю.А. Шевченко¹,
С.А. Беляева, к.м.н.⁴

Адрес для переписки: Михаил Генрихович Леонов, novonko@yandex.ru

Для цитирования: Шатохина А.С., Леонов М.Г., Шевченко Ю.А., Беляева С.А. Современные возможности гормоно-таргетной терапии при метастатическом рецептор-положительном HER2-негативном раке молочной железы. Клинический случай. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (22): 14–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-22-14-16

В статье рассмотрен клинический случай, который наглядно демонстрирует позитивное влияние сочетания таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб), и ингибитора ароматазы в первой линии терапии у пациентки в пременопаузе с гормональным рецептор-положительным HER2-негативным (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6i)

Введение

В последние годы на фоне развития уточняющей морфологической и молекулярно-генетической диагностики, повышения доступности современных эффективных лекарственных препаратов для клинической практики были достигнуты значительные успехи в лечении и увеличении выживаемости пациенток с раком молочной железы (РМЖ) [1]. Люминальный подтип РМЖ относится к наиболее распространенному виду злокачественных новообразований молочной железы [2]. Несмотря на относительно благоприятное течение при рецептор-положительном РМЖ, лечение женщин с множественными метастазами при сохраненном менструальном цикле требует достижения максимального эффекта в сжатые сроки для продления жизни и сохранения социальной активности [3].

Разработка ингибиторов циклинзависимой киназы 4/6 (CDK4/6i) является одним из новаторских достижений последнего десятилетия в лечении гормонального рецептор-положительного HER2-негативного (HR+/HER2-) метастатического РМЖ (мРМЖ) [4, 5]. CDK4/6i приводят к остановке клеточного цикла путем нацеливания на механизмы этого процесса. Многочисленные крупные рандомизированные исследования продемонстрировали существенную клиническую пользу применения CDK4/6i в первой линии и в условиях предварительного лечения при HR+/HER2- мРМЖ [4, 5].

Цель исследования – оценка непосредственных результатов лечения больной в пременопаузе с гормональным рецептор-положительным HER2-негативным (HR+/HER2-) мРМЖ с использованием таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб), и ингибитора ароматазы (анастрозол) в первой линии лечения.

Клинический случай

Пациентка Г., 44 лет, обратилась в Клинический онкологический диспансер № 1 (г. Краснодар) в августе 2021 г. Из анамнеза заболевания: в июне 2021 г. женщина обнаружила образование в области мечевидного отростка грудины, которое увеличилось в размере за четыре месяца, что и побудило ее обратиться к врачу-онкологу. При физикальном обследовании асимметрии правой и левой молочных желез не выявлено. В левой молочной железе в нижнем внутреннем квадранте по ретромаммарной складке определяется опухоль диаметром около 20 мм каменистой плотности, спаянная с окружающими тканями. В правой молочной железе пальпаторно узловых образований не определяется. Из сосков выделений нет. В аксиллярной области слева увеличенный лимфатический узел.

При рентгеновском исследовании обнаружены маммографические признаки РМЖ слева. При УЗИ молочных желез выявлены признаки объемного образования левой молочной железы, видоизмененных подмышечных лим-



фоузлов слева. По данным компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза определяются левосторонняя подмышечная (до 20 мм) и абдоминальная (до 13 мм) лимфаденопатия, диссеминированный метастатический процесс в печени (многочисленные мягкотканые образования, сливающиеся в очаги до 100 × 73 мм), диффузные изменения паренхимы, очаги остеосклероза в костях таза. Нельзя исключить метастатический процесс костей. Рекомендовано контрольное обследование в динамике (рис. 1). Выполнена CORE-биопсия образования. По результатам гистологического исследования установлена инфильтрирующая карцинома неспецифического типа Grade 3. Результаты иммуногистохимического исследования: РЭ – 100%, РП – 10%, HER2 – 0, Ki67 – 25%. Результаты молекулярно-генетического исследования: анализ соматических мутаций в гене BRCA1/2 – нормальная гомозигота. По результатам обследования установлен диагноз: C50.3 Злокачественное новообразование левой молочной железы (МКБ-О: 8500/3. Инфильтрирующий протоковый рак) T3N1M1 [HEP, OSS, LYM], IV стадия, II клиническая группа.

Проведен врачебный консилиум, выбрана тактика специализированного лечения в виде гормоно-таргетной терапии. В октябре 2021 г. пациентка госпитализирована в отделение противоопухолевой лекарственной терапии и химиотерапии. При поступлении индекс Карновского – 90, ECOG – 0. Начат курс лекарственной терапии по схеме: анастрозол 1 мг внутрь ежедневно, рибоциклиб 600 мг внутрь в 1–21-й день, цикл 28 дней, бусерелин 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней.

Результаты и обсуждение

При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, выполненной через три месяца, определяется положительная динамика в виде сокращения размеров образований левосторонней подмышечной и абдоминальной лимфаденопатии, а также диссеминированного метастатического процесса в печени. Наблюдаются диффузные изменения паренхимы печени и появление в динамике распространенного склеротического/склерозированного костного метастатического процесса. Динамика оценивалась по шкале Recist 1.1 (рис. 2).

Учитывая положительную динамику, врачебный консилиум решил продолжить терапию по прежней схеме. На фоне продолжающейся противоопухолевой лекарственной терапии проводилась компьютерная томография в динамике (каждые три месяца), отмечалась стабилизация процесса.

В марте 2023 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Определена положительная динамика левосторонней подмышечной и абдоминальной лимфаденопатии – в левой подмышечной области лимфатические узлы уменьшились до 6 мм, в воротах печени и гепатодуоденальной связке лимфоузлы сократились в количестве и размерах до 5 мм. Наблюдаются сокращение размеров отдельных очагов в печени, в том числе таргетного в S2/3 (до 38 × 30 мм), стабильный распространенный костный метастатиче-

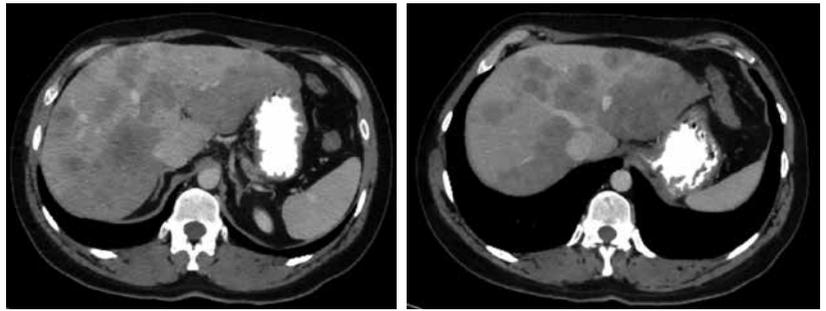


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Г. до начала лечения

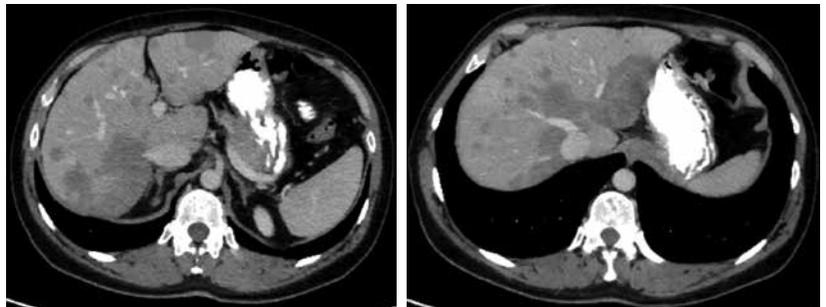


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Г. в динамике через три месяца после начала лекарственного лечения (три курса терапии)

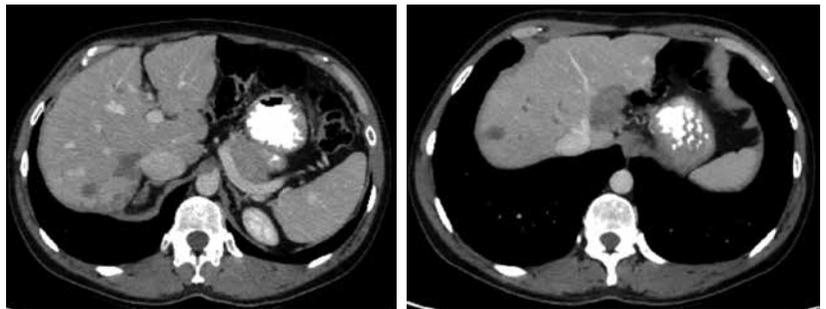


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Г. в динамике после 16 курсов лечения

ский процесс, стабильные поствоспалительные изменения легких (рис. 3). Пациентка отмечает удовлетворительную переносимость лекарственной терапии. Редукции дозы в ходе лечения не проводилось. С учетом положительного эффекта, отсутствия нежелательных явлений врачебный консилиум решил продолжить терапию по прежней схеме.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно продемонстрировал позитивное влияние сочетания таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб), и ингибитора ароматазы в первой линии терапии у пациентки в пременопаузе с гормональным рецептор-положительным HER2-негативным (HR+/HER2-) мРМЖ. После 16 курсов лечения отмечается положительная динамика левосторонней подмышечной и абдоминальной лимфаденопатии в виде уменьшения размеров лимфоузлов (в 3,5 и в 2 раза соответственно), сокращения размеров



отдельных очагов в печени (в 2,6 раза), стабилизации распространенного костного метастатического процесса и постовспалительных изменений легких. Отмечается удивительная переносимость терапии, нежелательные явления не наблюдались, редукции дозы в ходе лечения не проводилось. В настоящее время лечение пациентки продолжено.

Исходя из данных исследований MONALEESA-2, -3, -7, PALOMA-2, -3, MONARCH-2, -3 и собственного клинического опыта, можно сделать вывод, что появление нового класса препаратов (CDK4/6i) позволило пересмотреть алгоритм лечения больных с HR+/HER2- мРМЖ [6–9]. Доказанное преимущество общей выживаемости в первой и второй линиях лечения, а также данные подгруппового поискового анализа демонстрируют беспрецедентную эффективность рибоциклиба в комбинации с эндокринотерапией.

Результаты исследований подтверждают целесообразность применения комбинированной терапии в рутинной практике для лечения HR+/HER2- мРМЖ независимо от возраста, менопаузального статуса, варианта эндокринотерапии и распространенности болезни. При этом практически все побочные эффекты, связанные с CDK4/6i, предсказуемы и быстро обратимы после приостановки терапии или редукции дозы препаратов.

Дальнейшее клиническое наблюдение применения изучаемой комбинации у пациентки Г., в том числе в отдаленные сроки, позволит оценить безопасность и отсроченную эффективность гормоно-таргетной терапии, включающей CDK4/6i (рибоциклиб) и ингибитор ароматазы, а также разработать критерии для выбора в качестве первой линии при мРМЖ именно данного сочетания противоопухолевой лекарственной терапии. ☺

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2022. 239 с.
2. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B., et al. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *Breast Cancer Res. Treat.* 2002; 76: 27–36.
3. Grinshpun A., Tolaney S.M., Burstein H.J., et al. The dilemma of selecting a first line CDK4/6 inhibitor for hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2023; 9: 15.
4. Жукова Л.Г., Ганьшина И.П., Гордеева О.О. и др. Рибоциклиб в первой линии терапии гормоночувствительного рака молочной железы. *Современная онкология.* 2018; 20 (2): 38–41.
5. Артамонова Е.В. Практические аспекты клинического применения нового класса препаратов – ингибиторов циклинзависимых киназ. Эффективность и переносимость лечения. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14 (1): 52–60.
6. Снеговой А.В., Кононенко И.Б. Современные аспекты лечения гормонозависимого ERBB2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Результаты общей выживаемости. *Современная онкология.* 2022; 24 (2): 226–233.
7. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Сельчук В.Ю. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность. *Медицинский совет.* 2019; 10: 42–55.
8. Колядина И.В. Рибоциклиб в лечении больных HR+/HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021; 17 (2): 58–67.
9. Маркович А.А., Калугин М.В., Гордеева О.О. и др. Клинические аспекты применения рибоциклиба. *Медицинский совет.* 2020; 9: 44–56.

Modern Possibilities of Hormone Targeted Therapy in Metastatic Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer. A Clinical Case

A.S. Shatokhina¹, M.G. Leonov, PhD^{2,3}, Yu.A. Shevchenko¹, S.A. Belyaeva, PhD⁴

¹ Krasnodar Clinical Oncological Dispensary No. 1

² Novorossiysk Oncological Dispensary No. 3

³ Kuban State Medical University

⁴ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

Contact person: Mikhail G. Leonov, novonko@yandex.ru

The article considers a clinical case that clearly demonstrates the positive effect of a combination of targeted therapy, including CDK4/6i (ribociclib), and an aromatase inhibitor in the first line of therapy in a premenopausal patient with hormonal receptor-positive HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer.

Keywords: breast cancer, inhibitors of cyclin dependent kinase 4/6 (CDK4/6i)

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ¹



Оницит[®]

палонсетрона гидрохлорид для инъекций
0,25 мг/5 мл

**ДЛИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
В ТЕЧЕНИЕ 5 ДНЕЙ²**



Полный ответ в острой фазе у 81% пациентов^{3,*}



1 инъекция = 5 дней профилактики²



Рекомендован международными
и российскими клиническими протоколами⁴⁻⁷



Применяется у детей с 1 месяца¹

* Многоцентровое рандомизированное двойное слепое стратифицированное исследование III фазы (N = 570). Пациенты были рандомизированы для получения палонсетрона в дозе 0,25 мг или 0,75 мг либо ондансетрона в дозе 32 мг внутривенно однократно за 30 мин до начала умеренно эметогенной химиотерапии. Первичной конечной точкой была доля пациентов, у которых не было рвотных эпизодов и потребности в применении резервных препаратов (полный ответ, ПО) в течение 24 часов после введения химиотерапии (острая фаза). Вторичные конечные точки включали эффективность во время отсроченной фазы (≤5 дней после химиотерапии) и общую переносимость. Полный ответ на однократное внутривенное введение палонсетрона в дозе 0,25 мг при умеренноэметогенной химиотерапии (отсутствие рвоты и отсутствие потребности в резервном препарате) в острой фазе (0–24 ч) наблюдался у 81% пациентов, в отсроченной фазе (24–120 ч) — у 74,1% пациентов, совокупно в обеих фазах (0–120 ч) — у 69,3% пациентов³.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оницит[®] (ЛП-000716) (обновлено 12.07.2022). 2. Aapro M. Therapeutics and Clinical Risk Management 2007;3(6):1009–1020. 3. Gralla R. et al. Ann Oncol. 2003;14(10):1570–7. 4. Roila F. et al. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v119–v133. MASCC/ESMO Antiemetic Guideline 2016 V.1.4 last update July 2019. Available at: <http://www.mascc.org/>. 5. Hesketh PJ et al. J Clin Oncol. 2017;35(28):3240–3261. Доступно по ссылке: www.asco.org/. 6. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Antiemesis V4.2020. Доступно по ссылке: www.nccn.org/. 7. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #32, 2019 (том 9). С. 566–575.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ОНИЦИТ. Регистрационный номер: ЛП 000716 от 29.09.2011 (обновлено 12.07.2022). Торговое название препарата: Оницит[®]. Международное непатентованное название: палонсетрон (palonosetron). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых, при первичном и повторном курсах; профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет, при первичном и повторном курсах. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к палонсетрону либо к другим компонентам препарата; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 1 месяца. **СОСТОРОЖНОСТЬ.** Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам: с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов; с нарушением сердечного ритма и проводимости, получающим антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы, и пациентам со значительными нарушениями электролитного баланса; со склонностью к увеличению интервала QT (врожденный синдром удлинения интервала QT). **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.** Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет: данные фармакокинетики были получены в подгруппе пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями (n = 280) после внутривенного введения однократной дозы палонсетрона (0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). При повышении дозы от 0,01 мг/кг до 0,02 мг/кг наблюдалось дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-∞}). После внутривенного введения однократной дозы палонсетрона 0,02 мг/кг, максимальные концентрации в плазме (C_{max}) в конце 15-й минуты введения сильно варьировались во всех возрастных группах и были ниже у пациентов моложе 6 лет, чем у пациентов более старшего детского возраста. Средний период полувыведения составил 29,5 часов во всех возрастных группах и варьировался от 20 до 30 часов во всем возрастном диапазоне после введения 0,02 мг/кг. Общий клиренс в организме (л/ч/кг) у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет соответствовал клиренсу у здоровых взрослых пациентов. Отсутствовали значительные различия в объеме распределения (л/кг). Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Нет данных о применении препарата Оницит[®] у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, у которых осуществляется гемодиализ. Пациенты с печеночной недостаточностью: коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Исследования на животных не показывают прямого или опосредованного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, родоразрешение или постнатальное развитие. Клинические исследования по применению палонсетрона во время беременности не проводились. Препарат не рекомендуется применять во время беременности. Грудное вскармливание. Поскольку нет данных о выделении палонсетрона в грудное молоко, во время лечения кормление грудью должно быть прекращено. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у взрослых. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 30 секунд до начала химиотерапии. Эффект препарата по предотвращению тошноты и рвоты, вызываемых проведением химиотерапии, возрастает при одновременном назначении глюкокортикостероидов. Профилактика тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно- и высокоэметогенной) у детей и подростков в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Препарат Оницит[®] вводится внутривенно в течение не менее 15 минут в дозе 0,02 мг/кг (максимально до 1,5 мг) за 30 минут до начала химиотерапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Часто встречаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/10): головная боль — до 9%; головокружение, запор — до 5%; диарея. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, брадикардия, понижение артериального давления (АД), экстрасистолы, миокардиальная ишемия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, суправентрикулярные экстрасистолы, удлинение QT интервала, повышение АД; изменение окраски вен, варикозное расширение вен; со стороны нервной системы: сонливость, бессонница, парестезия, периферическая чувствительная нейропатия, чувство беспокойства, эйфория, гиперсемия; со стороны пищеварительной системы: диспепсия, боль в животе, сухость слизистой оболочки рта, метеоризм, понижение аппетита, анорексия, икота, боль в верхней части живота; со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, глюкозурия; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зудящая сыпь; со стороны костно-мышечной системы: артралгия; со стороны органов чувств: раздражение глаз, амблиопия, ухудшение, шум в ушах; изменение лабораторных показателей: гипо- или гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипербилирубинемия, нарушение метаболизма; прочие: повышенная утомляемость, слабость, повышение температуры тела, привкус — чувство «ожара», гриппоподобный синдром. **Очень редко наблюдаемые побочные реакции** (< 1/10000): со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, анафилактический (анафилактикоидный) шок и реакции. **Реакции в месте введения препарата:** жжение, уплотнение, дискомфорт и боль. **Дети и подростки в возрасте от 1 месяца до 17 лет.** В клинических исследованиях у детей по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией (умеренно и высокоэметогенной), 402 пациента получали однократную дозу палонсетрона (0,003 мг/кг, 0,01 мг/кг или 0,02 мг/кг). Следующие частые или нечастые побочные реакции были зарегистрированы при приеме препарата Оницит[®], ни одна из данных реакций не вышла в группу частотности > 1%. Побочные реакции оценивались у пациентов детской популяции, получавших до 4 циклов химиотерапии. **Часто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/100 до < 1/100): со стороны нервной системы: головная боль. **Нечасто наблюдаемые побочные реакции** (от > 1/1000 до < 1/100): со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT на электрокардиограмме, нарушение проводимости, синусовая тахикардия; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, носовое кровотечение; со стороны нервной системы: головокружение, дискINESИЯ; со стороны кожи и подкожной ткани: алергический дерматит, зуд, крапивница, кожные реакции; прочие: повышение температуры тела, реакция в месте введения препарата (жжение, уплотнение, боль). **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** До настоящего времени случаев передозировки отмечено не было, тем не менее, при усилении какого-либо из указанных побочных эффектов, необходимо провести симптоматическую терапию. При маловероятном случае передозировки, рекомендуется проведение поддерживающей терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ.** Палонсетрон главным образом метаболизируется изоферментом CYP2D6, при участии также изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. В применяемых концентрациях палонсетрон не угнетает и не стимулирует образование цитохрома P450. **Метоклопрамид:** в клинических исследованиях не было выявлено взаимодействия палонсетрона с метоклопрамидом, который является ингибитором изофермента CYP2D6. **Ингибиторы и индукторы изофермента CYP2D6:** возможно совместное применение с дексаметазоном и рифампицином (индукторы изофермента CYP2D6), и амидоароном, хлорпромазином, циметидином, доксорубицином, флуокетином, галоперидолом, пароксетином, хинидином, ранитидином, ритонавиром, сертралином и тербинафином (ингибиторы изофермента CYP2D6). **Глюкокортикостероиды:** совместное применение с глюкокортикостероидами безопасно. **Другие лекарственные препараты:** возможно применение вместе с анальгетиками, спазмолитическими, антихолинэргическими препаратами, другими противорвотными средствами. **Противоположные препараты:** палонсетрон не снижает активность противоположных препаратов (дисплатин, циклофосфамид, цитарабин, доксорубин, митоминцил). **Серотонинергические препараты:** одновременное применение палонсетрона с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и нордренадина повышает риск развития серотонинергического синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Оницит[®] может вызвать увеличение времени прохождения содержимого желудка по кишечнику. Поэтому требуется специальный контроль состояния пациентов с симптомами подострой непроходимости кишечника или запорами в анамнезе. В связи с приемом палонсетрона в дозе 750 мг выявлены два случая развития запора с колостазом, потребовавшие госпитализации пациентов. Во всех исследуемых дозах палонсетрон не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT (QTc). Специальное исследование с акцентом на оценку влияния на интервал QT/QTc было проведено при участии здоровых добровольцев для получения исчерпывающих данных, демонстрирующих влияние палонсетрона на интервал QT/QTc. Однако, как и в случае других антагонистов рецепторов 5-HT₃, следует соблюдать осторожность при применении палонсетрона у пациентов с удлинением или вероятностью возникновения удлинения интервала QT, включая пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадикардиями, нарушениями проводимости и пациентов, получающих антиаритмические препараты или другие лекарственные средства, которые вызывают удлинение интервала QT или с нарушениями электролитного баланса. Перед применением антагонистов рецепторов 5-HT₃ необходимо скорректировать гипокальциемию и гипомагниемии. Были получены сообщения о серотонинергическом синдроме при применении антагонистов 5-HT₃ в качестве монотерапии или в комбинации с другими серотонинергическими препаратами (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ИОЗСН) и ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренадина (ИОЗСН)). Поэтому, рекомендуется надлежащее наблюдение пациентов в отношении симптомов, сходных с серотонинергическим синдромом. Препарат Оницит[®] не следует назначать для профилактики или лечения тошноты и рвоты после проведения химиотерапии, за исключением случаев проведения другой химиотерапии. Один флакон препарата содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. не содержит натрия. В доклинических исследованиях палонсетрон только в очень высоких концентрациях может блокировать ионные каналы, участвующие в деполаризации и реполяризации желудочков, а также пролонгировать продолжительность потенциала действия. Влияние палонсетрона на интервал QT оценивалось в двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах с применением плацебо и положительным контролем (моксифлоксацином) у взрослых мужчин и женщин. Целью являлась оценка эффектов ЖК палонсетрона, вводимого внутривенно в однократных дозах 0,25 мг, 0,75 мг или 2,25 мг 221 здоровым добровольцам. Исследование не продемонстрировало влияния на продолжительность интервала QT/QTc, а также на любой другой интервал ЖК в дозах до 2,25 мг. Клинически значимых изменений ЧСС, атриовентрикулярной проводимости и сердечной реполяризации отмечено не было. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** По рецепту.

Распространяется по лицензии Хелсинг Хелсеа СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. RU-Oni-02-2022-v01-print. Дата одобрения — октябрь 2022
000 «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**