

Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией

И.А. Королева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru

М.В. Копп, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

Тошнота и рвота являются наиболее частыми и тягостными осложнениями химиотерапии. Неконтролируемая тошнота и рвота приводят к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, нарушению режима химиотерапии. Тошнота и рвота ухудшают результат химиотерапии и прогноз течения болезни. В клинических исследованиях противорвотных препаратов в качестве первичной конечной точки используется показатель полного ответа. Полный ответ – это отсутствие тошноты и рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона является современным препаратом для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. В состав препарата входят высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT3-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг. Комбинация нетупитанта и палоносетрона обладает высокой комплаентностью, назначается однократно перед химиотерапией, она позволяет добиться полного контроля острой (0–24 ч) и отсроченной (24–120 ч) тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии. В рандомизированном исследовании (n = 1455) при химиотерапии АС (доксорубин + циклофосфамид) комбинация нетупитанта и палоносетрона привела к полному ответу в течение общей фазы (0–120 ч) у 73,3% пациентов. 78,4% пациентов при комбинации нетупитант / палоносетрон испытали отсутствие влияния на повседневную жизнь из-за тошноты и рвоты. В наблюдательном исследовании реальной клинической практики (n = 1197) комбинация нетупитанта и палоносетрона при режиме химиотерапии АС (доксорубин + циклофосфамид) полный ответ в течение общей фазы (0–120 ч) был достигнут у 81% больных. Нежелательные явления при применении комбинации нетупитант и палоносетрон минимальны, отмечались запор в 1–8% случаев, головная боль в 1,4–3,6% случаев.

Ключевые слова: антагонисты NK1-рецепторов, антагонисты 5-HT3-рецепторов, нетупитант / палоносетрон, высокоэметогенная химиотерапия, рвота, тошнота

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. *Медицинский совет*. 2022;16(22):92–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-92-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oral combination of netupitant and palonosetron for the of nausea and vomiting induced by chemotherapy

Irina A. Koroleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

Nausea and vomiting are the most frequent and painful adverse event of chemotherapy. Uncontrolled nausea and vomiting lead to a significant decrease in the quality of life of patients, nutritional insufficiency, breaking of the chemotherapy therapy regimen. Nausea and vomiting worsen the result of chemotherapy and the prognosis of the disease. In clinical studies of antiemetic drugs the "complete response" is used as the primary endpoint. The complete response is the absence of nausea and vomiting and the need for additional antiemetic drugs. The oral combination of netupitant and palonosetron is a modern drug for the prevention of nausea and vomiting induced by chemotherapy. This combination includes a highly selective antagonist of NK1-receptors netupitant at a dose of 300 mg and an antagonist of 5-HT3 receptors palonosetron at a dose of 0.5 mg. The combination of netupitant and palonosetron has high compliance, it is prescribed once before chemotherapy. The combination of netupitant and palonosetron makes it possible to achieve complete control of acute (0–24 hours) and delayed (24–120 hours) nausea and vomiting with highly emetogenic chemotherapy. In a randomized trial (n = 1455) with AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide), the combination of netupitant and palonosetron resulted in a complete response during the general phase (0–120 hours) in 73.3% of patients. 78.4% of patients with the combination of netupitant and palonosetron experienced "no effect on daily life" due to nausea and vomiting. In an observational study of real clinical practice (n = 1197), the combination of netupitant and palonosetron in the AC chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide) had a complete response during the general phase (0–120 hours) in 81% of patients. Adverse events when using the combination of netupitant and palonosetron are minimal, constipation was noted in 1–8% of cases, headache in 1.4–3.6% of cases.

Keywords: NK1-receptor antagonists, 5-HT3-receptor antagonists, netupitant / palonosetron, highly emetogenic chemotherapy, vomiting, nausea

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия является одной из наиболее динамично развивающейся областей современной онкологии. Задача терапии – не только достижение максимального противоопухолевого ответа, но и одновременно сохранение качества жизни пациента на фоне лечения. Поддерживающая терапия – это раздел противоопухолевой терапии, позволяющей нивелировать или уменьшать нежелательные явления цитостатической терапии. Тошнота и рвота (ТиР) при химиотерапии (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) оцениваются пациентами как наиболее тягостное осложнение химиотерапии. Несмотря на значительные успехи онкологии за последние 20 лет, ТиР остаются наиболее частым осложнением химиотерапии. Развитие неконтролируемой ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, откладыванию очередного цикла химиотерапии, что в итоге ухудшает и результат противоопухолевой терапии, и прогноз течения болезни в целом. Преодоление этих симптомов является важной задачей эффективного лечения онкологических больных.

Поскольку большинство режимов химиотерапии однодневные, т. е. все цитостатические агенты вводятся в первый день 21- или 14-дневного цикла, то именно по отношению к однодневным циклам терапии различают острую и отсроченную ТиР. Острая рвота развивается в первые 24 ч (0–24 ч) после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Отсроченная рвота развивается на 2–5-е сут. (24–120 ч) после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Общей фазой при однодневном режиме химиотерапии называют период, включающий острую и отсроченную фазы (0–120 ч). Условно-рефлекторная ТиР представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку (запах, вид процедурного кабинета). Условно-рефлекторная ТиР формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается ТиР. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Лучшим методом профилактики данного типа ТиР является адекватная антиэметическая защита, начиная уже с первого курса химиотерапии. Неконтролируемая (breakthrough – прорывная) ТиР развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная ТиР возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения [1].

У больных с распространенными опухолями наблюдается хроническая ТиР [2].

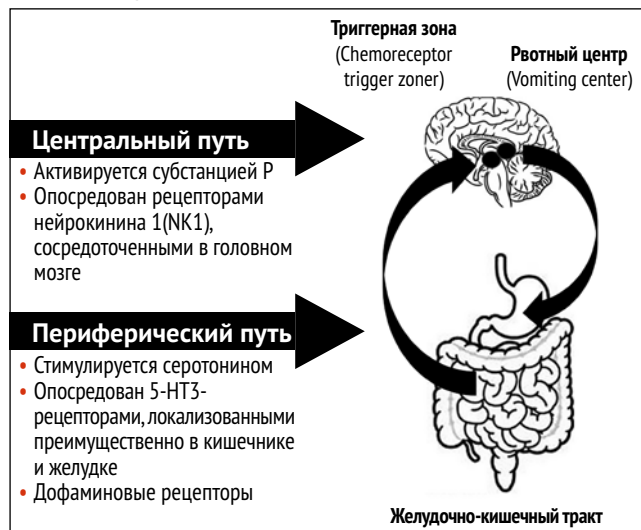
Под уровнем эметогенности понимается риск развития ТиР у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. По способности противоопухолевого агента в виде монотерапии вызывать ТиР препараты разделены на 4 уровня эметогенности противоопухолевых препаратов (высоко-, умеренно, низко- и минимально эметогенные). Высокоэметогенными считаются режимы химиотерапии, при которых частота развития рвоты более 90%, умеренно эметогенными – 30–90%, низкоэметогенными – 10–30%, минимально эметогенными – менее 10% [1, 3]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т. е. эметогенность разовой дозы. Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Наиболее эметогенным препаратом считается цисплатин. Комбинация умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом. Так, режим АС (доксорубин + циклофосфамид), который используется при раке молочной железы с 1970 г., формально является умеренно эметогенным (по наиболее эметогенному препарату), но в настоящее время отнесен к высокоэметогенным режимам [1, 4–6].

Увеличивают риск развития ТиР женский пол, возраст пациента моложе 60 лет, ТиР на предшествующем цикле, сочетание в одном режиме химиотерапии антрациклинов и препаратов платины [1, 4–6].

Патогенез рвоты изучен достаточно полно, а изучение тошноты затруднено, т. к. в эксперименте на лабораторных животных и в клинической практике рвоту можно оценить объективно (число эпизодов рвоты), в то время как тошнота является субъективным компонентом эметогенных реакций. ТиР реализуются на 2 уровнях: центральном и периферическом [7]. ТиР при химиотерапии развиваются с участием 5-HT₃-рецепторов серотонина, субстанции Р и дофаминовых рецепторов (рис. 1).

Рвота (т. е. насильственное изгнание желудочно-кишечного содержимого через рот) является высокоорганизованным процессом, координируемым рвотным центром. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Также различают связанную с рвотным центром триггерную зону (chemoreceptor trigger zone), находящуюся в основании четвертого мозгового желудочка. Рвотный центр получает импульсы от различных афферентов, в том числе от периферических структур желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8].

- **Рисунок 1.** Ключевые патофизиологические пути индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты
- **Figure 1.** Key pathways of chemotherapy-induced nausea and vomiting.



Цитостатики воздействуют на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин. Серотонин, нейротрансмиттер, отвечающий за возникновение острой ТиР, воздействует на 5-HT₃-рецепторы. 5-HT₃-рецепторы серотонина локализуются в 3 основных зонах: в головном мозге (в миндалевидном теле, гиппокампе, хвостом ядре, вставочных нейронах неокортекса), на афферентных нейронах блуждающего нерва и на энтерохромаффинных клетках ЖКТ. То, что данный тип рецепторов серотонина играет важную роль в запуске рвотного рефлекса, было выявлено почти случайно. В XX в. были обнаружены противорвотные свойства некоторых антипсихотиков, и уже позже, с развитием молекулярной биологии, стала ясна причина такого действия – прямое подавление активности соответствующих ядер продолговатого мозга. Серотонин взаимодействует с периферическими и центральными серотониновыми 5-HT₃-рецепторами. Серотонин освобождается из энтерохромаффинных клеток ЖКТ и окончаний чувствительных нервов под действием токсичных веществ (например, химиотерапевтических противоопухолевых препаратов) или радиации.

Субстанция Р-нейропептид была обнаружена в 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum. Субстанция Р (SP) воздействует на нейрокининовые рецепторы, участвует во многих процессах в организме человека: кроветворении, микропроходимости сосудистого русла, нейрогенном воспалении, миграции лейкоцитов, выживаемости клеток и метастатической диссеминации. Представителями семейства тахикининов кроме субстанции Р (SP) являются нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKB) [9]. Различают 3 типа нейрокининовых рецепторов – NK1, NK2, NK3, они могут локализоваться в различных периферических органах и в ЦНС [10]. NK1-рецепторы и его агонист субстанция Р (SP) являются частью целого ряда патологических процессов, такие как боль, воспаление, депрессия, эмоции, зуд, прогрессирование рака и рвота. Считается, что в развитии отсроченной ТиР главная роль принадлежит

субстанции Р. NK1-рецепторы локализуются в рвотном центре, в который входят ядро солитарного тракта и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва [11]. Рецепторы нейротрансмиттеров находятся не только в рвотном центре, но и в триггерной зоне рвотного центра. Рецепторы триггерной зоны могут воспринимать и гуморальные факторы, циркулирующие в крови, т. к. эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [11].

D2-рецепторы дофамина локализуются преимущественно в головном мозге (в полосатом теле, фронтальной коре, лимбических структурах) и также выявляются в ЖКТ. В ЦНС дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие в осуществлении акта рвоты. Дофамин тормозит перистальтику желудка и кишечника, вызывает расслабление нижнего пищевого сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуоденогастральный рефлюкс [12].

Развитие профилактики ТиР, обусловленной химиотерапией, началось в 1960-е гг., когда впервые были применены антагонисты D2-рецепторов (метоклопрамид, галоперидол) для профилактики ТиР у онкологических больных при проведении химиотерапии. Эффективность данной группы препаратов дозозависима, увеличение дозы может приводить к экстрапирамидным расстройствам. В исследованиях 1980-х гг. было выявлено антиэметическое действие кортикостероидов. Наиболее изученным препаратом этого ряда является дексаметазон. Предположительно кортикостероиды уменьшают воздействие на рвотный центр и выработку серотонина за счет снижения активности простагландинов.

АНТАГОНИСТЫ 5-HT₃-РЕЦЕПТОРОВ

Значительным продвижением в лечении ТиР стало создание в 1991 г. группы эффективных и хорошо переносимых препаратов – антагонистов 5-HT₃-рецепторов серотонина. Препараты группы селективных антагонистов 5-HT₃-рецепторов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) и II поколения (палонсетрон) в настоящее время используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявило преимуществ какого-либо из препаратов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), они считаются равноэффективными в эквивалентных дозах [4]. При их использовании более чем половина пациентов продолжают страдать от ТиР в остром периоде после высокоэметогенной химиотерапии [13]. Препараты этой группы обладают низкой токсичностью, не оказывают значимого влияния на функции печени и почек, не вызывают экстрапирамидных расстройств.

Палонсетрон относится к группе антагонистов 5-HT₃-рецепторов II поколения, являясь новым, очень мощным селективным антагонистом 5-HT₃-рецепторов, который обладает высоким сродством к рецептору [14] и длинным периодом полувыведения (~40 ч) [15]. По данным проведенных исследований, палонсетрон обладает меньшей, чем ондансетрон, кардиотоксичностью. Появление антагониста 5-HT₃-рецепторов II поколения

палонсетрона позволило усилить контроль как над острой, так и отсроченной ТиР (табл. 1) [16, 17]. Антиэметическая эффективность палонсетрона 0,75 мг в сравнении с гранисетроном 40 мкг/кг ($n = 1114$) была изучена при использовании схемы химиотерапии ЕС (этопозид + цисплатин) или АС (доксорубин + циклофосфамид). Частота полного контроля острой ТиР в группе палонсетрона составила 75,3 против 73,3% в группе гранисетрона ($p > 0,050$), частота полного контроля отсроченной фазы ТиР в группе палонсетрона составила 56,8 против 44,5% в группе гранисетрона ($p = 0,001$). Полный контроль ТиР в течение 5 сут. (общая фаза) был достигнут у 51,5% больных в группе палонсетрона против 40,4% в группе гранисетрона ($p = 0,001$) [18]. Представляется важным то, что за счет более длительного периода полувыведения палонсетрон имеет преимущество по контролю отсроченной ТиР. Метаанализ 8 исследований ($n = 3592$) показал статистически значимые различия в пользу палонсетрона по сравнению с антагонистами 5-HT₃-рецепторов I поколения в профилактике ТиР при химиотерапии: в острой фазе ($p = 0,0003$), отсроченной фазе ($p < 0,00001$) и в течение общей фазы 5 дней ($p < 0,00001$). Анализ подгрупп показал статистически значимые различия в пользу как 0,25 мг, так и 0,75 мг палонсетрона для профилактики всех фаз ТиР. Не было выявлено статистически значимых различий между дозами 0,25 и 0,75 мг палонсетрона. По сравнению с антагонистами 5-HT₃-рецепторов I поколения, 0,75 мг палонсетрона продемонстрировали статистически значимую разницу в возникновении запоров ($p = 0,04$) [19].

АНТАГОНИСТЫ NK1-РЕЦЕПТОРОВ

NK1-рецепторы играют главную роль в патогенезе отсроченной ТиР. Первым препаратом класса ингибиторов NK1-рецепторов стал апрепитант, одобренный FDA в 2003 г.¹ Для клинической практики одобрены апрепитант и его внутривенная форма фосапрепитант. Фосапрепитант – водорастворимое пролекарство апрепитанта. При внутривенном введении он в течение 30 мин превращается в апрепитант. Доза фосапрепитанта 150 мг оказалась эквивалентной 3-дневному приему апрепитанта [20]. Апрепитант блокирует NK1-рецепторы, тем самым препятствует воздействию субстанции P на NK1-рецепторы и обрывает патологический путь развития ТиР. В 2 крупных исследованиях III фазы ($n = 520$ и $n = 523$) терапию ондансетрон + дексаметазон 20 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона по 8 мг 2 раза в сут. во 2–4-й день сравнивали с терапией ондансетрон + дексаметазон 12 мг + апрепитант 125 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона 8 мг/сут во 2–4-й день + апрепитант 80 мг/сут во 2–3-й день. Было показано, что добавление апрепитанта к стандартной антиэметогенной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметоген-

● **Таблица 1.** Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием различных антагонистов 5-HT₃-рецепторов

● **Table 1.** Efficacy of antiemetic therapy regimens using various 5-HT₃ antagonists

Исследование	Препараты	Полный контроль (%)		
		Острая фаза	Отсроченная фаза	Общая фаза
M.S. Aapro et al. ($n = 667$) [16]	ПАЛО + ДЕКС	59,2	45,3	40,8
	ОНД + ДЕКС	57,0	38,9	33,0
P. Eisenberg et al. ($n = 569$) [17]	ПАЛО + ДЕКС	63,0	54,0*	46,0*
	ДОЛА + ДЕКС	52,9	38,7	34,0
M. Saito et al. ($n = 1143$) [18]	ПАЛО + ДЕКС	75,3	56,8*	51,5*
	ГРАН + ДЕКС	73,3	44,5	40,4

Примечание. ОНД – ондансетрон, ДЕКС – дексаметазон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палонсетрон, ДОЛА – доласетрон; *различия статистически значимы.

ную терапию в общем периоде терапии с 43–52 до 63–73% [21, 22]. Доза дексаметазона в группе апрепитанта была снижена из-за полученных сведений о том, что апрепитант изменяет фармакокинетику дексаметазона, повышая его концентрацию в плазме, удваивая AUC (площадь под фармакокинетической кривой). Опасаясь двоякой интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, было принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона для приема внутрь на 40–50%². Наиболее значимым преимуществом апрепитанта явился высокий уровень контроля ТиР в отсроченную фазу (табл. 2).

ПРЕПАРАТЫ РЕЗЕРВА И ОЛАНЗАПИН

К препаратам резерва относятся замещенные бензамиды (метоклопрамид), бензодиазепины (диазепам, лоразепам), фенотиазины (хлорпромазин, или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), которые используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве комплексной терапии при отсроченной ТиР и при неконтролируемой и рефрактерной рвоте.

В настоящее время широко исследуется новый препарат – оланзапин, относящийся к группе нейролептиков, демонстрирующий сродство к серотониновым 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допаминовым D₁, D₂, D₃, D₄ и D₅; мускариновым; адренергическим α_1 - и гистаминовым H₁-рецепторам. Основополагающую роль в применении оланзапина в профилактике ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии сыграли результаты рандомизированного исследования III фазы, опубликованного в 2011 г., в котором добавление оланзапина к палонсетрону и дексаметазону позволило добиться полного ответа у 77% больных [27].

¹ Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency; 2004. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000527/WC500026534.pdf.

² Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency; 2004. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000527/WC500026534.pdf.

● **Таблица 2.** Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK1-рецепторов
 ● **Table 2.** Efficacy of anti-emetogenic therapy regimens using NK1-receptor antagonists

Исследование	Препараты	Полный контроль (%)		
		Острая фаза	Отсроченная фаза	Общая фаза
P.J. Hesketh et al. (n = 520) цисплатин [21]	АПР + ОНД + ДЕКС	89 *	75*	73*
	ОНД + ДЕКС	78	56	52
S. Poli-Bigelli et al. (n = 523) цисплатин [22]	АПР + ОНД + ДЕКС	83*	68*	63*
	ОНД + ДЕКС	68	47	43
D.G. Warr et al. (n = 857) AC [23]	АПР + ОНД + ДЕКС	76*	56*	51*
	ОНД + ДЕКС	69	49	43
S. Grunberg et al. (n = 2322) цисплатин [24]	АПР + ОНД + ДЕКС	89	74	72
	ФАПР + ОНД + ДЕКС	88	72	72
B.L. Rapoport et al. (n = 1110) цисплатин [25]	РОЛ + ГРАН/ДЕКС	84*	71*	69*
	ГРАН/ДЕКС	77	60	59
K. Suzuki et al, 2016 (n = 827) цисплатин [26]	ПАЛО + АПР/ДЕКС	91,8	67,2*	65,7
	ГРАН+ АПР/ДЕКС	91,8	59,1	59,1

Примечание. ОНД – ондансетрон, ДЕКС – дексаметазон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палоносетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, РОЛ – ролантитант, АС – доксорубин и циклофосфамид; *различия статистически значимы.

С развитием антиэметогенной терапии цели ее проведения изменялись. Если в ранних исследованиях противорвотных препаратов основной задачей терапии было уменьшить число эпизодов рвоты, то в настоящее время в большинстве исследований в качестве первичной конечной точки используется показатель полного ответа (complete response) на противорвотную терапию. В соответствии с рекомендациями, полный ответ определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах³.

В настоящее время для профилактики ТИР при высокоэметогенной химиотерапии рекомендовано применение 3-компонентной схемы (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон) или 4-компонентной схемы терапии (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон, оланзапин) [1, 4–6]. К сожалению, комплаентность данных схем может быть неполной по различным причинам. Неполное выполнение клинических рекомендаций приводит к тому, что часть пациентов получает неоптимальный режим профилактики тошноты и рвоты [28]. Следовательно, применение комплексного противорвотного препарата позволит достигнуть оптимального соблюдения клинических рекомендаций⁴.

³ EMA Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Nausea And Vomiting Associated With Cancer Chemotherapy. // EMA guidelines for industry. – 2006. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medicinal-products-treatment-nausea-vomiting-associated_en.pdf.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/158268/2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf.

ПАЛОНОСЕТРОН / НЕТУПИТАНТ (НЕРА, АКИНЗЕО) – ПЕРВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТАГОНИСТ NK1-РЕЦЕПТОРОВ И 5-НТЗ-РЕЦЕПТОРОВ

Палоносетрон / нетупитант (НЕРА, Акинзео) стал первым пероральным комплексным препаратом для профилактики ТИР при высокоэметогенной и среднеэметогенной химиотерапии. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-НТЗ-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг⁵. Препарат в капсуле принимают за 1 ч до начала химиотерапии, причем препарат может быть принят как с пищей, так и натощак. При однократном пероральном приеме капсул максимальная концентрация нетупитанта и палоносетрона достигалась через 4–5 ч. Одновременный блок двух основных патологических путей развития ТИР, достигающийся при однократном приеме одного комплексного препарата, позволяет достичь полного контроля ТИР. При позитронно-эмиссионной томографии было показано, что нетупитант в дозе 300 мг внутрь преодолевает гематоэнцефалический барьер и длительно блокирует рецепторы NK-1, 92,5, 86,5, 85,0, 78,0 и 76,0% в полосатом теле через 6, 24, 48, 72 и 96 ч соответственно. Для нетупитанта период полувыведения составил 96 ± 59 ч у здоровых людей и 80 ± 29 ч у онкологических больных. Для палоносетрона период полувыведения составил 44 ± 15 ч у здоровых людей и 50 ± 16 ч у онкологических больных⁶.

В рандомизированном двойном слепом 2-фазном исследовании с параллельными группами приняли участие 694 ранее не получавших химиотерапию пациентов. Пациенты получали химиотерапию на основе цисплатина (медиана дозы 75 мг/м²), при этом сравнивали комбинацию нетупитант / палоносетрон с 3 различными дозами нетупитанта (100, 200 и 300 мг) + пероральный палоносетрон (0,50 мг). Все пациенты во всех группах лечения получали пероральный дексаметазон в 1–4-е дни. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (полный контроль ТИР) в общей (0–120 ч) фазе. Все дозовые варианты комбинации нетупитант / палоносетрон продемонстрировали преимущество по достижению полного ответа по сравнению с палоносетроном (87,4, 87,6 и 89,6% для доз нетупитанта 100, 200 и 300 мг соответственно по сравнению с 76,5% при терапии палоносетроном; $p < 0,050$), при этом комбинация с максимально изученной дозой нетупитанта 300 мг показала наибольшую эффективность для всех конечных точек [29].

Далее было проведено исследование NCT01339260 – многоцентровое, рандомизированное, параллельное, двойное слепое, активно контролируемое; 3 фазы исследования превосходства эффективности и безопасности однократной пероральной дозы нетупитант / палоносетрон (Акинзео) по сравнению с однократной пероральной дозой палоносетрон 0,5 мг у онкологических больных,

⁵ Akynzeo® (netupitant and palonosetron) [prescribing information]. Lugano, Switzerland: Helsinn Healthcare SA; 2015. Available at: <https://www.akynzeo.com/assets/pdf/Akynzeo-USPI.pdf>.

⁶ Там же.

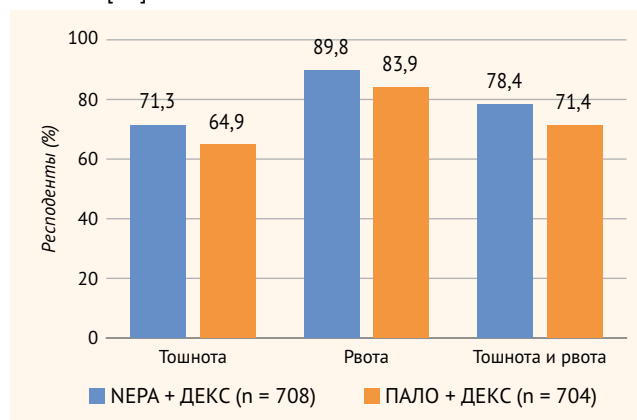
которым назначен первый цикл АС (доксорубин + циклофосфамид). В исследование включено 1 455 пациентов (Акинзео $n = 725$; палонсетрон $n = 725$). Первичной конечной точкой эффективности была частота полного ответа в отсроченной фазе, от 24 до 120 ч после введения химиотерапии. Полный ответ в отсроченной фазе был достигнут у 76,9% больных в группе получавших комбинацию нетупитант / палонсетрон и у 69,5% больных в группе палонсетрона ($p = 0,001$), в общей фазе – у 73,3% больных в группе нетупитант / палонсетрон и у 66,6% больных в группе палонсетрона ($p = 0,001$) [30]. В целом показатели отсутствия значительной тошноты (NSN, no significant nausea, при оценке пациентом тошноты по 100мм аналоговой шкале менее 25 мм) также были выше при применении комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон в сравнении с комбинацией палонсетрон + дексаметазон (соответственно 74,2–79,9% против 68,5–74,9%). Большая доля пациентов с комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон испытала отсутствие влияния на повседневную жизнь из-за ТиР (78,4 против 71,4%) в цикле 1 (рис. 2). Нежелательные явления, связанные с комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео), были редкими: головная боль в 3,2% случаев и запор в 2,1% случаев [30].

В двойном слепом рандомизированном исследовании 3-й фазы (NCT01376297) у 413 пациентов, ранее не получавших химиотерапию, изучалась комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео), которую пациенты получали в 1-й день цикла химиотерапии вместе с пероральным дексаметазоном. Пациенты получали или высокоэметогенный режим химиотерапии, или умеренно эметогенный «не АС» режим. Пациенты контрольной группы получали пероральный 3-дневный режим апрепитант + палонсетрон + дексаметазон. При высокоэметогенной химиотерапии пациенты получали дексаметазон в 1–4-е дни, при умеренно эметогенной химиотерапии дексаметазон назначался только в 1-й день. Оценивалось достижение полного ответа (полный контроль ТиР в общую фазу). Всего пациенты прошли 1 961 цикл химиотерапии (76% умеренно эметогенные, 24% высокоэметогенные), из них 75% завершили ≥ 4 циклов. Частота нежелательных явлений была сопоставима для обеих групп. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео), – запор (3,6%) и головная боль (1,0%). Общая (0–120 ч) частота полного ответа в цикле 1 составила 81 и 76% для комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) и апрепитанта соответственно, а противорвотная эффективность сохранялась в течение повторных циклов [31].

Представляет несомненный интерес поданализ 2 ранее описанных исследований 3-й фазы (исследование 1 – NCT01339260 и исследование 2 – NCT01376297). В целом 1 460 больным раком молочной железы проведена химиотерапия в режиме АС (исследование 1) или без АС (исследование 2) в течение 6 060 циклов. Рандомизированные пациенты получали для профилактики ТиР в исследовании 1 комбинацию нетупи-

● **Рисунок 2.** Частота достижения «отсутствия влияния на повседневную жизнь» из-за ТиР по результатам опросника Functional Living Index-Emesis (FLIE) в течение общей фазы (0–120 ч) 1-го цикла АС (доксорубин + циклофосфамид), исследование NCT01339260, $n = 1455$ [30]

● **Figure 2.** Frequency of achieving “no impact on daily life” due to N&V by Functional Living Index-Emesis (FLIE) questionnaire during general phase (0–120 h) of the 1st AC cycle (doxorubicin + cyclophosphamide), study NCT01339260, $n = 1455$ [30]



тант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон либо палонсетрон + дексаметазон, а в исследовании 2 комбинацию нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон либо апрепитант + палонсетрон + дексаметазон. У пациентов, получавших АС, показатели общего полного ответа при комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон были статистически значимо выше, чем при комбинации палонсетрон + дексаметазон (циклы 1–4: 73,9 против 65,9%, 80,0 против 66,0%, 83,6 против 69,9%, 83,6 против 74,4% соответственно) [32].

Проведенный анализ ответил на вопрос о том, как влияет новая комбинация на контроль ТиР на последующих циклах химиотерапии. Был показан высокий уровень полного контроля ТиР не только во время 1-го, но и 2–4-го циклов химиотерапии (табл. 3), и показателя NSN при использовании комбинации нетупитант / палонсетрон (рис. 3).

У пациентов ($n = 39$), получавших режимы химиотерапии «не АС», профилактика ТиР комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон приводила к высоким показателям полного ответа и NSN в течение 1–4 циклов химиотерапии (рис. 4) [32].

L. Zhang et al. в 2018 г. представили результаты крупного рандомизированного исследования III фазы ($n = 828$), в которое включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию (по схеме АС или цисплатинсодержащие режимы лечения). Целью исследования было доказать, что комбинация нетупитант/палонсетрон в сочетании с дексаметазоном не уступает по эффективности режиму апрепитант + гранисетрон + дексаметазон (дизайн «non-inferiority»). Первичная конечная точка исследования была достигнута: частота полного ответа на терапию в общем периоде составила 73,8% в группе комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) по сравнению с 72,4% в группе апрепитанта (95% ДИ -4,5 –7,5%

● **Таблица 3.** Частота полного контроля ТиР у больных раком молочной железы в течение 1–4 циклов химиотерапии АС (доксорубицин + циклофосфамид), исследование NCT01339260, n = 1455 [30, 32]

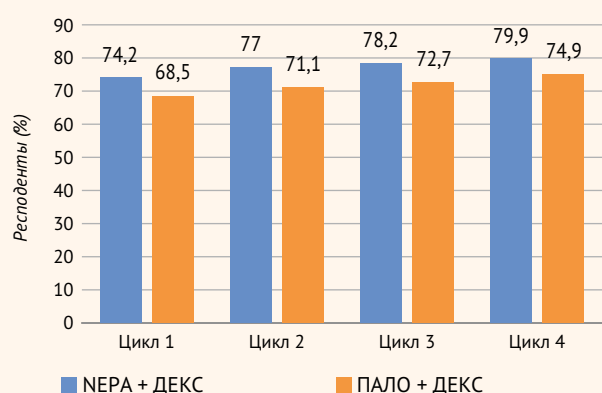
● **Table 3.** Frequency of complete control of N&V in breast cancer patients during 1–4 cycles of AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide), study NCT01339260, n = 1455 [30, 32]

Фаза ТиР	Частота полного контроля, %											
	Цикл 1			Цикл 2			Цикл 3			Цикл 4		
	НЕРА (n = 708)	ПАЛО (n = 704)	Р	НЕРА (n = 621)	ПАЛО (n = 636)	Р	НЕРА (n = 586)	ПАЛО (n = 594)	Р	НЕРА (n = 542)	ПАЛО (n = 550)	Р
Острая	83,3	84,5	0,037	89,9	83,5	0,001	91,6	83,7	<0,001	91,6	86,7	0,014
Отсроченная	76,4	68,9	0,001	81,5	68,2	<0,001	85,0	74,1	<0,001	85,2	77,1	<0,001

Примечание. ПАЛО – палонсетрон, НЕРА – пероральная комбинация нетупитант / палонсетрон.

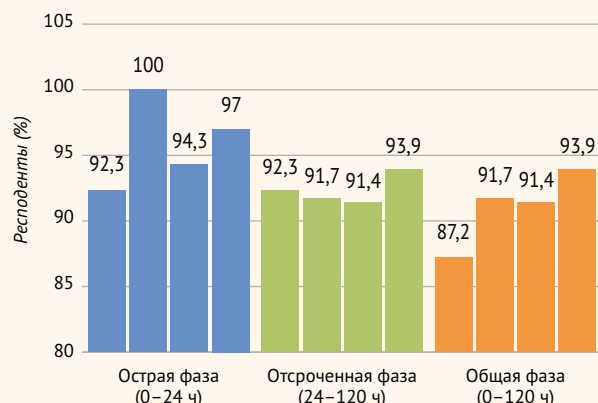
● **Рисунок 3.** Частота достижения отсутствия значительной тошноты (NSN, no significant nausea) в течение 1–4 циклов химиотерапии АС (доксорубицин + циклофосфамид), исследование NCT01339260 (n = 1455)

● **Figure 3.** Frequency of achieving no significant nausea (NSN) during 1–4 cycles of AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide), study NCT01339260 (n = 1455)



● **Рисунок 4.** Частота достижения отсутствия значительной тошноты (NSN, no significant nausea) в течение 1–4 циклов химиотерапии «не АС», исследование NCT01376297 (n = 39)

● **Figure 4.** Frequency of achieving no significant nausea (NSN) during 1–4 cycles of “no AC” chemotherapy, study NCT01376297 (n = 39)



при допустимом пороговом значении до -10%). Это свидетельствует о равной эффективности схем антиэметической профилактики нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон и апрепитант + гранисетроном + дексаметазон. Частота нежелательных явлений была сопоставима между 2 группами лечения, чаще всего наблюдались запоры: в группе комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) – 8,0%, в группе апрепитант + гранисетрон – 6,3%, и икота – 2,7 и 1,4% соответственно [33].

В последние годы все больший интерес вызывают результаты наблюдательных исследований реальной клинической практики. Исследование NCT03831633 было многоцентровым, рандомизированным, 1-цикловым, открытым, проспективным, в нем сравнивались однократный прием комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) и 3-дневный режим приема апрепитанта для профилактики ТиР у пациентов, получающих 1-й цикл умеренно эметогенной химиотерапии АС или «не АС» в условиях реальной клинической практики. Конечной точкой эффективности был полный ответ в течение общей фазы (0–120 ч). Данное исследование должно было продемонстрировать «не меньшую эффективность»

комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) по сравнению с апрепитантом. Было продемонстрировано отсутствие различия эффективности комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) по сравнению с апрепитантом (разница в риске 9,2%; 95% ДИ 2,3–20,7%). При этом общая частота полного ответа была выше у комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) (64,9%), чем у апрепитанта (54,1%). Авторы сделали вывод о том, что у больных раком, получавших режим АС и умеренно эметогенную «не АС» химиотерапию, комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон была по меньшей мере такой же эффективной, как 3-дневный режим приема апрепитанта + дексаметазона [34].

Было проведено проспективное неинтервенционное исследование в 162 центрах Германии с сентября 2015 по март 2018 г. [35]. Первичной конечной точкой было качество жизни у пациенток с раком молочной железы, получавших АС, которые принимали для профилактики ТиР при проведении химиотерапии комбинацию нетупитант / палонсетрон (Акинзео) в повседневной практике. Среди 2 173 пациентов, включенных в окончательный анализ, в общей сложности у 1 430 (66%) больных имел место рак молочной железы, из которых

1 197 (84%) получили режим АС. Большинство пациентов были женщинами (99%), а средний возраст составил 52,5 года (диапазон 26–79), причем 66% моложе 60 лет. В цикле 1 частота полного ответа составляла 86, 88 и 81% в острой, отсроченной (24–120 ч) и общей фазе (0–120 ч) соответственно. Частота отсутствия рвоты в остром, отсроченном и общем периодах составила $\geq 93\%$ в течение 3 циклов. При оценке качества жизни о полном отсутствии рвоты сообщили 84% пациентов, 53% сообщили о полном отсутствии тошноты, и у 64% пациентов были изменения дневной активности из-за ТиР. Основным нежелательным явлением был запор, который был выявлен у 2,8% больных в течение 1 цикла химиотерапии, запоры выявлялись при проведении 4,3% всех циклов химиотерапии. Также наблюдались бессонница при проведении 2,9% циклов химиотерапии и головная боль при проведении 1,4% циклов химиотерапии. В анализе противорвотная эффективность комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) была оценена в основном как «очень хорошая» как врачами, так и пациентами в 3 проанализированных циклах химиотерапии, была показана хорошая корреляция между восприятием пациентов и врачей [35, 36].

Сочетание высокой эффективности и высокой комплаентности комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео), несомненно, выглядит привлекательно в эпоху COVID-19, когда большинство клинических рекомендаций говорит о стремлении минимизировать время пребывания пациента в лечебном учреждении при проведении химиотерапии. В 2021 г. R. de Luca et al. опубликовали результаты проспективного исследования, которое началось до вспышки COVID-19 и проводилось в период пандемии. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон 12 мг у пациентов, получавших режим терапии FOLFOXIRI + бевацизумаб или FOLFIRINOX [37]. Пациентам был

поставлен диагноз «Распространенный колоректальный рак» или «Распространенная аденокарцинома поджелудочной железы». Пациенты были разделены на 2 группы: ранее не получавшие химиотерапию (n = 50) и ранее получавшие химиотерапию и антагонисты 5-HT₃-рецепторов и NK1-рецепторов. Для ранее не получавших химиотерапию в общей фазе частота полного ответа составила 96,8% у пациентов, получавших FOLFOXIRI + бевацизумаб, и 94,6% у пациентов, получавших FOLFIRINOX. Во время острой и отсроченной фаз частота полного ответа составила 92,8 и 94,2% при режиме химиотерапии FOLFOXIRI + бевацизумаб, а также 96,2 и 94,6% при применении режима FOLFIRINOX. Для пациентов, ранее уже получавших химиотерапию, во время общей фазы частота полного ответа была меньше и составила 74,6% при применении FOLFOXIRI + бевацизумаб и 75,8% при применении FOLFIRINOX. Во время острой и отсроченной фаз частота полного ответа составила 72,5 и 74,8% при режиме FOLFOXIRI + бевацизумаб, а также 75,2 и 74,6% при применении FOLFIRINOX. Пандемия COVID-19 привела к значительным изменениям в ведении онкологических больных. С пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, врачи связывались по телефону, чтобы отслеживать возникшие нежелательные явления. Были приняты меры предосторожности, такие как отсрочка контрольного обследования после лечения и увеличение интервалов между циклами системной паллиативной терапии. Во время пандемии COVID-19 использование комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) в качестве профилактики ТиР сократило количество медицинских осмотров для устранения рефрактерной ТиР. Использование комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) позволило персоналу больниц ограничить доступ в палаты, снижая риск заражения. Авторы сделали выводы о терапевтических преимуществах комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон 12 мг в профилактике ТиР.

● **Таблица 4.** Эффективность антиэметогенной терапии с использованием комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео)
● **Table 4.** Efficacy of Antiemetic Therapy Using the Netupitant/Palonosetron Combination (Akinzeo)

Исследование	Препараты	Полный контроль (%)		
		Острая фаза	Отсроченная фаза	Общая фаза
P.J. Hesketh et al., 2014 (n = 694) цисплатин [29]	НЕРА + ДЕКС	99	90	90
	АПР + ОНД + ДЕКС	90	80	77
M. Aapro et al., 2014 (n = 1455) АС [30]	НЕРА + ДЕКС	88,4	79,9*	73,3*
	ПАЛО + ДЕКС	85,0	69,5	66,6
R.J. Gralla et al., 2015 (n = 413) цисплатин, «не АС» [31]	НЕРА + ДЕКС	-	-	81,0
	АПР + ПАЛО + ДЕКС	-	-	76,0
L. Zhang et al., 2018 (n = 828) АС, цисплатин [33]	НЕРА + ДЕКС	84,5	77,9	73,8
	АПР + ГРАН + ДЕКС	87,0	74,3	72,4
M. Karthaus et al., 2020 (n = 1197) АС [35]	НЕРА + ДЕКС	86	88	81

Примечание. НЕРА – комбинация нетупитант/палоносетрон (Акинзео), ПАЛО – палоносетрон, АПР – апрепитант, ГРАН – гранисетрон, ДЕКС – дексаметазон, АС – доксорубин и циклофосфамид; *различия статистически значимы

Было доказано, что NEPA безопасен как до, так и во время пандемии COVID-19 [37].

Пероральная форма комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) имеет явные преимущества по комплаентности, позволяет более точно выполнить клинические рекомендации, высокоэффективно в течение общей фазы (0–120 ч) (табл. 4). Был предпринят фармакоэкономический анализ исследования 3-й фазы [33], сравнивающий комбинацию нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон (n = 412) и режим апрепитант + гранисетрон + дексаметазон (n = 416) для профилактики ТИР при проведении высокоэметогенной химиотерапии [38]. Проведенный анализ показал, что комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон привела к увеличению на 0,09 дня жизни с поправкой на качество (QALDs) (4,04 против 3,95; 95% ДИ -0,06 -0,25) и значительному снижению общих затрат на одного пациента на 309 долл. США (943 долл. против 1252 долл. США; 95% ДИ 4–626 долл. США) в основном за счет снижения медицинских расходов на мероприятия, связанные с рефрактерной ТИР, на 258 долл. США (409 долл. против 668 долл. США; 95% ДИ 46–572 долл. США). Комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) привела к снижению затрат и повышению QALDin в 86,5% случаев и снижению стоимости ≤25 000 долл. США за год жизни с поправкой на качество жизни в 97,8% случаев. Анализ показал, что комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) для профилактики ТИР снижает затраты и является экономически эффективным по сравнению

со схемами на основе апрепитанта для профилактики ТИР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию в США. Снижение затрат происходит главным образом за счет уменьшения частоты развития выраженной тошноты, требующей дополнительных медицинских расходов [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) является единственным пероральным комбинированным препаратом, содержащим высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT₃-рецепторов II поколения палонсетрон в дозе 0,5 мг. Препарат рекомендован для профилактики ТИР при проведении высокоэметогенной химиотерапии, в том числе режима АС при раке молочной железы. Однократный пероральный прием комбинированного антиэметика нетупитант / палонсетрон (Акинзео) перед химиотерапией позволяет достичь полного контроля ТИР (0–120 ч) в 73–90% случаев. Нежелательные явления при применении комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) минимальны: запор в 1–8% случаев, головная боль в 1,4–3,6% случаев. Высокая эффективность и высокая комплаентность препарата делают его предпочтительным в условиях пандемии COVID-19. 

Поступила / Received 09.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2022

Принята в печать / Accepted 08.11.2022

Список литературы / References

1. Владимиров 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*. 2021;11(3s2-2):25–38. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>.
2. Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Romyantsev A.A., Semiglazova T.Yu., Tryakin A.A. et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-2):25–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>.
3. Warr D.G. Chemotherapy-and cancer-related nausea and vomiting. *Curr Oncol*. 2008;15(Suppl.1):4–9. <https://doi.org/10.3747/co.2008.171>.
4. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Einhorn L.H., Ballatori E. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21(5):v232–243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq194>.
5. Herrstedt J., Roila F., Warr D., Celio L., Navari R.M., Hesketh P.J. et al. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer. MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016. With updates in 2019*. Available at: https://mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v1.5SEPT29.2019.pdf.
6. 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>.
7. Ettinger D.S., Berger M.J., Anand S., Barbour S., Bergsbaken J., Bowman C. et al. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 2.2020*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
8. Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2012;684(1–3):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.046>.
9. Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1661–1671. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3585-z>.
10. Garcia-Recio S., Gascon P. Biological and Pharmacological aspects of the NK1-receptor. *BioMed Res Int*. 2015;2015:495704. <https://doi.org/10.1155/2015/495704>.
11. Sandweiss A.J., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addition: prospects for therapy. *Subst Abuse and Rehabil*. 2015(6):93–102. <https://doi.org/10.2147/SAR.S70350>.
12. Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci*. 2003;91(2):87–94. <https://doi.org/10.1254/jphs.91.87>.
13. Demol P., Ruoff H.J., Weihrauch T.R. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Pediatr*. 1989;148(6):489–495. <https://doi.org/10.1007/BF00441540>.
14. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P., Geling O., Hansen M., Cruciani G. et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004;100(10):2261–2268. <https://doi.org/10.1002/cncr.20230>.
15. Wong E.H.F., Clark R., Leung E., Lory D., Bonhaus D.W., Jakeman L. et al. The interaction of RS 25259–197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. *Br J Pharmacol*. 1995;114(4):851–859. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb13282.x>.
16. Stoltz R., Cyong J.C., Shah A., Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(5):520–531. <https://doi.org/10.1177/0091270004264641>.
17. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M., Olivares G., Suarez T., Tjulandin S.A. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1441–1449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl137>.
18. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R., Charu V., Hajdenberg J., Cartmell A. et al. Improved prevention of moderately emetogenic

- chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003;98(11):2473–2482. <https://doi.org/10.1002/cncr.11817>.
18. Saito M., Aogi K., Sekine I., Yoshizawa H., Yanagita Y., Sakai H. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):115–124. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70313-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70313-9).
 19. Likun Z., Xiang J., Xin D., Tao Z.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *Oncologist*. 2011;16(2):207–216. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0198>.
 20. Grunberg S., Chua D., Maru A., Dinis J., DeVandry S., Boice J.A. et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol – EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495–1501. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.7859>.
 21. Hesketh PJ., 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>.
 22. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Julie Ma G., Eldridge K., Hipple A. et al. Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090–3098. <https://doi.org/10.1002/cncr.11433>.
 23. Warr D.G., Hesketh PJ., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2822–2830. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.050>.
 24. Grunberg S., Chua D., Maru A., Dinis J., DeVandry S., Boice J.A. et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495–1501. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7859>.
 25. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C., Urban L., Modiano M.R., Schnadig I.D. et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1079–1089. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00035-2).
 26. Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H., Shimada Y., Arata K., Matsui R. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPEL study. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1601–1606. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw220>.
 27. 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>.
 28. Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P., Chrápavá M., Curca R.O., Gales L. 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;166:126–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.028>.
 29. Hesketh PJ., 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>.
 30. Aapro M., Rugo H., Rossi 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>.
 31. Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A., Balser C., Rizzi G., Rossi G. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1333–1339. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu096>.
 32. Rugo H.S., Rossi G., Rizzi G., Aapro M. Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials. *Breast*. 2017;33:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.02.017>.
 33. 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>.
 34. Zelek L., Debourdeau P., Bourgeois H., Wagner J.P., Brocard F., Lefeuvre-Plesse C. et al. A Pragmatic Study Evaluating NEPA Versus Aprepitant for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Oncologist*. 2021;26(10):e1870–e1879. <https://doi.org/10.1002/onco.13888>.
 35. Karthaus M., Oskay-Özcelik G., Wülfing P., Hielscher C., Guth D., Zahn M.O. et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol*. 2020;16(14):939–953. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-0187>.
 36. Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C., Busch S., Holländer M., Kreiss-Sender J. 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):130–136. <https://doi.org/10.1159/000514891>.
 37. De Luca R., Volpe C., Mistretta O., Paci R., Ferrera G., Caputo V., Rosati G., Cicero G. NEPA (netupitant/palonosetron) for the antiemetic prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy (CINV) with Folfirinox and Folfoxiri even during the COVID-19 pandemic: a real-life study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(16):5310–5317. https://doi.org/10.26355/eurev_202108_26552.
 38. Botteman M., Nickel K., Corman S., Turini M., Binder G. Cost-effectiveness of a fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA) relative to aprepitant plus granisetron (APR + GRAN) for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a trial-based analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):857–866. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04824-y>.

Информация об авторах:

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; korolevaia_samara@mail.ru

Копп Михаил Валериевич, д.м.н., профессор, врач-онколог, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; mvkopp@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Clinical Medicine for Postgraduate Education, Medical University “Reaviz”; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia; korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist Medical University “Reaviz”; 227, Chapayevskaya St., Samara, 443001, Russia; mvkopp@mail.ru