

Реальные надежды в антиэметической терапии

Л.М. Когония, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Лекарственная противоопухолевая терапия достигла значительных успехов в последние два десятилетия. Однако особого внимания требует коррекция нежелательных явлений и осложнений, возникающих в процессе лечения. Наиболее часто специальная противоопухолевая терапия может вызывать побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Химиоиндуцированная тошнота и рвота является наиболее частым нежелательным явлением при лекарственной терапии рака. Она значительно ухудшает самочувствие и качество жизни больных. При многократных циклах химиотерапии могут возникать эпизоды как острой, так и отсроченной тошноты/рвоты. Существует несколько фармакологических групп противорвотных средств. Наиболее эффективным режимом для профилактики химиоиндуцированной тошноты и рвоты является комбинация антагонистов серотониновых рецепторов (5-HT₃) и нейрокининовых рецепторов (NK-1). Она обеспечивает высокий контроль симптомов как в острой, так и в отсроченной фазе тошноты/рвоты. Палонсетрон, антагонист серотониновых рецепторов нового поколения, отличается от антагонистов 5-HT₃-рецепторов первого поколения более сильным и продолжительным противорвотным эффектом при сопоставимом профиле безопасности. Пероральный прием палонсетрона не уступает по эффективности его внутривенному введению. Комбинированный пероральный препарат, включающий в себя антагонист NK-1 нетупитант и антагонист 5-HT₃ палонсетрон, высокоэффективен для профилактики тошноты и рвоты при умеренно- и высокоэметогенных режимах лекарственной терапии. Длительный период полувыведения обоих препаратов и их высокое сродство к соответствующим рецепторам обеспечивают продолжительный и стойкий эффект даже при однократном приеме. Особенно эффективно с помощью этой комбинации купируются симптомы отсроченной тошноты/рвоты. Ряд клинических исследований продемонстрировал, что однократный пероральный прием комбинированного препарата нетупитант/палонсетрон достоверно более эффективен, чем трехдневные режимы на основе апрепитанта, в плане предотвращения отсроченной химиоиндуцированной тошноты и рвоты. Кроме того, применение комбинации нетупитант/палонсетрон может быть экономически выгодным за счет снижения затрат на коррекцию осложнений плохо контролируемой тошноты и рвоты.

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, лекарственная терапия, тошнота, рвота, антиэметики, палонсетрон, нетупитант, качество жизни

Для цитирования: Когония ЛМ. Реальные надежды в антиэметической терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(10):117–123. <https://doi.org/10.21518/ms2024-194>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Real hopes in antiemetic therapy

Lali M. Kogoniya, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Anticancer drug therapy has made significant progress in the last two decades. However, the correction of adverse events and complications that arise during treatment requires special attention. Most often, special antitumor therapy can cause side effects from the gastrointestinal tract. Chemo-induced nausea and vomiting is the most common adverse event associated with drug therapy of cancer. It significantly worsens the well-being and quality of life of patients. With multiple cycles of chemotherapy, episodes of both acute and delayed nausea/vomiting may occur. There are several pharmacological groups of antiemetics. The most effective regimen for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting is a combination of serotonin receptor (5-HT₃) and neurokinin receptor (NK-1) antagonists. It provides high symptom control in both the acute and delayed phases of nausea/vomiting. Palonosetron, a new-generation serotonin receptor antagonist, differs from first-generation 5-HT₃ receptor antagonists in its stronger and longer-lasting antiemetic effect with a comparable safety profile. Oral administration of palonosetron is not inferior in effectiveness to its intravenous administration. An oral combination drug containing the NK-1 antagonist netupitant and the 5-HT₃ antagonist palonosetron is highly effective in preventing nausea and vomiting in moderately and highly emetogenic drug regimens. The long half-life of both drugs and their high affinity to their receptors provide a long-lasting and persistent effect even with a single dose. This combination is particularly effective in relieving symptoms of delayed nausea/vomiting. A number of clinical studies have demonstrated that a single oral dose of netupitant/palonosetron combination is significantly more effective than 3-day aprepitant-based regimens in preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. In addition, the netupitant/palonosetron combination may be cost-effective by reducing the cost of managing of complications of poorly controlled nausea and vomiting.

Keywords: maintenance therapy, chemotherapy, drug therapy, nausea, vomiting, antiemetics, palonosetron, netupitant, quality of life

For citation: Kogoniya LM. Real hopes in antiemetic therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(10):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-194>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты, получающие противоопухолевое лечение, часто испытывают нежелательные последствия цитостатической химиотерапии. Одним из наиболее частых и тягостных нежелательных явлений являются тошнота и рвота, которые могут наблюдаться у 60–80% пациентов, получающих цитостатики [1]. Химиоиндуцированная тошнота и рвота может, в свою очередь, приводить к неблагоприятным последствиям, таким как анорексия, алиментарная недостаточность, обезвоживание, электролитные нарушения, тахикардия, снижение артериального давления, разрывы пищевода, снижение мышечного тонуса, общесоматического и ментального статуса, а также к прекращению потенциально эффективного противоопухолевого лечения. В целом неконтролируемые тошнота и рвота приводят к существенному снижению качества жизни пациентов и членов их семей [2, 3].

Факторы риска развития тошноты/рвоты могут быть ассоциированы как с индивидуальными характеристиками пациента, так и с особенностями назначенного режима терапии.

К повышенному риску тошноты/рвоты ведут такие характеристики пациентов, как возраст менее 50 лет, женский пол, малое количество употребляемого алкоголя, наличие в анамнезе морской болезни или быстрого укачивания в транспорте, а у женщин – имевшийся ранее токсикоз при беременности [4, с. 5–14; 5, 6]. Также стоит обращать внимание на наличие психоэмоциональной неустойчивости и выраженных тревожных состояний, связанных с лечением по поводу злокачественной опухоли. Имеют значение и состояния, связанные непосредственно со злокачественным заболеванием: опухолевая обструкция желудочно-кишечного тракта, гастропарез, злокачественный асцит, метастазы в центральную нервную систему, электролитные нарушения (гиперкальциемия, гипонатриемия), гипергликемия, уремия, сопутствующая терапия опиоидами¹.

Среди факторов, влияющих на частоту тошноты/рвоты и относящихся к особенностям лечебного протокола, необходимо прежде всего отметить эметогенный потенциал цитостатических агентов. К препаратам с высоким (более 90%) эметогенным потенциалом относятся цисплатин, карбоплатин в дозе выше АUC₄, доксорубин в дозе 60 мг/м² и выше, высокие дозы циклофосфида, ифосфида и цитарабина, препараты нитрозомочевины, дакарбазин, прокарбазин, а из новых препаратов – иммуноконъюгаты трастузумаб дерукстекан и сацитузумаб говитекан. У многих препаратов, в т. ч. у оксалиплатина и иринотекана, имеется умеренный (30–90%)

эметогенный потенциал. Именно к препаратам этих двух групп должно быть особо пристальное внимание в плане профилактического назначения антиэметогенной терапии. Также необходимо учитывать количество препаратов в схеме терапии, длительность цикла терапии и интервалы между введениями препаратов² [7, с. 29–43].

Выделяют пять типов тошноты/рвоты в зависимости от времени возникновения. *Острая рвота* развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Со вторых по пятые сутки после начала химиотерапии развивается *отсроченная рвота*, она менее тяжелая, но может быть гораздо более тягостной, поскольку длится нескольких дней и сопровождается постоянной тошнотой. Хотя отсроченная рвота возникает независимо от острой, риск ее возникновения тем выше, чем менее успешно была купирована острая фаза. Отсроченная же тошнота поддается купированию наиболее трудно. *Прорывная* неконтролируемая тошнота/рвота возникает на фоне, казалось бы, адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. *Рефрактерная* рвота может развиваться на последующих циклах химиотерапии при недостаточной эффективности противорвотной профилактики на предшествующем лечении. Неадекватная антиэметическая профилактика и неполный контроль тошноты/рвоты могут привести к развитию *условнорефлекторной* рвоты как реакции на посещение лечебного учреждения, медицинские манипуляции и окружающую обстановку [8].

Механизм возникновения тошноты и рвоты при химиотерапии достаточно сложен. Ведущую роль при острой рвоте играет высвобождение 5-гидрокситриптамина (5-НТ; серотонин) из поврежденных энтерохромафинных клеток тонкого кишечника с последующей активацией 5-НТ₃-рецепторов на афферентных волокнах блуждающего нерва. Отсроченная рвота обусловлена высвобождением субстанции P из нейронов центральной и периферической нервной системы и ее взаимодействием с нейрокининовыми рецепторами (NK-1), преимущественно в ядрах солитарного тракта. Как при острой, так и при отсроченной химиоиндуцированной тошноте и рвоте координация тошноты и рвоты происходит в рвотном центре продолговатого мозга посредством сигналов от ядер солитарного тракта, хеморецепторной триггерной зоны на дне IV желудочка и афферентных волокон блуждающих нервов. Хотя механизмы возникновения отличаются при острой и отсроченной тошноте/рвоте, тем не менее имеются перекрестные взаимодействия между 5-НТ₃- и NK-1- сигнальными путями [9, 10].

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 1.2024 December 13, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 1.2024 December 13, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХИМИОИНДУЦИРОВАННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Принципы противорвотной терапии

Для больных, получающих специальные методы лечения по поводу злокачественного процесса, необходимо прежде всего:

- 1) применять наиболее эффективные противорвотные комбинации;
- 2) начинать применение антиэметиков в виде монотерапии или в комбинациях с первого цикла терапии;
- 3) применять противорвотные препараты до начала введения первого цитостатика;
- 4) применять антиэметики в адекватных дозах с соблюдением правильных интервалов между приемами;
- 5) соблюдать адекватную продолжительность противорвотной терапии.

В последние три десятилетия арсенал лекарственных средств для профилактики и лечения химиоиндуцированной тошноты и рвоты существенно расширился и в настоящее время насчитывает шесть основных классов препаратов.

Классификация антиэметиков

1. Антагонисты рецепторов дофамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин, прохлорперазин). Блокируют дофаминовые D₂-рецепторы (и в незначительной степени 5-HT₃-рецепторы).

2. Антагонисты рецепторов серотонина (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон). Блокируют непосредственную стимуляцию центральной хеморецепторной зоны рвотного центра через 5-HT₃-рецепторы, а также блокируют опосредованную серотонином активацию афферентных волокон блуждающего нерва в желудке и тонком кишечнике.

3. Антагонисты нейрокининовых рецепторов (апипитант, фосапрепитант, нетупитант). Блокируют активацию рвотного центра, опосредованную субстанцией P через NK₁-рецепторы.

4. Глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон). Механизм их противорвотного действия до конца не изучен, однако известно, что они потенцируют эффект других антиэметиков.

5. Бензодиазепины (лоразепам, алпрозолам). Обладают седативным и противотревожным действием, что особенно важно для профилактики условнорефлекторной тошноты и рвоты.

6. Атипичные антипсихотики (оланзапин). Связывается с разнообразными рецепторами в ЦНС: серотониновыми, в т.ч. 5-HT₃, дофаминовыми D₁-D₄, гистаминовыми H₁.

Кроме этого, в схемы противорвотной терапии могут включаться препараты других классов, такие как блокаторы гистаминовых рецепторов первого (димедрол и т.д.) и второго (ранитидин, фамотидин) типов.

Во второй половине XX в. базовой схемой для профилактики тошноты и рвоты во время химиотерапии было сочетание антидофаминовых препаратов (метоклопрамид или хлорпромазин) и кортикостероидов. В стандартных дозах они обеспечивали слабый противорвотный эффект, а в больших вызывали массу нежелательных явлений.

С 90-х годов прошлого столетия в практику стали внедряться антагонисты серотониновых рецепторов первого поколения: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон. По сравнению с метоклопрамидом ондансетрон обеспечивал гораздо более высокий уровень контроля острой тошноты и рвоты: 72–75% против 41–42% ($p < 0,001$) [11, 12]. Объединенный анализ шести рандомизированных клинических исследований подтвердил, что ондансетрон по сравнению с метоклопрамидом увеличивает вероятность полного контроля рвоты на 72% и тошноты на 78% [13]. Два крупных метаанализа показали отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности между антагонистами 5-HT₃-рецепторов первого поколения [14, 15]. Все препараты этой группы (ондансетрон, гранисетрон, доласетрон и трописетрон) обеспечивают предотвращение тошноты и рвоты у 50–80% пациентов, получающих умеренно- и высокоэметогенную химиотерапию [16]. Однако у значительной части пациентов достичь полного эметогенного контроля не удается [17].

Палонсетрон, антагонист серотониновых рецепторов нового поколения, отличается от антагонистов 5-HT₃-рецепторов первого поколения по многим параметрам. Период полувыведения палонсетрона составляет около 40 ч, в то время как у ондансетрона – 5–6 ч, а у гранисетрона – 9–11 ч. Палонсетрон обладает гораздо большей аффинностью к 5-HT₃-рецепторам за счет аллостерического связывания и положительной кооперативности. Палонсетрон индуцирует интернализацию 5-HT₃-рецепторов, что приводит к длительной редукции плотности этих рецепторов на клеточных мембранах. Кроме этого, в отличие от более ранних аналогов, палонсетрон способен блокировать перекрестную активность между NK₁- и 5-HT₃-сигнальными путями. Это объясняет более высокую и длительную активность палонсетрона, особенно при отсроченной тошноте и рвоте. Немаловажно с точки зрения безопасности, что в отличие от других антиэметиков этого класса палонсетрон не ассоциирован со значимым удлинением интервала Q-T [18–21].

Ряд клинических исследований III фазы (табл. 1) продемонстрировал высокую противорвотную активность палонсетрона, в большинстве случаев превосходящую эффективность антиэметиков предыдущего поколения [22–25]. В указанных исследованиях изучались две дозы палонсетрона: 0,25 мг и 0,75 мг. Между ними не было получено значимых различий либо имелось преимущество дозы 0,25 мг, которая в итоге и стала стандартной.

Результаты отдельных клинических исследований были подтверждены в нескольких метаанализах. Так, Botrel et al. [26] проанализировали 5 КИ, в которые было включено 2 057 пациентов, получавших умеренно- или высокоэметогенную химиотерапию. При применении палонсетрона реже наблюдалась острая тошнота (отношение рисков (ОР) 0,86, $p = 0,007$) и отсроченная тошнота (ОР 0,82, $p < 0,00001$), а также острая рвота (ОР 0,76, $p = 0,0002$) и отсроченная рвота (ОР 0,76, $p < 0,00001$). Пациенты, получавшие палонсетрон, испытывали меньше эпизодов тошноты и рвоты по сравнению с пациентами,

● **Таблица 1.** Клинические исследования III фазы по сравнению палоносетрона с антагонистами 5-HT₃-рецепторов первого поколения

● **Table 1.** Phase III clinical trials comparing palonosetron with first-generation 5-HT₃ receptor antagonists

Клиническое исследование	Режим ХТ	Кол-во пациентов	Острая тошнота/рвота	Отсроченная тошнота/рвота	Общий ответ
R. Gralla et al. (Palo vs Onda) [22]	Cph 63%, Dox 48%, Cis 18%	570	81,0% vs 68,6% (p = 0,0085)	74,1% vs 55,1% (p < 0,001)	69,3% vs 50,3% (p < 0,001)
P. Eisenberg et al. (Palo vs Dola) [23]	AC 63,5%, Carb 15,9%	592	63% vs 52,9% (p = 0,049)	54% vs 38,7% (p = 0,004)	46,0% vs 34,0% (p = 0,021)
M.S. Aapro et al. (Palo vs Onda) [24]	Cis 82,5%	667	59,2% vs 57% (p = 0,701)	45,3% vs 38,9% (p = 0,18)	40,8% vs 33,0% (p = 0,095)
M. Saito et al. (Palo vs Grani) [25]	AC, Cis	1143	75,3% vs 73,3%	56,8% vs 44,5% (p < 0,0001)	

Примечание: Palo – палоносетрон, Onda – ондансетрон, Dola – доласетрон, Grani – гранисетрон, Cph – циклофосамид, Cis – цисплатин, AC – доксорубин + циклофосамид, Carb – карбоплатин.

принимавшими антиэметики предыдущего поколения, независимо от применения глюкокортикоидов. Между группами сравнения не было различий в частоте нежелательных явлений.

Два других метаанализа (L. Schwartzberg et al. [27] и G.R. Morrow et al. [28]) включали одни и те же исследования и, соответственно, пришли к одинаковым результатам: палоносетрон превосходил антиэметики первого поколения по показателям полного контроля отсроченной тошноты/рвоты (52% vs 42%, p < 0,0001) и общего полного контроля тошноты/рвоты (46% vs 37%, p < 0,0001), но не по показателю полного контроля при острой фазе (66% vs 63%, p = 0,137). Наибольшие различия в эффективности между палоносетроном и другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов наблюдались при умеренноэметогенной химиотерапии на второй день терапии (63,2% vs 50,3%) и на третий день (70,9% vs 54,3%), а при высокоэметогенной терапии – с 3-го по 5-й день.

Сравнение внутривенного и перорального путей введения палоносетрона было выполнено в исследовании R. Voccia et al. [29] при умеренноэметогенной ХТ и в исследовании M. Karthaus et al. [30] при высокоэметогенной терапии. Изучались пероральные дозы 0,25, 0,5 и 0,75 мг в сравнении с внутривенным введением 0,25 мг. Оба исследования продемонстрировали *non-inferiority* перорального приема 0,5 мг палоносетрона по сравнению с внутривенным введением.

Следующим шагом в развитии антиэметической терапии стала разработка и внедрение в практику антагонистов нейрокининовых рецепторов. Первым препаратом из этой группы был апрепитант и его предлекарство фосапрепитант. В одном из ранних клинических исследований [31] сравнивались три комбинации: 1) фосапрепитант плюс дексаметазон с последующим пероральным приемом апрепитанта, 2) та же комбинация с последующим приемом плацебо и 3) ондансетрон плюс дексаметазон. Было показано, что терапия ондансетроном и дексаметазоном превосходит комбинацию фосапрепитанта с дексаметазоном (± апрепитант) по контролю острой рвоты: 83% против 44% и 36% (p < 0,001). Однако в период

со второго по пятый день ситуация была обратной: лишь 38% пациентов в группе ондансетрона не испытывали рвоты по сравнению с 59% и 46% (p < 0,05) в группе фосапрепитанта (± апрепитант). Этот результат свидетельствовал о том, что антагонисты NK-1-рецепторов более эффективны, чем ондансетрон, для контроля отсроченной рвоты. Также был сделан вывод о рациональности комбинации 5-HT₃- и NK-1-антагонистов.

На этом основании были проведены два клинических исследования [32, 33], в которых изучалось добавление апрепитанта к стандартной комбинации ондансетрона и дексаметазона. В обоих исследованиях были получены схожие результаты: добавление апрепитанта увеличивало частоту полного контроля тошноты/рвоты с 43,3–52,3% до 62,7–72,7% (p < 0,001). Результаты этих исследований послужили основанием для получения апрепитантом регистрации FDA. Последующий крупный метаанализ [34], в который было включено семнадцать исследований (8 740 пациентов), в целом подтвердил высокую эффективность NK-1-блокады: добавление в схему противорвотной терапии антагониста NK-1-рецепторов увеличило частоту полного ответа с 54 до 72% (ОР 0,51, 95% ДИ 0,46–0,57, p < 0,001). При этом улучшение результатов наблюдалось как при острой фазе, так и при отсроченной тошноте/рвоте. По частоте побочных эффектов группа антагонистов NK-1-рецепторов достоверно не отличалась от контрольной группы за исключением частоты тяжелых инфекций: здесь наблюдалось увеличение с 2 до 6% (ОР 3,10; 95% ДИ 1,69–5,67, p < 0,001).

Дальнейшие разработки в этом направлении привели к созданию NK-1-антагониста нового поколения – нетупитанта. С фармакодинамической точки зрения нетупитант отличается более длительным периодом полувыведения (96 ч по сравнению с 9–13 ч у апрепитанта) и высокой аффинностью к NK-1-рецепторам; через 6 ч после однократного приема 300 мг препарата более 90% рецепторов в различных отделах ЦНС остаются заблокированными нетупитантом³.

³ European Medicines Agency. Akynzeo: summary of product characteristics. 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu>.

● **Таблица 2.** Эффективность пероральной комбинации «нетупитант 300 мг + палонсетрон 0,5 мг» в сравнении с терапией палонсетроном 0,5 мг

● **Table 2.** Efficacy of an oral combination of netupitant 300 mg + palonosetron 0.5 mg compared with palonosetron 0.5 mg

Клиническое исследование	Режим ХТ	Кол-во пациентов	Острая тошнота/рвота	Отсроченная тошнота/рвота	Общий ответ
P.J. Hesketh et al. [35]	Цисплатин \geq 50 мг/м ²	694	98,5% vs 89,7% ($p \leq 0,01$)	90,4 vs 80,1 ($p \leq 0,05$)	86,9 vs 76,5 ($p \leq 0,01$)
M. Aapro et al. [36]	Доксорубин/эпирубицин + циклофосфамид	1455	88,4 vs 85,0 ($p \leq 0,05$)	76,9 vs 69,5 ($p \leq 0,001$)	74,3 vs 66,6 ($p \leq 0,001$)

● **Таблица 3.** Эффективность пероральной комбинации «нетупитант 300 мг + палонсетрон 0,5 мг» в сравнении с режимами на основе апрепитанта

● **Table 3.** Efficacy of an oral combination of netupitant 300 mg + palonosetron 0.5 mg compared with aprepitant-based regimens

Клиническое исследование	Режим ХТ	Кол-во пациентов	Острая тошнота/рвота	Отсроченная тошнота/рвота	Общий ответ
R.J. Gralla et al. [37] (NEPA vs Apr + Palo)	76% – Carb/Oxa 24% – Cis	413	92,9% vs 94,2%	83,2 vs 77,7	80,6 vs 75,7
L. Zhang et al. [38] (NEPA vs Apr + Gran)	Цисплатин	834	84,5 vs 87,0	77,9 vs 74,3	73,8 vs 72,4

Примечание: NEPA – нетупитант + палонсетрон, Apr – апрепитант, Palo – палонсетрон, Gran – гранисетрон, Cis – цисплатин, Carb – карбоплатин, Oxa – оксалиплатин.

Наиболее оптимальной является комбинация нетупитанта с палонсетроном, т. к. оба препарата имеют длительные периоды полувыведения, что обеспечивает длительный и стойкий антиэметический эффект даже после однократного приема. Немаловажным является и удобство перорального применения комбинированного препарата.

В 2014 г. P.J. Hesketh et al. [35] представили результаты многоцентрового, рандомизированного двойного слепого исследования II фазы по подбору оптимальных доз препаратов для указанной комбинации. В исследовании были включены 694 пациента с верифицированным диагнозом с функциональным статусом по шкале Карновского более 70%, получающих химиотерапию цисплатином в монотерапии или в комбинации. Пациенты были разделены на пять групп: три исследуемых, в которых назначался палонсетрон в дозе 0,5 мг внутрь в комбинации с нетупитантом внутрь в дозе 100 мг (группа 1), 200 мг (группа 2), 300 мг (группа 3) и две группы сравнения: палонсетрон 0,5 мг внутрь (группа 4) и комбинация апрепитанта внутрь с ондансетроном 32 мг внутривенно. Все пациенты получали дексаметазон 12 мг в сутки перорально с 1-го по 4-й день. По результатам исследования была определена оптимальная доза нетупитанта для комбинированного препарата – 300 мг. Среди пациентов, получавших 300 мг нетупитанта в комбинации с 0,5 мг палонсетрона, частота полного контроля тошноты и рвоты достигла 89,6% по сравнению с 76,5% на монотерапии палонсетроном ($p = 0,004$). Различия в пользу комбинации наблюдались как в острой фазе, так и в отсроченной. Частота нежелательных явлений была одинаковой: 49,3% на палонсетроне и 50,0% при использовании комбинации.

Фиксированная комбинация палонсетрона 0,5 мг и нетупитанта 300 мг (NEPA) была отобрана для

проведения исследования III фазы [37], в котором она сравнивалась с палонсетроном у пациентов (98% – женщины, 97% – рак молочной железы, все пациенты дополнительно получали дексаметазон 12 мг в 1 сутки вместе с NEPA или дексаметазон 20 мг в 1 сутки вместе с палонсетроном), получавших лечение по протоколу AC (доксорубин/эпирубицин + циклофосфамид). Результаты этого исследования в целом аналогичны результатам предыдущего исследования II фазы. Данные по обоим исследованиям представлены в *табл. 2*.

Следующие клинические исследования III фазы [38, 39] были предприняты с целью сравнения NEPA с другой антиэметической комбинацией: апрепитант + палонсетрон или гранисетрон (*табл. 3*).

Исследование R.J. Gralla et al. [37] изначально планировалось для изучения безопасности лечения, поэтому полноценный статистический анализ по эффективности не был представлен. Тем не менее, очевидно, что комбинация NEPA как минимум не уступает по эффективности комбинации апрепитанта и палонсетрона, а при отсроченной тошноте/рвоте на 5% превосходит ее. По частоте общего ответа NEPA продемонстрировала 5–6%-ное преимущество на всех циклах терапии с первого по шестой.

Исследование L. Zhang et al. [38], спроектированное по дизайну *non-inferiority*, достигло своей конечной точки с частотой полного ответа 73,8% у NEPA и 72,4% – у комбинации апрепитанта и гранисетрона. При этом количество пациентов с неполным ответом на терапию (т. е. у которых имелись эпизоды тошноты/рвоты и/или понадобилось дополнительное лечение) уменьшилось в группе NEPA с 16% в первый день до 8% к пятому дню, в то время как в группе сравнения стабильно сохранялось на уровне 13–15%. К пятому дню различия между группами по этому показателю достигли статистической значимости в пользу NEPA: 8% против 13,9% ($p = 0,0063$).

Проведенный в 2021 г. объединенный анализ [39] трех клинических исследований [35, 37, 38], в которых пациенты получали высокоэметогенную химиотерапию цисплатином, лишний раз подтвердил превосходство однократного приема комбинации нетупитанта и палонсетрона над трехдневными режимами, в основе которых лежит апрепитант. Частота полного противорвотного эффекта для NEPA и апрепитанта была соответственно 88,4% и 89,2% в острой фазе, 81,8% и 76,9% ($p < 0,05$) – в отсроченной фазе, а в целом 78,4% против 75%. Таким образом, однократный пероральный прием NEPA более эффективен трехдневных режимов на основе апрепитанта в плане предотвращения отсроченной химиоиндуцированной тошноты и рвоты.

Помимо эффективности и безопасности, имеет значение и экономический аспект использования современных препаратов. Несколько фармакоэкономических исследований было выполнено в США, Германии, Греции, Италии, Мексике и Сингапуре [40]. В них сравнивалось применение комбинации нетупитанта/палонсетрона с другими комбинациями NK-1- и 5-HT₃-антагонистов. В целом применение NEPA оказалось более экономически целесообразным по сравнению с альтернативными вариантами прежде всего за счет снижения затрат на коррекцию осложнений, вызванных неконтролируемой рвотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия сопряжена с большим количеством нежелательных явлений, среди которых одним из наиболее тягостных является тошнота и рвота. Плохо купируемая тошнота/рвота может значительно ухудшать качество жизни пациентов и, в свою очередь, приводить к другим нежелательным явлениям со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, а в тяжелых случаях – и со стороны других систем организма. Иногда тяжелая рвота может стать причиной прекращения потенциально эффективного лечения. Несколько фармакологических групп препаратов успешно применяются для профилактики химиоиндуцированной тошноты и рвоты. В последнее десятилетие активно используется фиксированная пероральная комбинация антагониста нейрокининовых рецепторов нетупитанта и антагониста серотониновых рецепторов палонсетрона. Она показала преимущества как перед монотерапией 5-HT₃-антагонистами, так и перед комбинациями других препаратов из этих фармакологических групп, прежде всего при профилактике отсроченной тошноты.



Поступила / Received 06.11.2023
Поступила после рецензирования / Revised 21.03.2024
Принята в печать / Accepted 17.04.2024

Список литературы / References

- Sommariva S, Pongiglione B, Tarricone R. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:13–36. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.001>.
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4472–4478. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.05.6382>.
- Haiderali A, Menditto L, Good M, Teitelbaum A, Wegner J. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a U.S. population. *Support Care Cancer*. 2011;19(6):843–851. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0915-9>.
- Aapro M, Jordan K, Feyrer P. Pathophysiology and classification of chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: Aapro M, Jordan K, Feyrer P (eds.). *Prevention of Nausea and Vomiting in Cancer Patients*. London, UK: Springer Healthcare, Ltd; 2015.
- Hesketh PJ, Aapro M, Street JC, Carides AD. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(9):1171–1177. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0737-9>.
- Molassiotis A, Aapro M, Dicano M, Gascon P, Novoa SA, Isambert N et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(5):839–848. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.06.012>.
- Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Тошнота и рвота. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):29–43. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43>.
- Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Rummyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Nausea and vomiting. *Malignant Tumours*. 2023;13(3s2):29–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43>.
- Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care*. 2017;14(14):259–265. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978206>.
- Janelisins MC, Tejani MA, Kamen C, Peoples AR, Mustian KM, Morrow GR. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(6):757–766. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.776541>.
- Hesketh PJ, Van Belle S, Aapro M, Tattersall FD, Naylor RJ, Hargreaves R et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1074–1080. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00674-3](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00674-3).
- De Mulder PH, Seynaeve C, Vermorken JB, van Liessum PA, Mols-Jevdevic S, Allman EL et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):834–840. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-11-834>.
- Marty M, Pouillart P, Scholl S, Droz JP, 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>.
- Rusthoven J, Obrien B, Rocchi A. Ondansetron versus metoclopramide in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting – a meta-analysis. *Int J Oncol*. 1992;1(4):443–450. <https://doi.org/10.3892/ijo.1.4.443>.
- Jordan K, Hinkle A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HH, Schmolll HJ. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007;15(9):1023–1033. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0186-7>.
- Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006272. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006272.pub2>.
- Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest*. 2000;18(2):163–173. <https://doi.org/10.3109/07357900009038248>.
- Hickok JT, Roscoe JA, Morrow GR, King DK, Atkins JN, Fitch TR. Nausea and emesis remain significant problems of chemotherapy despite prophylaxis with 5-hydroxytryptamine-3 antiemetics: a University of Rochester James P. Wilmot Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study of 360 cancer patients treated in the community. *Cancer*. 2003;97(11):2880–2886. <https://doi.org/10.1002/cncr.11408>.
- Rojas C, Stathis M, Thomas AG, Massuda EB, 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>.
- Stoltz R, Cyong JC, Shah A, Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(5):520–531. <https://doi.org/10.1177/0091270004264641>.
- Rojas C, Li Y, Zhang J, Stathis M, Alt J, Thomas AG et al. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(2):362–368. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166181>.

21. Morganroth J, Parisi S, Moresino C, Torn M, Cullen MT. High dose palonosetron does not alter ECG parameters including QTc interval in healthy subjects: results of a dose-response, double blind, randomized, parallel EL4 study of palonosetron vs. moxifloxacin or placebo. *Eur J Cancer.* 2007;5:158–159.
22. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt 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>.
23. 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>.
24. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, Olivares G, Suarez T, Tjulandin SA 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>.
25. 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).
26. Botrel TE, Clark OA, Clark L, Paladini L, Faleiros E, Pegoretti B. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2011;19(6):823–832. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0908-8>.
27. Schwartzberg L, Barbour SY, Morrow GR, Ballinari G, Thorn MD, Cox D. Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *Support Care Cancer.* 2014;22(2):469–477. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1999-9>.
28. Morrow GR, Schwartzberg L, Barbour SY, Ballinari G, Thorn MD, Cox D. Palonosetron versus older 5-HT₃ receptor antagonists for nausea prevention in patients receiving chemotherapy: a multistudy analysis. *J Community Support Oncol.* 2014;12(7):250–258. <https://doi.org/10.12788/jcso.0058>.
29. 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>.
30. Karthaus M, Tibor C, Lorusso V, Singh-Arora R, Filippov A, Rizzi G et al. Efficacy and safety of oral palonosetron compared with IV palonosetron administered with dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with solid tumors receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Support Care Cancer.* 2015;23(10):2917–2923. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2657-1>.
31. Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, Garin AM, Decramer ML, Riviere A et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869. *Cancer.* 2002;94(11):3032–3041. <https://doi.org/10.1002/cncr.10516>.
32. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, 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>.
33. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A et al. 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>.
34. dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, Sasse AD, da Silveira Nogueira Lima JP. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(17):1280–1292. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs335>.
35. 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>.
36. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, 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>.
37. Gralla RJ, Bosnjak SM, Hontsa A, Balsler 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>.
38. 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>.
39. Navari RM, Binder G, Bonizzoni E, Clark-Snow R, Olivari S, Roeland EJ. Single-dose netupitant/palonosetron versus 3-day aprepitant for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Future Oncol.* 2021;17(23):3027–3035. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0023>.
40. Shirley M. Netupitant/Palonosetron: A Review in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs.* 2021;81(11):1331–1342. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01558-2>.

Информация об авторе:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru

Information about the author:

Lali M. Kogoniya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru