

# Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы

**К.С. Гречухина**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>, [dr.grechukhina@gmail.com](mailto:dr.grechukhina@gmail.com)

**Е.М. Коляго**, <https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>, [e.kolyago@mknc.ru](mailto:e.kolyago@mknc.ru)

**М.В. Калугин**, <https://orcid.org/0000-0002-8281-5646>, [m.kalugin@mknc.ru](mailto:m.kalugin@mknc.ru)

**Л.Г. Жукова**, <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, [zhukova.lyudmilla008@gmail.com](mailto:zhukova.lyudmilla008@gmail.com)

Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

## Резюме

Заболеваемость ранними стадиями рака молочной железы среди молодых пациенток демонстрирует значительный рост за последние двадцать лет, при этом значительная часть пациенток нуждается в проведении химиотерапии. Большинство применяемых схем лечения как в нео-, так и в адъювантном режиме характеризуется умеренной или высокой эметогенностью. Молодые пациентки, как правило, ведут активный социальный образ жизни, совмещая профессиональную деятельность и воспитание детей, и стремятся не отличаться от здоровых женщин. Однако одним из наиболее выраженных побочных эффектов химиотерапии являются тошнота и рвота, которые существенно ухудшают качество жизни. К современному методу профилактики тошноты и рвоты относят использование комбинированного блокатора NK1-рецепторов и 5-HT3-рецепторов, представляющего собой препарат, содержащий нетупитант и палоносетрон (НЕПА), который назначается однократно в первый день в сочетании с дексаметазоном без необходимости дополнительного приема препаратов в последующие дни. В обзоре рассматриваются особенности механизма действия НЕПА, а также представлены результаты исследований, посвященных его эффективности при лечении пациенток, проходящих умеренно- и высокоэметогенную терапию. По литературным данным, эффективность комбинации НЕПА с дексаметазоном составляет до 70,5% полного ответа на первом цикле лечения. Ретроспективный анализ, охватывающий 2 173 пациентки, подтвердил высокую эффективность НЕПА, особенно у пациенток младше 60 лет. Данные реальной клинической практики также подтверждают результаты исследований, демонстрируя частоту полного контроля тошноты и рвоты в диапазоне от 74 до 90%.

**Ключевые слова:** антиэметическая терапия, сопроводительная терапия, палоносетрон, нетупитант, высокоэметогенная химиотерапия, качество жизни, тошнота и рвота

**Для цитирования:** Гречухина КС, Коляго ЕМ, Калугин МВ, Жукова ЛГ. Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2024;18(21):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2024-524>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer

**Katerina S. Grechukhina**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>, [dr.grechukhina@gmail.com](mailto:dr.grechukhina@gmail.com)

**Elena M. Kolyago**, <https://orcid.org/0009-0008-3295-8236>, [e.kolyago@mknc.ru](mailto:e.kolyago@mknc.ru)

**Maxim V. Kalugin**, <https://orcid.org/0000-0002-8281-5646>, [m.kalugin@mknc.ru](mailto:m.kalugin@mknc.ru)

**Liudmila G. Zhukova**, <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>, [zhukova.lyudmilla008@gmail.com](mailto:zhukova.lyudmilla008@gmail.com)

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

## Abstract

The incidence of early-stage breast cancer among young patients has shown a significant increase over the past twenty years, with a substantial portion of these patients requiring chemotherapy. Most treatment regimens used in both neo-adjuvant and adjuvant settings are characterized as moderately or highly emetogenic. Young patients typically lead socially active lives, balancing work and childcare, and strive to remain indistinguishable from healthy women. However, one of the most pronounced adverse effects of chemotherapy is nausea and vomiting, which significantly impair quality of life. One modern method for the prevention of nausea and vomiting involves the use of a combined NK1-receptor and 5-HT3-receptor antagonist, comprising the drugs netupitant and palonosetron (NEPA). This medication is administered as a single dose on the first day in conjunction with dexamethasone, without the need for additional medication on subsequent days. This review discusses the mechanisms of action of NEPA and pres-

ents studies focused on the effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in patients undergoing moderately and highly emetogenic therapy. According to literature the efficacy of NEPA in combination with dexamethasone reached 70.5% for complete response in the first cycle of treatment. A retrospective analysis involving 2,173 patients confirmed the high efficacy of NEPA, particularly in patients under 60 years of age. Data from real clinical practice further support the results of studies on the effectiveness of NEPA, demonstrating a complete control rate of nausea and vomiting ranging from 74 to 90%.

**Keywords:** antiemetic therapy, supportive therapy, palonosetron, netupitant, highly emetogenic chemotherapy, NEPA, quality of life, nausea and vomiting

**For citation:** Grechukhina KS, Kolyago EM, Kalugin MV, Zhukova LG. Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(21):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-524>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) занимает лидирующую позицию в заболеваемости среди женщин, и в последние годы наблюдается увеличение числа выявленных случаев среди молодого населения. В Яма были опубликованы результаты кросс-секционного исследования, также представленного на конгрессе ESMO-2024, в котором была оценена заболеваемость PMЖ среди женщин в возрасте от 20 до 49 лет [1]. В рамках исследования были проанализированы данные 217 815 пациенток, у которых был диагностирован инвазивный PMЖ в период с 2000 по 2019 г. Был показан значительный рост заболеваемости среди молодых женщин до 49 лет за последние 20 лет (рис. 1). Среди всех пациенток II стадия заболевания была диагностирована у 37,3%, III стадия – у 14,9%.

Молодые пациентки, как правило, ведут социально активный образ жизни: работают, воспитывают детей и стремятся ничем не отличаться от здоровых женщин. Однако одним из наиболее выраженных нежелательных явлений химиотерапии являются тошнота и рвота, значительно ухудшающие качество жизни.

Ранние и местнораспространенные стадии PMЖ часто требуют проведения комплексного или комбинированного лечения, которое предполагает и химиотерапию. В число применяемых режимов, обладающих умеренной и высокой эметогенностью, входят: ТС (доцетаксел + циклофосфамид), АС (доксорубин + циклофосфамид), ТСНР (доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб) [2].

Умеренная эметогенность характеризуется развитием тошноты и/или рвоты в 30–90% случаев, высокая эметогенность – более чем в 90% [3]. Исследования, проведенные в разные временные периоды (1983, 1993, 2000 гг.), многократно подчеркивают, что при планировании лечебного курса именно тошнота и рвота являются наиболее значимыми, с точки зрения пациента, нежелательными явлениями [4–6].

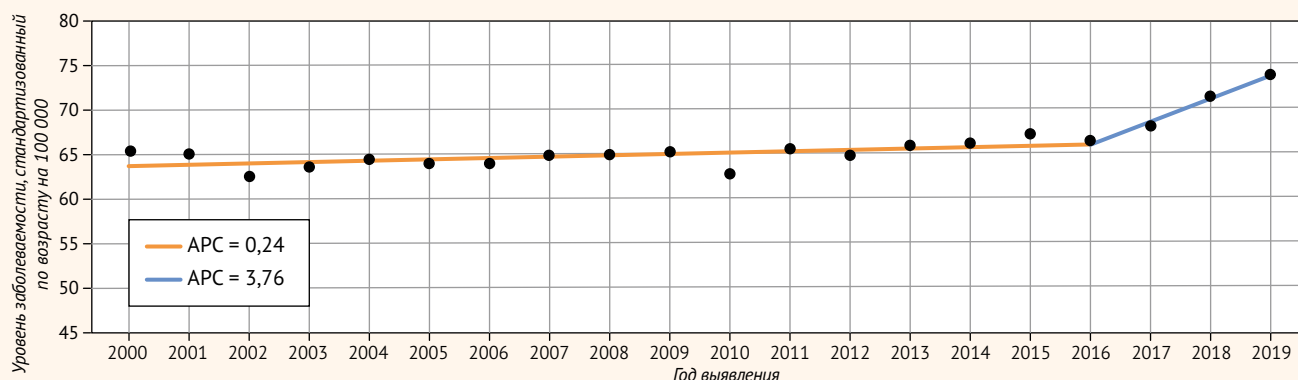
Учитывая рост заболеваемости в группе пациентов младше 49 лет, которым требуется проведение нео- или адъювантной терапии, крайне актуальным становится вопрос антиэметической терапии, направленной на улучшение качества жизни в процессе цитостатического лечения. Следует также отметить, что плохо контролируемая рвота может привести к дегидратации и электролитным нарушениям, что связано с развитием жизнеугрожающих состояний.

## МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ РВОТЫ НА ФОНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Механизм развития данного нежелательного явления в настоящее время не является полностью понятным и изученным. Тем не менее известно, что цитостатики приводят к высвобождению ряда нейротрансмиттеров, таких как серотонин, субстанция Р и дофамин, которые специфически активируют рецепторы 5-НТ3, нейрокинин-1 и рецепторы дофамина 2-го типа, которые располагаются в центральной и периферической нервной системе [7, 8].

Острая тошнота и рвота возникает в течение первых суток после введения цитостатиков и в значительной

- **Рисунок 1.** Анализ заболеваемости первичным раком молочной железы среди пациенток от 20 до 49 лет (2000–2019 гг.)
- **Figure 1.** Analysis of the incidence of primary breast cancer among patients aged 20 to 49 years (2000–2019 years)



APC – Annual Percent Changes (ежегодный прирост)

степени связана с гиперактивацией энтерохромаффинных клеток в кишечнике и стимуляцией 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, которые передают сигнал в центральную нервную систему о необходимости инициирования рвотного рефлекса. Отсроченная тошнота проявляется через 24 ч, но не позднее 120 ч после введения цитостатиков. Она обусловлена в большей степени активацией NK1-рецепторов субстанцией Р. Важную роль также играет дорсальный вагальный комплекс, который стимулирует рвотный центр и агеа postrema через вагальные афференты, усиливая и подкрепляя сигнал к мышцам желудка и диафрагмы о необходимости воспроизведения рвотного рефлекса [9].

## АНТИЭМЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Среди антиэметиков выделяют различные группы препаратов: антагонисты D<sub>2</sub>-рецепторов (метоклопрамид), антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон), глюкокортикостероиды (дексаметазон), антагонисты NK1-рецепторов (апрепитант, нетупитант). Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однократной химиотерапии предполагает комбинацию нескольких противорвотных препаратов, среди которых:

- антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) + дексаметазон;
- антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) + дексаметазон;
- оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>) + дексаметазон.

Все эти подходы отражены как в российских, так и в зарубежных рекомендациях. Для достижения максимальной профилактики тошноты и рвоты оптимальный режим противорвотной терапии предполагает ее начало до цитостатической терапии и продолжение на протяжении не менее трех дней после ее завершения. Профилактика отсроченной тошноты и рвоты на второй и третий дни предполагает прием апрепитанта, оланзапина или дексаметазона. При этом последние два препарата имеют ряд значительных недостатков. Оланзапин приводит к нежелательной седации, которая может быть снижена за счет назначения ультрамалых доз: показано, что использование оланзапина в дозе 2,5 мг приводит к аналогичному снижению тошноты и рвоты, что и при использовании дозы 5 мг, однако в меньшей степени вызывает нежелательную седацию, проявляющуюся заторможенностью и сонливостью [10]. Дексаметазон также используется на 2–3-е сут. в составе комбинированных антиэметических схем, однако этот препарат может приводить к повышению артериального давления или увеличению уровня глюкозы в крови, что может быть нежелательным для ряда пациентов.

Эффективность терапии на второй и третий день после проведения лечения напрямую зависит от комплаентности пациента, т. к. он находится вне поля зрения лечащего врача и должен выполнять назначения самостоятельно [11]. В Сингапуре было проведено исследование, в котором анализировалось, как пропуск хотя бы одной дозы антиэметика влияет на эффективность терапии

на примере пациенток, получавших антрациклинсодержащую химиотерапию. Это проспективное наблюдательное исследование включало 519 пациенток. По данным исследования, 42,1% пациенток пропускали дозу антиэметика на второй и последующие дни, причем самый низкий показатель пропуска наблюдался для дексаметазона – 62,6% пациенток принимали назначенный препарат. Всего лишь 16,4% достигли полного антиэметического контроля [12]. Выяснилось, что комплаентные пациенты имели более высокую вероятность достижения полного ответа на терапию: OR=1,74, 95% CI 1,01–3,01 (p = 0,048).

Добиться высокой антиэметической эффективности, с одной стороны, и обеспечить приверженность пациентов к этой терапии, с другой стороны, удалось за счет создания комбинированной формы лекарственного препарата на основе современного антагониста 5-HT<sub>3</sub>-рецептора и NK1-ингибитора.

## НЕПА: НЕТУПИТАНТ И ПАЛОНОСЕТРОН

Как уже говорилось выше, для достижения адекватного антиэметического эффекта при проведении средне- и высокоэметогенной противоопухолевой терапии требуется применение многодневной 3- или 4-компонентной схемы, включающей дексаметазон, антагонист рецепторов серотонина (5-HT<sub>3</sub>), NK1-ингибитор +/- оланзапин. Одним из современных методов профилактики тошноты и рвоты является применение комбинированного блокатора NK1-рецепторов и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, представляющего собой препарат нетупитант в дозе 300 мг и палонсетрон в дозе 0,5 мг (НЕПА), который назначается однократно в первый день в сочетании с дексаметазоном без дополнительного приема препаратов в последующие дни. Возможность его однократного применения обеспечивается особыми фармакологическими характеристиками:

- палонсетрон по сравнению с другими антагонистами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов обладает существенно более длительным периодом полувыведения (>40 ч), большей аффинностью к 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам и способностью к их длительному ингибированию, а также способен препятствовать перекрестной реактивности рецепторов 5-HT<sub>3</sub> и NK1 [13, 14];
- нетупитант является мощным селективным антагонистом NK1, который конкурентно связывается с рецепторами субстанции Р и блокирует их активность. Он также обладает высокой связывающей способностью и длительным периодом полувыведения, обеспечивая блокаду рецепторов головного мозга после однократного приема на срок до 96 ч [15, 16].

Оба препарата обладают высокой биодоступностью (до 87% для нетупитанта и 97% для палонсетрона), причем прием пищи не влияет на уровень их максимальной концентрации. 99% нетупитанта связывается с белками плазмы крови, тогда как палонсетрон – на 62%, при этом оба препарата обладают достаточным объемом распределения [17]. Нетупитант метаболизируется с участием CYP3A4, являясь его умеренным ингибитором, что необходимо учитывать при оценке потенциальных межлекарственных взаимодействий. В ряде исследований было показано, что нетупитант увеличивает AUC дексаметазона на 72%,

а Стах – на 11%, что может быть использовано для безопасного снижения дозы дексаметазона в день прием НЕПА [18]. Это подтверждают и данные ретроспективного исследования S. Agre, в котором была проведена однократная терапия дексаметазоном в дозах 8 или 12 мг в день химиотерапии без последующего продолжения терапии, что не привело к ухудшению контроля тошноты и рвоты [19].

Первым исследованием (NEPA), которое привело НЕПА в клиническую практику, стало исследование II фазы, целью которого было определение оптимальной терапевтической дозы препарата [20]. В данное исследование были включены 694 пациента, получивших нетупитант в дозе от 100 до 300 мг в сочетании с 0,5 мг палонсетрона. В результате исследования NEPA было установлено, что доза нетупитанта 300 мг обеспечивала достоверно более высокую частоту полного контроля тошноты и рвоты во всех фазах и для всех групп, получавших НЕПА, по сравнению с только палонсетроном. Кроме того, была продемонстрирована значительно более высокая эффективность НЕПА по сравнению с палонсетроном по вторичным конечным точкам: отсутствие рвоты и выраженной тошноты как в острой, так и в отсроченной фазе. Также исследовался профиль безопасности нетупитанта и палонсетрона, который показал благоприятный профиль токсичности и удовлетворительную переносимость терапии комбинацией препаратов в дозе 300 мг.

Использование НЕПА в дозе 300 мг также изучалось у пациентов, получавших умеренно эметогенную химиотерапию. При его применении наблюдалась более высокая частота полного ответа по сравнению с использованием только палонсетрона на протяжении всех фаз контроля тошноты и рвоты, действуя как в острую (88,4% vs 85,0%), так и в отсроченную фазу (76,9% vs 69,5%) [21]. Важно отметить, что применение НЕПА значительно сократило влияние тошноты и рвоты на повседневную активность пациентов, что было подтверждено всеми результатами оценки с использованием опросника FLIE.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕПА ПРИ АНТРАЦИКЛИНСОДЕРЖАЩИХ ИЛИ ДРУГИХ ВЫСОКОЭМЕТОГЕННЫХ РЕЖИМАХ

Первым исследованием, которое оценивало эффективность различных вариантов антиэметической терапии в профилактике тошноты и рвоты при применении высокоэметогенных антрациклинсодержащих режимов, стало наблюдательное исследование NAVY [22]. В рамках данного исследования были проанализированы данные 246 пациенток. Во всей популяции случаи тошноты и рвоты отмечены у 63,0 и 25,4% соответственно. Из всех пациенток 46,3% получали апрепитант/фосапрепитант, в то время как подавляющее большинство (99,2%) принимали антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов. Таким образом, авторы исследования пришли к следующим выводам: во-первых, проблема тошноты и рвоты остается крайне актуальной для пациентов; во-вторых, назначение терапии пациентам амбулаторно сопряжено с крайне низким уровнем комплаентности, что приводит к уменьшению эффективности терапии.

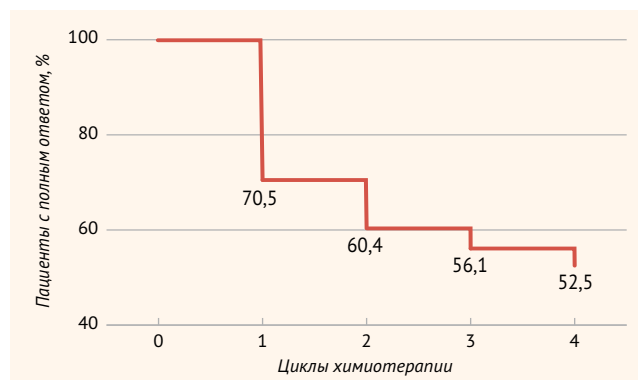
В 2020 г. были опубликованы результаты небольшого исследования II фазы, посвященного изучению эффективности НЕПА в комбинации с дексаметазоном для профилактики тошноты и рвоты у пациенток, получавших адъювантную терапию в режиме АС [23]. Первичной конечной точкой стала частота полного ответа (т. е. отсутствие тошноты и рвоты и необходимости приема других антиэметиков) на первом и последующих циклах терапии. Всего в исследование были включены 149 пациенток. На первом цикле лечения полный ответ был достигнут у 70,5% пациенток (90% ДИ 64,1–76,9), который в целом сохранялся на протяжении всех циклов: к завершению 4-го цикла полный ответ наблюдался у 52,5% пациенток (рис. 2). Практически все пациентки завершили запланированный курс терапии (97,8%).

Дополнительно оценивали зависимость полного ответа в остром периоде и контроля тошноты и рвоты в позднем периоде (дни 6–21). Пациентки, у которых был достигнут полный ответ, переносили и поздний период гораздо лучше по сравнению с теми, у кого он достигнут не был, и они не испытывали симптомов тошноты и рвоты (рис. 3).

Учитывая большое количество пациенток, которые получают химиотерапию в режиме АС, т. е. высокоэметогенную терапию, существует потребность в оценке сопутствующей

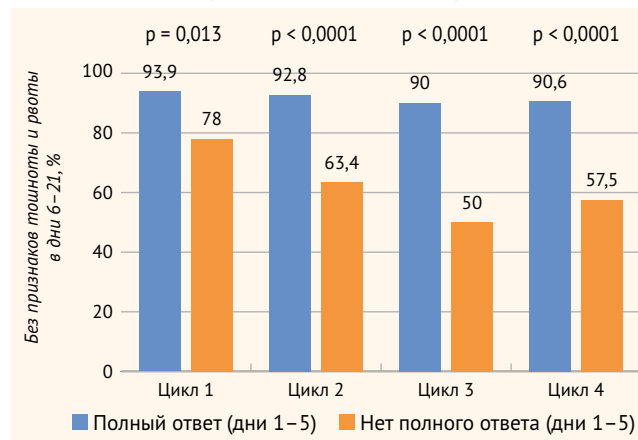
● **Рисунок 2.** График сохранения полного ответа в процессе химиотерапии в режиме АС

● **Figure 2.** Graph of maintenance of complete response during AC regimen



● **Рисунок 3.** Соотношение пациентов, у которых не отмечалось тошноты и рвоты в позднюю фазу АС

● **Figure 3.** Proportion of patients who did not experience nausea and vomiting in the late phase during AC chemotherapy

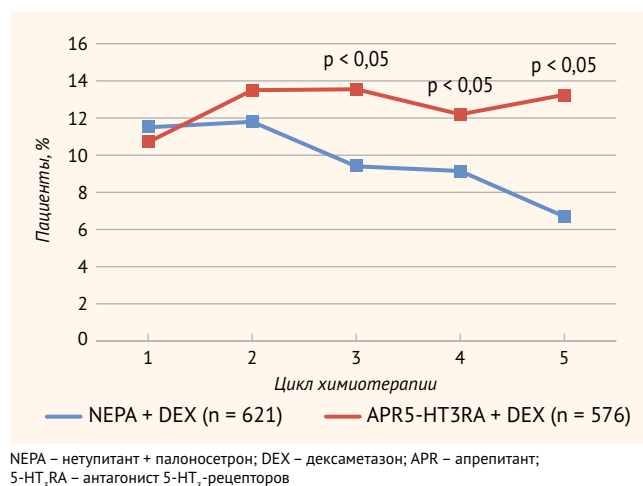


терапии не только в рамках рандомизированных клинических исследований, но и в реальной клинической практике. Для оценки качества жизни пациенток, получавших терапию НЕПА при лечении антрациклинсодержащими режимами, J. Schilling et al. ретроспективно проанализировали данные 2 173 пациенток [24]. После первого цикла 84% пациенток сообщили, что не отметили какого-либо влияния проводимого лечения на их повседневную жизнь. Частота полного ответа составила 86% в острой фазе, 88% – в отсроченной, 81% – во всех фазах. Примечательно, что 66% включенных пациентов были младше 60 лет, что является отдельным независимым фактором риска развития тошноты и рвоты. Таким образом, авторы приходят к выводу, что оба исследования подтверждают эффективность НЕПА в профилактике тошноты и рвоты у пациенток, получающих высокоэметогенную терапию.

Согласно клиническим рекомендациям при применении высокоэметогенных режимов в качестве одного из компонентов комбинированной антиэметической терапии может также использоваться и апрепитант/фосапрепитант. Для сравнения эффективности НЕПА и апрепитанта R. Navari был проведен объединенный анализ, в который были включены пациентки, получившие дозу цисплатина не менее 70 мг/м<sup>2</sup> [25]. Ретроспективно проанализированы данные 621 пациентки, получавших НЕПА, и 576, получивших апрепитант. Было показано, что оба препарата обладают равной эффективностью в профилактике острой тошноты и рвоты, однако частота полного ответа в отсроченном периоде (день 3–5) была значимо выше в группе

НЕПА (81,8% vs 76,9%). При дополнительном анализе частоты возникновения прорывной рвоты или необходимости использования дополнительных антиэметиков для снижения чувства тошноты было продемонстрировано, что использование НЕПА ассоциировано со значимо лучшими показателями (рис. 4). Также были проведены и другие исследования, сравнивающие эффективность НЕПА с апрепитантом при высокоэметогенных режимах лечения, результаты которых суммарно приведены в таблице [26].

● **Рисунок 4.** Частота возникновения прорывной рвоты или необходимости применения дополнительных антиэметиков  
● **Figure 4.** Frequency of breakthrough vomiting or need for additional antiemetics



● **Таблица.** Сравнение эффективности НЕПА и апрепитанта + 5-HT<sub>3</sub>-антагонистов при высокоэметогенных режимах лечения  
● **Table.** Comparison of the effectiveness of NEPA and aprepitant + 5-HT<sub>3</sub>-antagonists in highly emetogenic treatment regimens

| Ответ в разные фазы лечения                                               | Исследование II фазы, подбор дозы [20] |                                    | NCT01376297 [27, 28]                                     |                                    | L. Zhan et al. [29]     |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|
|                                                                           | Цисплатинсодержащая х/т                |                                    | Умеренно эметогенная х/т (76%) и высокоэметогенная (24%) |                                    | Цисплатинсодержащая х/т |                                    |
|                                                                           | НЕПА (n = 135)                         | Апрепитант + ондансетрон (n = 134) | НЕПА (n = 309)                                           | Апрепитант + палонсетрон (n = 103) | НЕПА (n = 412)          | Апрепитант + гранисетрон (n = 416) |
| Полный ответ (нет рвоты, нет использования дополнительных препаратов) (%) |                                        |                                    |                                                          |                                    |                         |                                    |
| Острая фаза                                                               | 98,5                                   | 94,8                               | 92,9                                                     | 94,2                               | 84,5                    | 87,0                               |
| Отсроченная фаза                                                          | 90,4                                   | 88,8                               | 83,2                                                     | 77,7                               | 77,9                    | 74,3                               |
| Общая фаза                                                                | 89,6                                   | 86,6                               | 80,6                                                     | 75,7                               | 73,8                    | 72,4                               |
| Нет рвоты (%)                                                             |                                        |                                    |                                                          |                                    |                         |                                    |
| Острая фаза                                                               | 98,5                                   | 94,8                               |                                                          |                                    | 85,2                    | 87,5                               |
| Отсроченная фаза                                                          | 91,9                                   | 89,6                               |                                                          |                                    | 79,4                    | 76,2                               |
| Общая фаза                                                                | 91,1                                   | 87,3                               |                                                          |                                    | 75,0                    | 74,0                               |
| Нет значимой тошноты (%)                                                  |                                        |                                    |                                                          |                                    |                         |                                    |
| Острая фаза                                                               | 98,5                                   | 94,0                               | 90,6                                                     | 93,2                               | 89,8                    | 87,3                               |
| Отсроченная фаза                                                          | 90,4                                   | 88,1                               | 85,1                                                     | 81,6                               | 78,2                    | 72,8                               |
| Общая фаза                                                                | 89,6                                   | 85,8                               | 84,1                                                     | 80,6                               | 75,7                    | 70,4                               |
| Полная защита (полный ответ + нет значимой тошноты) (%)                   |                                        |                                    |                                                          |                                    |                         |                                    |
| Острая фаза                                                               | 97,0                                   | 89,6                               |                                                          |                                    |                         |                                    |
| Отсроченная фаза                                                          | 84,4                                   | 82,1                               |                                                          |                                    |                         |                                    |
| Общая фаза                                                                | 83,0                                   | 78,4                               |                                                          |                                    |                         |                                    |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тошнота и рвота представляют собой субъективно неприятные и тягостные ощущения, которые значимо влияют на качество жизни пациентов, причем важна не только интенсивность ощущения, но и его продолжительность. Комбинация палоносетрона и нетупитанта позволяет улучшить качество жизни, значимо уменьшая проявления тошноты и рвоты как в остром, так и в отсроченном и в общем периоде, что неоднократно подтверждено результатами применения НЕПА при высокоэметогенных режимах.

Однократное использование препарата также может повысить его эффективность за счет увеличения приверженности к терапии, поскольку однократный прием препарата значительно более удобен в повседневной жизни пациента. Данные реальной клинической практики подтверждают результаты исследований по эффективности НЕПА, демонстрируя частоту полного контроля тошноты и рвоты в диапазоне от 74 до 90% [30].



Поступила / Received 03.10.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2024  
Принята в печать / Accepted 15.11.2024

## Список литературы / References

1. Xu S, Murtagh S, Han Y, Wan F, Toriola AT. Breast Cancer Incidence Among US Women Aged 20 to 49 Years by Race, Stage, and Hormone Receptor Status. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):E2353331. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.53331>.
2. Тюляндин СА, Артамонова ЕВ, Жигулев АН, Королева ИА, Пароконная АА, Семиглазова ТЮ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. [Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(352-1):157–200. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-157-200>. Tyulyandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Koroleva IA, Parokonnaya AA, Semiglazova TYu et al. Practice guidelines for the pharmacologic treatment of breast cancer. RUSSCO practice guidelines, part 1. *Malignant Tumors*. 2023;13(352-1):157–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-1-157-200>.
3. Владимиров ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3):29–43. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-2-29-43>. Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Romyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Practice guidelines for prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. RUSSCO practice guidelines, part 2. *Malignant Tumors*. 2023;13(3):29–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-352-2-29-43>.
4. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, Childs AM, Ellis PM, Dunn SM, Tattersall MH. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189–195. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.ANNONC.A010548>.
5. Coates A, Abraham S, Kaye SB, Sowerbutts T, Frewin C, Fox RM et al. On the receiving end – patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19:203–208. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(83\)90418-2](https://doi.org/10.1016/0277-5379(83)90418-2).
6. Carrelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 2002;95(1):155–163. <https://doi.org/10.1002/CNCR.10630>.
7. 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>.
8. Aapro M, Jordan K, Scott F, Celio L, Karthaus M, Roeland E. Netupitant-palonosetron (NEPA) for Preventing Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: From Clinical Trials to Daily Practice. *Curr Cancer Drug Targets*. 2022;22(10):806–824. <https://doi.org/10.2174/1568009622666220513094352>.
9. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1356–1367. [https://doi.org/10.1056/NEJMRA1515442/SUPPL\\_FILE/NEJMRA1515442\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMRA1515442/SUPPL_FILE/NEJMRA1515442_DISCLOSURES.PDF).
10. Sato J, Kashiwaba M, Komatsu H, Ishida K, Nihei S, Kudo K. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(5):415–420. <https://doi.org/10.1093/JJCO/HYW011>.
11. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Peláez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*. 2012;23(8):1986–1992. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDS021>.
12. Chan A, Low XH, Yap KYL. Assessment of the relationship between adherence with antiemetic drug therapy and control of nausea and vomiting in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(5):385–394. <https://doi.org/10.18553/JMCP.2012.18.5.385>.
13. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT(3) and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:26–37. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2013.08.049>.
14. Rizzi A, Campi B, Camarda V, Molinari S, Cantoreggi S, Regoli D et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of the novel NK1 receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides*. 2012;37(1):86–97. <https://doi.org/10.1016/J.PEPTIDES.2012.06.010>.
15. Lorusso V, Russo A, Giotta F, Codega P. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Short Review on the Role of Netupitant-Palonosetron (NEPA). *Core Evid*. 2020;15:21–29. <https://doi.org/10.2147/CE.S203634>.
16. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, Koole M, Derdelinckx I, De Lepeleire I et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):243–250. <https://doi.org/10.1038/CLPT.2012.62>.
17. Gilmore J, Bernareggi A. Complementary Pharmacokinetic Profiles of Netupitant and Palonosetron Support the Rationale for Their Oral Fixed Combination for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(4):472–487. <https://doi.org/10.1002/JCPH.1338>.
18. Lanzarotti C, Rossi G. Effect of netupitant, a highly selective NK1 receptor antagonist, on the pharmacokinetics of midazolam, erythromycin, and dexamethasone. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2783–2791. <https://doi.org/10.1007/S00520-013-1855-Y>.
19. Agre S, Agre M, Pol P, Tonse M, Mohanty M, Shaikh A. Retrospective Evaluation of a Dexamethasone Sparing Antiemetic Regimen: An Antiemetic Prophylaxis Study on NEPA (Netupitant Plus Palonosetron) for Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Cancer Patients. *Cureus*. 2023;15(11):e49763. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.49763>.
20. 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>.
21. 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>.
22. De Laurentis M, Bonfadini C, Lorusso V, Cilenti G, Di Rella F, Altavilla G et al. Incidence of nausea and vomiting in breast cancer patients treated with anthracycline plus cyclophosphamide-based chemotherapy regimens in Italy: NAVY observational study. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):4021–4029. <https://doi.org/10.1007/S00520-018-4259-1>.
23. Caputo R, Cazzaniga ME, Sbrana A, Torrisi R, Paris I, Giordano M et al. Netupitant/palonosetron (NEPA) and dexamethasone for prevention of emesis in breast cancer patients receiving adjuvant anthracycline plus cyclophosphamide: A multi-cycle, phase II study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):232. <https://doi.org/10.1186/S12885-020-6707-9/TABLES/4>.
24. Schilling J, Kurbacher CM, 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*. 2022;17(2):130–136. <https://doi.org/10.1159/000514891>.
25. 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>.
26. 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>.

27. Gralla RJ, Bosnjak SM, 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>.
28. Schwartzberg L, Karthaus M, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Rugo HS et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: Efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III studies. *Cancer Med.* 2019;8(5):2064–2073. <https://doi.org/10.1002/CAM4.2091>.
29. 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>.
30. Karthaus M, Oskay-Özcelik G, Wülfing P, Hielscher C, Guth D, Zahn MO 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>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина  
 Концепция и дизайн исследования – Л.Г. Жукова, К.С. Гречухина  
 Написание текста – К.С. Гречухина  
 Сбор и обработка материала – М.В. Калугин, Е.М. Коляго  
 Обзор литературы – К.С. Гречухина  
 Анализ материала – К.С. Гречухина  
 Статистическая обработка – М.В. Калугин, Е.М. Коляго  
 Редактирование – М.В. Калугин, Е.М. Коляго  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Г. Жукова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Katerina S. Grechukhina, Liudmila G. Zhukova  
 Study concept and design – Katerina S. Grechukhina, Liudmila G. Zhukova  
 Text development – Katerina S. Grechukhina  
 Collection and processing of material – Elena M. Kolyago, Maxim V. Kalugin  
 Literature review – Katerina S. Grechukhina  
 Material analysis – Katerina S. Grechukhina  
 Statistical processing – Elena M. Kolyago, Maxim V. Kalugin  
 Editing – Elena M. Kolyago, Maxim V. Kalugin  
 Approval of the final version of the article – Liudmila G. Zhukova

### Информация об авторах:

**Гречухина Катерина Сергеевна**, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; dr.grechukhina@gmail.com  
**Коляго Елена Максимовна**, заведующая химиотерапевтическим отделением №4, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e.kolyago@mknc.ru  
**Калугин Максим Вячеславович**, заведующий отделом организационно-методической и клинико-экспертной работы, врач-онколог центра амбулаторной онкологической помощи, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; m.kalugin@mknc.ru  
**Жукова Людмила Григорьевна**, чл.- корр. РАН, д.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; zhukova.lyudmila008@gmail.com

### Information about the authors:

**Katerina S. Grechukhina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Medical Oncologist, Outpatient Cancer Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; dr.grechukhina@gmail.com  
**Elena M. Kolyago**, Chief of Chemotherapy Department, Outpatient Cancer Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; e.kolyago@mknc.ru  
**Maxim V. Kalugin**, Chief of Organizational and Methodological Department, Medical Oncologist, Outpatient Cancer Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; m.kalugin@mknc.ru  
**Liudmila G. Zhukova**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; zhukova.lyudmila008@gmail.com