

# Комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией АС (доксорубин + циклофосфамид) у пациентов с раком молочной железы

**И.А. Королева** , <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia\_samara@mail.ru

**А.М. Королева**, <https://orcid.org/0009-0001-0280-7778>, alexthelynx-uni@yandex.ru

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

## Резюме

**Введение.** Индуцированная химиотерапией тошнота и рвота (ТиР) являются наиболее частым осложнением противоопухолевого лечения. Неконтролируемая ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, нарушению режима химиотерапии. Тошнота и рвота ухудшают результат химиотерапии и прогноз течения болезни. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона является современным препаратом для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг.

**Цель.** Оценить режим противорвотной терапии нетупитанта/палоносетрона (NEPA, Акинзео) + дексаметазон у пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию АС (доксорубин + циклофосфамид) в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Нами проведено одноцентровое наблюдательное исследование. Включались пациенты с раком молочной железы, получающие высокоэметогенную химиотерапию 4 цикла АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или 2 нед.) в качестве адьювантной или неоадьювантной терапии. Все пациенты получали терапию нетупитантом/палоносетроном (NEPA, Акинзео) + дексаметазон. Мы оценивали полный ответ, отсутствие рвоты, отсутствие тошноты, отсутствие значимой тошноты и отсутствие потребности в дополнительных антиэметогенных препаратах в течение 0–120 ч после химиотерапии, после 1–4 циклов лечения. Для оценки использовалась шкала МАТ. Включено 52 пациентки.

**Результаты.** На первом цикле терапии полный ответ (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах) достигнут у 100% больных в острой фазе (0–24 ч), у 88,5% больных – в отсроченной фазе (24–120 ч) и у 88,5% больных – в общей фазе терапии (0–120 ч). Ни у одной пациентки не развилась рвота в течение 4 циклов. При этом в течение 4 циклов более чем у 80% больных не было тошноты. Дополнительная терапия тошноты потребовалась на 1-м цикле 9,6% больных, на 2-м цикле – 11,5% больных, на 3-м цикле – 15,3% больных, на 4-м цикле – 15,3% больных. У 7,7% пациенток развилась констипация при приеме нетупитанта/палоносетрона (Акинзео).

**Выводы.** Комбинация «нетупитант/палоносетрон» (Акинзео) для профилактики ТиР у пациентов с раком молочной железы, получающих режим химиотерапии АС, эффективна и обладает хорошим профилем безопасности в условиях реальной клинической практики.

**Ключевые слова:** антагонисты NK-1-рецепторов, нетупитант/палоносетрон, высокоэметогенная химиотерапия, поддерживающая терапия

**Для цитирования:** Королева ИА, Королева АМ. Комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией АС (доксорубин + циклофосфамид) у пациентов с раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2025;19(10):104–111. <https://doi.org/10.21518/ms2025-276>.

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

## Combination of netupitant and palonosetron for the prevention of nausea and vomiting induced by AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chemotherapy in patients with breast cancer

**Irina A. Koroleva** , <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia\_samara@mail.ru

**Aleksandra M. Koroleva**, <https://orcid.org/0009-0001-0280-7778>, alexthelynx-uni@yandex.ru

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

## Abstract

**Introduction.** Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are the most frequent adverse events of antitumor therapy. Uncontrolled CINV 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 prog-

nosis of the disease. 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-HT<sub>3</sub> receptors palonosetron at a dose of 0.5 mg.

**Aim.** To evaluate the antiemetic therapy regimen netupitant/palonosetron (NEPA, Akynzeo) + dexamethasone in breast cancer patients receiving AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide) in real clinical practice.

**Materials and methods.** We conducted a single-center observational study. Patients with breast cancer receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) 4 cycles AC (doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV on the 1<sup>st</sup> day + cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV on the 1<sup>st</sup> day once every 3 weeks or 2 weeks) as adjuvant or neoadjuvant therapy were included. All patients received netupitant/palonosetron (NEPA, Akynzeo) + dexamethasone therapy. We evaluated complete response, absence of vomiting, absence of nausea, absence of significant nausea, and no use of rescue medication within 0–120 hours after chemotherapy after 1–4 treatment cycles. CINV was assessed using MASCC Antiemesis Tool. 52 patients were included.

**Results.** in the first cycle of therapy, a complete response (no vomiting and no use of rescue medication) was achieved in 100% of patients in the acute phase (0–24 hours), in 88.5% of patients in the delayed phase (24–120 hours), and in 88.5% of patients in the overall phase of therapy (0–120 hours). No patient developed vomiting during the 4 cycles. During the 4 cycles, more than 80% of patients did not experience nausea. Rescue medication was required in 9.6% of patients during the 1<sup>st</sup> cycle, 11.5% of patients during the 2<sup>nd</sup> cycle, 15.3% of patients during the 3<sup>rd</sup> cycle, and 15.3% of patients during the 4<sup>th</sup> cycle. Constipation occurred in 7.7% of patients who received netupitant/palonosetron (NEPA, Akynzeo).

**Conclusion.** The combination of netupitant/palonosetron (NEPA, Akynzeo) for the prevention of CINV in patients with breast cancer receiving AC chemotherapy is effective and has a good safety profile in real-world clinical practice.

**Keywords:** NK-1-receptor antagonists, 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists, netupitant/palonosetron (NEPA), highly emetogenic chemotherapy, supportive therapy

**For citation:** Koroleva IA, Koroleva AM. Combination of netupitant and palonosetron for the prevention of nausea and vomiting induced by AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chemotherapy in patients with breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(10):104–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-276>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая химиотерапия часто осложняется развитием тошноты и рвоты (ТиР). Тошнота и рвота (ТиР) при химиотерапии (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) оцениваются пациентами как наиболее тягостное осложнение химиотерапии. До появления современных режимов противорвотной терапии ТиР воспринималась пациентами и врачами как неизбежное осложнение химиотерапии, и нередко выступало причиной отказа от лечения. Несмотря на значительные успехи онкологии за последние 20 лет, ТиР остается наиболее частым осложнением химиотерапии. Развитие неконтролируемой ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, что, несомненно, ухудшает результат противоопухолевой терапии [1]. Внедрение в клиническую практику современных режимов противорвотной терапии позволило значительно снизить риск развития ТиР на фоне химиотерапии, однако эта проблема остается до конца нерешенной.

Согласно консенсусу 2010 г., 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 противоопухолевые препараты разделены на 4 уровня эметогенности (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% [2, 3]. Эметогенный потенциал препаратов обычно определяется для режима однодневного введения, т. е. определяют эметогенность разовой дозы. Эметогенность комбинированного режима химиотерапии предлагается определять по препарату, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Иначе происходит при комбинации умеренно эметогенных цитостатиков: комбинация двух умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом. В связи с этим в перечень высокоэметогенных цитостатиков, кроме отдельных препаратов, входит ряд комбинаций. Так, режим AC (доксорубин + циклофосфамид) формально является умеренно эметогенным (по наиболее эметогенному препарату), но в настоящее время отнесен к высокоэметогенным режимам [2, 4, 5]. Увеличивают риск развития ТиР женский пол, возраст пациента моложе 55 лет, тошнота и рвота на предшествующем цикле [2–5].

В настоящее время большинство режимов химиотерапии являются однодневными, т. е. все цитостатические агенты вводятся в первый день 21-дневного или 14-дневного цикла. В связи с этим по отношению к однодневным циклам терапии различают острую и отсроченную ТиР. Острая ТиР (острая фаза) развивается в первые 24 ч (0–24 ч) после химиотерапии, обычно преобладает рвота,

тошнота отмечается реже. Отсроченная ТиР (отсроченная фаза) развивается на 2–5-е сут. (24–120 ч) после начала химиотерапии, эпизоды рвоты реже, как правило, пациента беспокоит постоянная тошнота. Общей фазой при однодневном режиме химиотерапии называют период, включающий острую и отсроченную фазу ТиР (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 несколько циклов химиотерапии сопровождаются 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 [2].

В патогенезе ТиР различают два пути: центральный и периферический [6]. ТиР при химиотерапии развивается с участием 5-НТЗ-рецепторов серотонина, субстанции Р и допаминовых рецепторов. 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 [7]. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатические препараты, так и периферические нервные импульсы из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). 5-НТЗ-рецепторы серотонина локализируются в трех основных зонах: в области рецепторной триггерной зоны, на афферентных нейронах блуждающего нерва и на энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Цитостатики воздействуют на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин. Серотонин является нейротрансмиттером, ответственным за развитие острой ТиР, он взаимодействует как с периферическими, так и центральными серотониновыми 5НТЗ-рецепторами.

Субстанция Р (SP) воздействует на нейрокининовые рецепторы первого типа (NK1), которые локализируются в различных периферических органах и в центральной нервной системе (ЦНС) [8]. NK1-рецепторы рвотного центра и в триггерной зоне рвотного центра, и агонист NK1 – субстанция Р играют главную роль в развитии отсроченной тошноты. Рецепторы триггерной зоны могут воспринимать и гуморальные факторы, циркулирующие в крови, т. к. эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [9].

D2-рецепторы дофамина локализируются преимущественно в головном мозге (в полосатом теле, фронтальной коре, лимбических структурах) и также выявляются в ЖКТ. 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 пищеводного сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуодено-желудочный рефлюкс [10].

Первыми препаратами для профилактики ТиР стали кортикостероиды, которые уменьшают воздействие на рвотный центр и выработку серотонина за счет снижения активности простагландинов. Значительным продвижением в лечении тошноты и рвоты стало создание в 1991 г. антагонистов 5-НТЗ-рецепторов серотонина. Препараты группы селективных антагонистов 5-НТЗ-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 равно эффективными в эквивалентных дозах [3]. Палонсетрон относится к группе антагонистов 5-НТЗ-рецепторов II поколения, являясь новым, очень мощным селективным антагонистом 5-НТЗ-рецепторов, который обладает высоким сродством к рецептору и длинным периодом полувыведения (~40 ч) [11]. По данным проведенных исследований, палонсетрон обладает меньшей, чем ондансетрон, кардиотоксичностью. Метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований (n = 3592) показал статистически значимые различия в пользу палонсетрона по сравнению с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов I поколения в профилактике ТиР при химиотерапии: в острой фазе (p = 0,0003), отсроченной фазе (p < 0,00001) и в течение общей фазы (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 [12].

Первым блокатором NK1-рецепторов, одобренным клинической практикой, является апрепитант (пероральная форма, прием препарата в 1, 2, 3-й дни однодневного цикла химиотерапии) и его внутривенная форма фосапрепитант. Апрепитант блокирует NK1-рецепторы, тем самым препятствуя воздействию субстанции Р на NK1-рецепторы и обрывая патологический путь развития ТиР. В опубликованный метаанализ эффективности апрепитанта были включены данные 16 рандомизированных клинических исследований (5 547 пациентов), апрепитант был изучен при высокоэметогенной химиотерапии в 11 исследованиях (3 314 пациентов) и при умеренно эметогенной химиотерапии в 5 исследованиях (2 233 пациента). Апрепитант увеличил частоту достижения полного ответа (complete response, CR) в общей фазе с 47 до 63% (p < 0,001), в острой фазе – с 73 до 81% (p < 0,01) и в отсроченной фазе – с 51 до 66% (p < 0,001). Значительное увеличение контроля тошноты наблюдалось в отсроченной фазе (p = 0,03). Частота различных токсичностей была статистически схожей в обеих группах, за исключением немного более высокой частоты утомляемости (p = 0,02) и икоты (p < 0,001) в группе апрепитанта [13].

К препаратам резерва относятся замещенные бензамиды (метоклопрамид), бензодиазепины (диазепам,

лоразепам), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопимазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), которые используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта [2]. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве комбинированной терапии при отсроченной тошноте и рвоте и при неконтролируемой рвоте, в реальной клинической практике обычно используется метоклопрамид.

В практические рекомендации Российского общества клинической онкологии вошел также оланзапин, относящийся к группе нейролептиков, демонстрирующий сродство к серотониновым, допаминовым, мускариновым аднергическим и гистаминовым рецепторам. В рандомизированном исследовании III фазы добавление оланзапина к палонсетрону и дексаметазону позволило добиться полного ответа у 77% больных [14].

Основным критерием эффективности профилактики тошноты в большинстве исследований является частота достижения полного ответа (complete response, CR) на противорвотную терапию. В соответствии с рекомендациями полный ответ определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах<sup>1</sup>. В настоящее время для профилактики ТИР при высокоэметогенной химиотерапии рекомендовано применение трехкомпонентной схемы (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон) или четырехкомпонентной схемы терапии (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон, оланзапин) [2, 4]. 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<sup>2</sup>. Очевидно, что высокий уровень комплаентности может быть достигнут путем создания комплексного препарата, содержащего антагонист 5-НТЗ-рецепторов и антагонист NK1-рецепторов).

Нетупитант/палонсетрон (NEPA, Акинзео) стал первым пероральным комплексным препаратом для профилактики ТИР при высокоэметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-НТЗ-рецепторов палонсетрон в дозе 0,5 мг. 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 палонсетрона достигается через 4–5 ч. Для нетупитанта период полувыведения составил  $96 \pm 59$  ч у здоровых людей и  $80 \pm 29$  ч – у онкологических больных. Для палонсетрона период полувыведения составил  $44 \pm 15$  ч у здоровых людей и  $50 \pm 16$  ч – у онкологических больных [15]. Одновременный продолжительный

по времени блок двух основных патологических путей развития ТИР обеспечивает высокий антиэметический эффект нетупитанта/палонсетрона (Акинзео).

В настоящее время опубликованы два метаанализа за эффективности Акинзео. В метаанализе, проведенном W.T. Luo et al., проанализировано семь рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность нетупитанта/палонсетрона (Акинзео) в сочетании с дексаметазоном с тройной комбинацией (апипитант, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон). Было продемонстрировано превосходство нетупитанта/палонсетрона (Акинзео) в достижении полного ответа ТИР в общей фазе (OR = 1,15; 95% ДИ: 1,02–1,30) и отсроченной фазе (OR = 1,20; 95% ДИ: 1,03–1,41) при высокоэметогенной и умеренно эметогенной химиотерапии. Применение нетупитанта/палонсетрона (Акинзео) приводило к лучшему уровню контроля тошноты в общей фазе (OR = 1,20; 95% ДИ: 1,05–1,36) и в отсроченной фазе (OR = 1,21; 95% ДИ: 1,05–1,40), уменьшало необходимость использования дополнительной терапии прорывной ТИР в общей фазе (OR = 1,45; 95% ДИ: 1,07–1,95) и в отсроченной фазе (OR = 1,75; 95% ДИ: 1,10–2,78) [16].

Другой метаанализ включал 4 рандомизированных исследования, всего 2 079 больных (нетупитант/палонсетрон (Акинзео) – 1 047 человек, апипитант – 1032 человека). Первичной точкой было отсутствие тошноты в общей фазе. Вторичной точкой – отсутствие ТИР в острой и отсроченной фазах. Было выявлено значительное снижение риска тошноты в общей фазе в группе нетупитанта/палонсетрона (Акинзео) по сравнению с группой апипитанта при умеренно эметогенной или высокоэметогенной терапии (OR = 1,07; 95% ДИ: 1,01–1,13, P = 0,01). Имелась тенденция к снижению частоты рвоты в острую и отсроченную фазу в группе апипитанта, но различия не были статистически значимыми [17].

Как было сказано ранее, режим АС в настоящее время относят к высокоэметогенным, поэтому представляет несомненный интерес поданализ двух исследований 3-й фазы – NCT01339260 и NCT01376297. 1 455 больным раком молочной железы проведена химиотерапия в режиме АС, пациенты получали для профилактики ТИР комбинацию «нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон» либо «палонсетрон + дексаметазон». У пациентов, получавших АС, показатели полного ответа в общей фазе при комбинации «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) [18].

Эффективность нетупитанта/палонсетрона (Акинзео) была подтверждена данными проспективного неинтервенционного исследования, проведенного в 162 центрах Германии с сентября 2015 г. по март 2018 г. [19]. Первичной конечной точкой было качество жизни у пациенток с раком молочной железы, получавших режим АС, которым для профилактики ТИР при проведении химиотерапии назначали комбинацию «нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон» в повседневной практике. Среди 2 173 пациентов,

<sup>1</sup> 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-medical-products-treatment-nausea-vomiting-associated\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medical-products-treatment-nausea-vomiting-associated_en.pdf).

<sup>2</sup> Akynzeo® (netupitant and palonosetron) [prescribing information]. Lugano, Switzerland: Helsinn Healthcare SA; 2015. Available at: <https://www.akynzeo.com/assets/pdf/Akynzeo-USPI.pdf>.

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%), 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 фазе, отсроченной фазе – 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% пациентов сообщили о полном отсутствии тошноты, у 64% пациентов было изменения дневной активности из-за ТиР. Основным нежелательным явлением был запор, который был выявлен у 2,8% больных в течение 1-го цикла химиотерапии, запоры выявлялись при проведении 4,3% всех циклов химиотерапии. Также наблюдалась бессонница при проведении 2,9% циклов химиотерапии и головная боль при проведении 1,4% циклов химиотерапии. В анализе противорвотная эффективность комбинации «нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон» была оценена в основном как «очень хорошая» и врачами, и пациентами в трех проанализированных циклах химиотерапии, была показана хорошая корреляция между восприятием пациентами и врачами<sup>3</sup> [20].

Комбинация «нетупитант/палонсетрон» (Акинзео) используется в рутинной практике Многопрофильной клиники Медицинского университета «Реавиз» г. Самары с 2024 г. Нами проведено наблюдательное исследование эффективности комбинации «нетупитант/палонсетрон» для профилактики ТиР у больных раком молочной железы при химиотерапии в режиме АС.

**Целью** исследования являлась оценка режима противорвотной терапии нетупитанта/палонсетрона (NEPA, Акинзео) + дексаметазон у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию АС (доксорубин + циклофосфамид).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены взрослые женщины ( $\geq 18$  лет) с раком молочной железы, которым было запланировано проведение 4 циклов химиотерапии в режиме АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед. или 2 нед.) в качестве адъювантной или неoadъювантной терапии. Нетупитант/палонсетрон (Акинзео) вводился в соответствии с инструкцией и рекомендациями про профилактике ТиР, т. е. однократно внутрь за 1 ч до начала каждого цикла в режиме АС. Дексаметазон 12 мг назначался в первый день внутривенно за 30 мин до начала химиотерапии, затем пациентки принимали дексаметазон 8 мг внутрь в 2–4-е дни цикла химиотерапии. Также больные получали ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг в сутки. При недостаточном эффекте профилактической антиэметогенной терапии допускалось использование метоклопрамида, ондансетрона.

<sup>3</sup> Опросник MASCC (MAT). Режим доступа: [https://mascc.memberclicks.net/assets/Guidelines-Tools/mat\\_russian\\_questionnaire.pdf](https://mascc.memberclicks.net/assets/Guidelines-Tools/mat_russian_questionnaire.pdf).

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток, включенных в наблюдательное исследование

● **Table 1.** Characteristics of female patients included in the observational study

Параметры	N (%)
Всего	52
Возраст	
• <60 лет	36 (69,2)
• >60 лет	16 (30,8)
Статус ECOG	
• 0	32 (61,5)
• 1	20 (38,5)
Вид химиотерапии	
• Адъювантная	28 (53,8)
• Неoadъювантная	24 (46,2)
Факторы риска развития ТиР	
• Возраст < 55 лет	34 (65,5)
• Тошнота и рвота во время беременности (анамнез)	29 (55,8)
• Укачивание в транспорте	22 (42,3)
• Отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе	51 (98,1)
• Страх перед лечением	16 (30,8)
• Наличие одновременно > 3 факторов риска развития ТиР	34 (65,5)

Оценка эффективности антиэметогенной терапии осуществлялась при помощи шкалы, разработанной MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), «Опросник MASCC (MAT)», представляющий собой опросный лист на основе визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), версия на русском языке<sup>4</sup>. Пациентки заполняли опросник через 24 ч после цикла химиотерапии («Острая тошнота и рвота – первые сутки после лечения») и через 120 ч («Отсроченная тошнота и рвота – до 5 дней после лечения»). При использовании дополнительных препаратов для терапии ТиР пациентки заносили эту информацию в опросные листы с указанием введенного препарата и даты его применения. На основании данных опросников был оценен антиэметический эффект по следующим критериям: полный ответ (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах), отсутствие рвоты, отсутствие тошноты, отсутствие значимой тошноты (отсутствие тошноты + тошнота < 25 мм по ВАШ), отсутствие потребности в дополнительных противорвотных препаратах. Характеристика пациенток приведена в *табл. 1*. Средний возраст пациенток был 46,2 года (29–66). Все пациентки ранее не получали химиотерапию. У всех пациенток был собран анамнез по факторам риска развития ТиР [2], при этом у 34 (65,5%) больных имелись одновременно 3 из 5 факторов риска развития тошноты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность терапии была проанализирована у всех 52 больных в течение 4 циклов химиотерапии, всего было проведено 208 циклов химиотерапии в режиме АС (*табл. 2*). По результатам на первом цикле терапии полный ответ (отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах) достигнут

<sup>4</sup> Опросник MASCC (MAT). Режим доступа: [https://mascc.memberclicks.net/assets/Guidelines-Tools/mat\\_russian\\_questionnaire.pdf](https://mascc.memberclicks.net/assets/Guidelines-Tools/mat_russian_questionnaire.pdf).

● **Таблица 2.** Результаты профилактики тошноты и рвоты (ТиР) нетупитантом/палоносетроном (Акинзео) + дексаметазоном по циклам терапии

● **Table 2.** Outcomes of nausea and vomiting (NV) prevention using netupitant/palonosetron (Akinzeo) plus dexamethasone by therapy cycles

Параметры контроля ТиР	1-й цикл	2-й цикл	3-й цикл	4-й цикл
Полный ответ				
• Острая фаза	51 (98,0%)	50 (96,2%)	49 (94,2%)	49 (94,2%)
• Отсроченная фаза	46 (88,5%)	43 (82,7%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)
• Общая фаза	46 (88,5%)	43 (82,7%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)
Не было тошноты				
• Острая фаза	48 (92,3%)	51 (98,0%)	47 (90,3%)	47 (90,3%)
• Отсроченная фаза	42 (80,8%)	43 (82,7%)	42 (80,8%)	43 (82,7%)
• Общая фаза	42 (80,8%)	43 (82,7%)	42 (80,8%)	43 (82,7%)
Не было значимой тошноты				
• Острая фаза	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)	52 (100%)
• Отсроченная фаза	49 (94,2%)	47 (90,3%)	47 (90,3%)	45 (86,5%)
• Общая фаза	49 (94,2%)	47 (90,3%)	47 (90,3%)	45 (86,5%)
Не потребовалась дополнительная терапия тошноты				
• Острая фаза	51 (98,0%)	50 (96,2%)	49 (94,2%)	49 (94,2%)
• Отсроченная фаза	46 (88,5%)	46 (88,5%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)
• Общая фаза	47 (90,3%)	46 (88,5%)	44 (84,6%)	44 (84,6%)

у 100% больных в острой фазе (0–24 ч), у 88,5% больных в отсроченной фазе (24–120 ч) и у 88,5% больных в общей фазе терапии (0–120 ч). Такой высокий уровень антиэметогенной защиты сохранился на 2, 3 и 4-м циклах терапии. Ни у одной пациентки не развилась рвота в течение 4 циклов. При этом в течение 4 циклов более чем у 80% больных не было тошноты. Дополнительная терапия тошноты потребовалась на 1-м цикле 5 (9,6%) больным, на 2-м цикле – 6 (11,5%) больным, на 3-м цикле – 8 (15,3%) больным, на 4-м цикле – 8 (15,3%) больным.

Большинство нежелательных явлений были связаны с проводимой химиотерапией. Лишь у 4 (7,7%) пациенток развилась констипация при приеме нетупитанта/палоносетрона (Акинзео). У одной пациентки после 4-го цикла химиотерапии было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка сердца до 48%, что было расценено как нежелательное явление доксорубина.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки с раком молочной железы, как правило, подвержены ТиР, что связано с наличием у них дополнительных факторов риска развития ТиР, таких как женский пол, молодой возраст, тошнота и рвота во время беременности, укачивание в транспорте [2, 4, 5]. Высокоэметогенный режим химиотерапии АС входит в клинические рекомендации для адьювантной и неoadьювантной терапии рака молочной железы [21]. Отсроченная ТиР может возникнуть у 73–82% женщин с раком молочной железы, получающих режим АС, при отсутствии профилактики на основе антагониста NK1-рецепторов [22]. Представляется важной задачей сохранение на протяжении данной химиотерапии качества жизни пациенток, ведь кроме медицинской проблемы качество жизни пациенток во время химиотерапии является социальной проблемой. Большое число молодых пациенток перед началом химиотерапии опасаются, что ТиР не позволит

им ухаживать за детьми, выполнять домашнюю работу и т. п. Возможность высокоэффективной профилактики ТиР является для многих больных фактором снижения страха перед химиотерапией еще до ее начала.

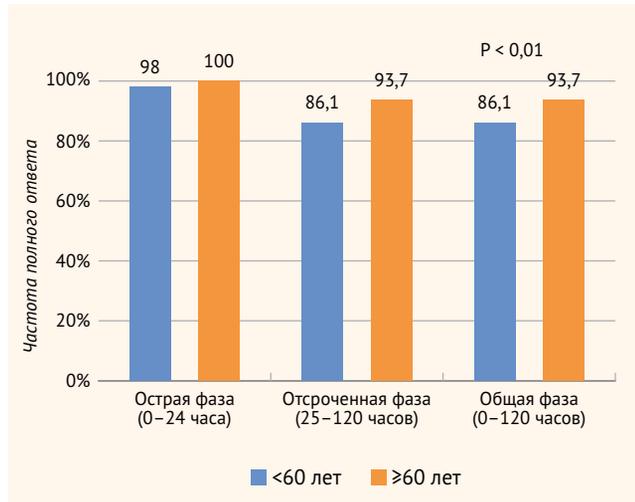
Привлекательным выглядит простой способ однократного приема нетупитанта/палоносетрона (Акинзео), что особенно важно для проведения химиотерапии в условиях дневного стационара. Более сложный график приема схем на основе апрепитанта может снижать compliance приема препарата на 2-й и 3-й дни цикла химиотерапии, а также потенциально сопряжен с организационными проблемами при работе в режиме «стационара одного дня».

Кардиотоксичность ограничивает кумулятивную дозу антрациклинов для лечения рака молочной железы и ограничивает выбор сопутствующих лекарств [23]. В то время как для антагониста 5-НТЗ I поколения характерна кардиотоксичность, влияние на проводящую систему сердца, палоносетрон не обладает кардиотоксичностью [12]. Нами не было выявлено ни одного случая брадикардии на фоне проведенного лечения, снижение фракции выброса левого желудочка сердца до 48%, выявленное у 1 пациентки после 4-го цикла химиотерапии АС, мы оценили как нежелательное явление доксорубина.

Полученные нами результаты показывают высокую эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) для профилактики ТиР. Наши результаты реальной клинической практики соответствуют результатам рандомизированных клинических исследований у пациентов с раком молочной железы [17]. В нашем наблюдательном исследовании частота полного ответа в острую фазу была выше, чем в рандомизированных клинических исследованиях, что, возможно, объясняется небольшой группой больных.

Следует отметить, что 69,5% пациентов были в возрасте < 60 лет, и, как и ожидалось, результаты профилактического назначения нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) были

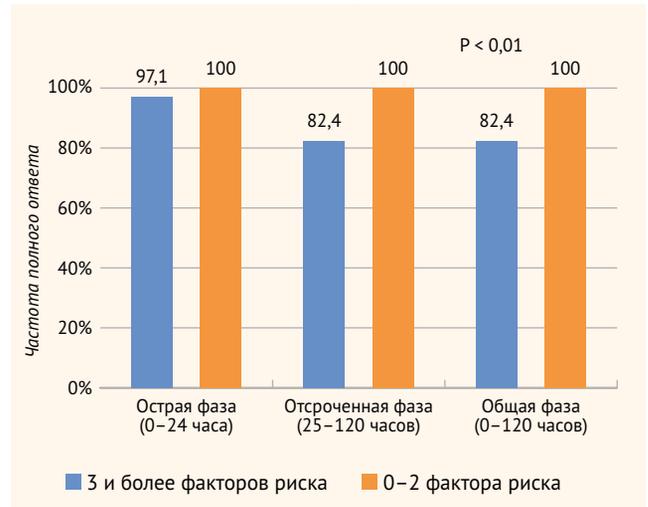
- **Рисунок 1.** Эффективность профилактики тошноты и рвоты нетупитантом/палонсетроном (Акинзео) + дексаметазоном на 1-м цикле химиотерапии АС в зависимости от возраста пациенток
- **Figure 1.** Efficacy of NV prevention using netupitant/palonsetron (Akinzeo) plus dexamethasone in the 1st cycle of AC chemotherapy based on the age of female patients



ниже в этой возрастной группе по сравнению с пациентами  $\geq 60$  лет; частота полного ответа на 1-м цикле АС в общей фазе составила 86,1% против 93,7% ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Мы отдельно проанализировали эффективность профилактики ТИР в зависимости от числа дополнительных факторов риска развития ТИР ( $>3$  факторов риска против 0–2 факторов риска): эффективность профилактического назначения нетупитанта/палонсетрона (Акинзео) была ниже в подгруппе с  $> 3$  факторами риска по сравнению с подгруппой с 0–2 факторами риска, частота полного ответа на 1-м цикле АС в общей фазе составила 82,4% против 100 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Эффективность профилактики тошноты и рвоты нетупитантом/палонсетроном (Акинзео) + дексаметазоном на 1-м цикле химиотерапии АС в зависимости от факторов риска развития ( $>3$  факторов риска против 0–2 факторов риска) тошноты и рвоты у пациенток
- **Figure 2.** Efficacy of NV prevention using netupitant/palonsetron (Akinzeo) plus dexamethasone in the 1st cycle of AC chemotherapy based on the risk factors for NV development ( $>3$  vs. 0–2 risk factors) in female patients



## ВЫВОДЫ

Комбинация «нетупитант/палонсетрон» (Акинзео) для профилактики ТИР у пациентов с раком молочной железы, получающих режим химиотерапии АС, эффективна и обладает хорошим профилем безопасности в условиях реальной клинической практики.

Поступила / Received 05.06.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025  
Принята в печать / Accepted 02.07.2025

## Список литературы / References

1. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1260–1267. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx100>.
2. Владимировна ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Тошнота и рвота. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли.* 2024;14(3s2):32–47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02>.
3. Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Romyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Nausea and vomiting. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Malignant Tumors.* 2024;14(3s2):32–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02>.
4. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, 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–v243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq194>.
5. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296>.
6. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open.* 2024;9(2):102195. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195>.
7. Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT<sub>3</sub> 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>.
8. Bošnjak SM, Gralla RJ, 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>.
9. Sandweiss AJ, Vanderah TW. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Subst Abuse Rehabil.* 2015;6:93–102. <https://doi.org/10.2147/SAR.S70350>.
10. 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>.
11. Demol P, Ruoff HJ, Wehrauch TR. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Pediatr.* 1989;148(6):489–495. <https://doi.org/10.1007/BF00441540>.
12. Stoltz R, Cyong JC, 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>.
13. Likun Z, Xiang J, Xin D, Tao ZL. 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>.
14. Gupta N, Hatoum H, Al Ustwani O, Danchaiwitt P, Wang K, Pili R. Meta-analysis of aprepitant combination regimens (ACR) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in adults. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):e20622–e20622. [https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.e20622](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e20622).

14. Navari RM, Gray SE, Kerr AC. 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>.
15. Aapro M, Caprariu Z, Chilingirov P, Chrápavá M, Curca RO, 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>.
16. Luo WT, Chang CL, Huang TW, Gautama MSN. Comparative effectiveness of netupitant-palonosetron plus dexamethasone versus aprepitant-based regimens in mitigating chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2025;30(2):oyae233. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae233>.
17. Maryam B, Shahzil M, Mukhopadhyay D, Irfan MZ, Muhammad A, Khan F, Ashraf A. A systematic review and meta-analysis on evaluating the efficacy and safety of netupitant/palonosetron compared to aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2025;43(4):823–823. [https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4\\_suppl.823](https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.823).
18. Rugo HS, 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. Тюляндин СА, Артамонова ЕВ, Жигулев АН, Жукова ЛГ, Королева ИА, Пароконная АА и др. Рак молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. *Эпокачественные опухоли.* 2024;14(3s2):32–81. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>. Tyulandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, Zhukova LG, Koroleva IA, Parokonnaya AA. Breast cancer. RUSSCO's Practical Recommendations, Part 1.2. *Malignant Tumors.* 2024;14(3s2):32–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-01>.
22. Dranitsaris G, Mazzarello S, Smith S, Vandermeer L, Bouganim N, Clemons M. Measuring the impact of guideline-based antiemetic therapy on nausea and vomiting control in breast cancer patients with multiple risk factors. *Support Care Cancer.* 2016;24(4):1563–1569. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2944-x>.
23. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63–75. <https://doi.org/10.1007/s10557-016-6711-0>.

---

#### **Вклад авторов:**

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

#### **Contribution of authors:**

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

---

#### **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](mailto:korolevaia_samara@mail.ru)

**Королева Александра Михайловна**, врач-онколог, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; [alexthelynx-uni@yandex.ru](mailto:alexthelynx-uni@yandex.ru)

#### **Information about the authors:**

**Irina A. Koroleva**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; [korolevaia\\_samara@mail.ru](mailto:korolevaia_samara@mail.ru)

**Aleksandra M. Koroleva**, Oncologist, Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; [alexthelynx-uni@yandex.ru](mailto:alexthelynx-uni@yandex.ru)