

DOI: <https://orcid.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62>

Комбинация нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию

А.Г. Кедрова^{1,2}, А.И. Бершвили²

¹Отделение онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 115682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com;
Александр Ильич Бершвили aberishvili@yandex.ru

Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, являются распространенной проблемой во время лечения рака, особенно у больных раком молочной железы, получающих химиотерапию антрациклином и циклофосфамидом (АС). Нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) представляет собой комбинацию 2 препаратов в фиксированных дозах (нетупитант, антагонист рецепторов нейрокина 1, и палонсетрон, антагонист рецепторов серотонина 3), которые воздействуют на 2 различных сигнальных пути, участвующих в индукции рвоты. Одобренный к применению для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, у взрослых, нетупитант/палонсетрон вводят перорально или путем внутривенной инфузии в виде однократной дозы перед химиотерапией. В клинических испытаниях значительная часть пациентов, получавших нетупитант/палонсетрон (в комбинации с кортикостероидом дексаметазоном) до начала химиотерапии, сообщали об отсутствии рвоты, потребности в экстренных лекарствах и значительной тошноты в течение 5 дней после химиотерапии. Как пероральные, так и внутривенные формы комбинации препаратов хорошо переносятся. Таким образом, нетупитант/палонсетрон – простая, удобная и эффективная комбинация лекарственных средств для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию, обладающую умеренным или высоким эметогенным потенциалом.

Ключевые слова: нетупитант, палонсетрон, НЕПА, Акинзео, химиотерапия, рак молочной железы, рвота, тошнота, профилактика

Для цитирования: Кедрова А.Г., Бершвили А.И. Комбинация нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклинсодержащую химиотерапию. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(3):54–62. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62

Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracyclinebased chemotherapy

A.G. Kedrova^{1,2}, A.I. Berishvili²

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of the Russian Federation; 28 Orekhovyy Bulvar, Moscow 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia

Contacts: Anna Genrikhovna Kedrova kedrova.anna@gmail.com;
Alexander Ilyich Berishvili aberishvili@yandex.ru

Chemotherapy-induced nausea and vomiting is a common problem during cancer treatment, especially in breast cancer patients with anthracycline/cyclophosphamide (AC) chemotherapy. Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) is

a fixed-dose combination of two drugs (netupitant, a neurokinin 1 receptor antagonist; and palonosetron, a serotonin 3 receptor antagonist) which target two different signalling pathways involved in the induction of vomiting. Approved for use in the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults, netupitant/palonosetron is given orally or via intravenous infusion as a single dose prior to chemotherapy. In clinical trials, high proportions of patients who received netupitant/palonosetron (used in combination with the corticosteroid dexamethasone) prior to chemotherapy reported no vomiting, no requirement for rescue medication, and no significant nausea in the 5 days post chemotherapy. Both the oral and intravenous formulations of the drug combination are well tolerated. Thus, netupitant/palonosetron is a simple, convenient and effective drug combination for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy that has a moderate to high emetogenic potential.

Keywords: netupitant, palonosetron, NEPA, Akynzeo, chemotherapy, breast cancer, vomiting, nausea, prevention

For citation: Kedrova A.G., Berishvili A.I. Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynzeo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracyclinbased chemotherapy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(3):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62

В настоящее время наметился четкий вектор ориентации на сохранение качества жизни онкологического пациента. Это стало возможным благодаря появлению в онкологии новых классов препаратов с улучшенными показателями безопасности, а именно средств для проведения таргетной, гормональной и иммунотерапии. Но нельзя сказать, что их применение лишено побочных эффектов (ПЭ) – у части пациентов оно сопровождается такими распространенными сопутствующими симптомами, как тошнота и рвота, общая слабость, диарея и т.д. Однако отказаться от химиотерапии в пользу лечения с лучшей переносимостью в ряде случаев не представляется возможным. По этой причине поддерживающая терапия остается обязательной составляющей противоопухолевых программ, причем большое внимание здесь уделяется коррекции тошноты и рвоты как наиболее неприятных и изнуряющих ПЭ противоопухолевого лечения.

К сожалению, с этими симптомами сталкиваются до 80 % пациентов при химиотерапии злокачественных новообразований. Тошнота и рвота оказывают значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и эффективность проводимого лечения. Они могут приводить к анорексии, снижению работоспособности и ежедневной активности, метаболическому дисбалансу, разрывам пищевода, дефициту макро- и микронутриентов, снижению или полному отсутствию эффекта препаратов, принимаемых перорально. Особенно это актуально у пациенток с ожирением, имеющих зачастую целый ряд сопутствующих патологий: сахарный диабет, артериальную гипертензию и т.д. В современной литературе отсутствуют отдельные данные о профилактике химиоиндуцированных тошноты и рвоты (ХИТР) именно у больных раком молочной железы (РМЖ) с ожирением, получающих эметогенную химиотерапию, поэтому мы рассмотрим эту тему в целом.

Химиотерапевтически индуцированные тошнота и рвота опосредуются взаимодействием нейромедиа-

торных путей, включая пути серотонина и вещества Р [1]. Современные рекомендации по профилактике ХИТР у пациентов, которым назначена высокоэметогенная химиотерапия (ВЭХ) или умеренно эметогенная химиотерапия (УЭХ), включают комбинированную профилактику препаратами, воздействующими на различные пути [2–5]. В настоящее время это дофамин и антагонист серотониновых рецепторов 5-НТ₂ оланзапин, антагонисты рецепторов нейрокина 1 (NK1) (например, фосапрепитант, фоснетупитант, роллапитант), антагонисты серотониновых рецепторов 5-НТ₃ (например, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, палонсетрон) и кортикостероиды (обычно дексаметазон).

Нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) представляет собой комбинацию в фиксированных дозах антагониста NK1-рецепторов нетупитанта и антагониста 5-НТ₃-рецепторов II поколения палонсетрона, обоснованную не только удобством введения 2 препаратов в фиксированной комбинации (в виде однократной дозы), но и возможным потенцированием их лечебных эффектов [6–8]. Нетупитант/палонсетрон одобрен в США и Европейском союзе к применению (в комбинации с дексаметазоном) для профилактики ХИТР у взрослых и доступен в виде пероральных и, с недавних пор, внутривенных препаратов (с фоснетупитантом, водорастворимым пролекарством нетупитанта, используемым при внутривенном введении) [6, 9].

Фармакодинамические свойства. Нетупитант, мощный и селективный антагонист рецепторов NK1, предотвращает тошноту и рвоту путем ингибирования взаимодействия между веществом Р и рецепторами NK1, тем самым нарушая передачу сигналов, вызывающих отсроченную рвоту [6, 7]. Через 6 ч после введения разовой дозы нетупитанта, составляющей 300 мг, здоровым субъектам мужского пола активность рецепторов NK1 составляла ≥90 % в нескольких областях головного мозга (включая затылочную кору, лобную

кору и полосатое тело) [9]. Мониторинг в течение 96 ч показал медленное снижение активности рецепторов.

Палоносетрон, сильнодействующий и высокоселективный антагонист 5-НТ₃-рецепторов, действует главным образом путем ингибирования передачи сигналов серотонина, который участвует в развитии острой рвоты [6, 7, 10]. Кроме того, палоносетрон проявляет активность в профилактике отсроченной рвоты [11]. Палоносетрон не только связывает 5-НТ₃-рецепторы с большей аффинностью, чем антагонисты 5-НТ₃-рецепторов I поколения ондансетрон и гранисетрон, но и, как показали исследования *in vitro*, проявляет, в отличие от ондансетрона и гранисетрона, аллостерическое связывание и положительную кооперативность при связывании с 5-НТ₃-рецепторами [10, 12]. Также имеются доказательства того, что палоносетрон, опять же в отличие от ондансетрона и гранисетрона, ингибирует перекрестные помехи между NK1- и 5-НТ₃-рецепторными путями, ответственные, как предполагается, за предотвращение отсроченной рвоты [13].

Имеются также доказательства того, что нетупитант и палоносетрон действуют синергически, с усиленным ингибированием опосредованных эффектов вещества Р на рецепторы NK1, когда присутствуют оба антагониста [14]. Механистические исследования показывают, что нетупитант и палоносетрон запускают интернализацию рецепторов NK1 и 5-НТ₃ соответственно [15, 16].

Фармакокинетические свойства. Фоснетупитант/палоносетрон — это комбинация фиксированных доз, состоящая из нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг при пероральном приеме и фоснетупитанта 235 мг, и палоносетрона 0,25 мг при внутривенном введении [6, 7]. Фоснетупитант является водорастворимым фосфорилированным пролекарством нетупитанта [17].

Потенциальные лекарственные взаимодействия. Нетупитант является умеренным ингибитором СYP3A4, и существует потенциальная возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий между препаратами, которые метаболизируются СYP3A4, и фоснетупитантом/палоносетроном [6, 7]. Из-за длительного периода полувыведения нетупитант может вызывать повышенное воздействие одновременно вводимых субстратов СYP3A4 в течение 6 дней после однократного приема фоснетупитанта/палоносетрона. Учитывая его метаболизм СYP3A4, дексаметазон, назначаемый в комбинации с фоснетупитантом/палоносетроном, следует применять в сниженных дозах. Также необходимо особо отметить, что пациенты, получающие химиотерапевтические препараты, которые метаболизируются в основном СYP3A4 (например, доцетаксел, паклитаксел, этопозид, циклофосфамид), должны находиться под пристальным наблюдением на предмет потенциальных ПЭ, вызванных повышен-

ным воздействием химиотерапевтического средства. Одновременное применение сильного индуктора СYP3A4 (например, рифампицина) может снижать воздействие и эффективность фоснетупитанта/палоносетрона [6, 7]. Аналогичным образом одновременное применение фоснетупитанта с сильным ингибитором СYP3A4 (например, кетоконазолом) может увеличить воздействие нетупитанта, входящего в комбинацию фиксированных доз.

Данные *in vitro* показали, что фоснетупитант является ингибитором переносчика Р-гликопротеина (Р-рр) [6, 7]. Однако одновременное применение нетупитанта и дигоксина (субстрата Р-рр) существенно не влияло на фармакокинетику дигоксина у здоровых лиц, и клинически значимое взаимодействие между фоснетупитантом/палоносетроном и субстратов Р-рр *in vivo* не ожидается (хотя может быть более вероятно у онкологических больных, особенно с нарушением функции почек) [6, 7].

Эффективность нетупитанта/палоносетрона в сравнении с палоносетроном была оценена М. Аарго и соавт. в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы NCT01339260 у пациентов ($n = 1455$), получавших свой первый курс химиотерапии по схеме АС [18]. В ходе исследования взрослые, не получавшие химиотерапию (~98 % женщин) и имевшие солидные опухоли (в ~97 % случаев — РМЖ), были рандомизированы для получения нетупитанта/палоносетрона в дозе 300 мг/0,5 мг или палоносетрона в дозе 0,5 мг. Примерно у 2/3 пациентов в ходе исследования режим химиотерапии состоял из доксорубина с циклофосфамидом, а оставшиеся получали эпирубицин + циклофосфамид. Первичной конечной точкой исследования был уровень полного ответа (ПО) во время отсроченной фазы 1-го курса химиотерапии.

Аналогично результатам исследования II фазы с подбором дозы у пациентов, получавших ВЭХ, пероральный нетупитант/палоносетрон превосходил палоносетрон в предотвращении ХИТР у пациентов, получавших 1-й курс химиотерапии по схеме антрациклин + циклофосфамид (АС) [18]. Показатели ПО были значительно выше у реципиентов нетупитанта/палоносетрона, чем у реципиентов палоносетрона во время острой, отсроченной и общей фаз после 1-го курса химиотерапии. По сравнению с палоносетроном комбинация нетупитант/палоносетрон ассоциировалась со значительно более высокими показателями отсутствия рвоты, значительной тошноты и полной защитой в каждой из острых, отсроченных и общих фаз, за исключением незначительной тошноты и полной защиты в острой фазе, где различия между группами были незначительными.

В дополнительном исследовании М. Аарго и соавт., в котором приняли участие 1455 пациентов,

эффективность нетупитанта/палоносетрона в профилактике ХИТР поддерживалась в течение 4 курсов химиотерапии по схеме АС, при этом показатели ПО и доля пациентов, не испытывавших значительной тошноты, были значительно выше в группе приема нетупитанта/палоносетрона, чем в группе палоносетрона в общей фазе каждого из курсов [19].

В отчете R.J. Gralla и соавт. эффективность в течение нескольких курсов наряду с профилями безопасности НЕПА была подтверждена у 413 пациентов, которым была запланирована ВЭХ [20]. Кроме того, было показано, что качество жизни улучшилось у пациентов, получавших противорвотную терапию, поддерживающую НЕПА.

В проспективном исследовании W. Yeо и соавт. основной целью была оценка эффективности и безопасности НЕПА среди китайских пациенток, страдающих РМЖ и проходивших курс химиотерапии по схеме АС [21]. Второстепенной целью было проведение сравнения эффективности и переносимости противорвотного режима НЕПА с таковыми в исторической контрольной группе, получавшей противорвотный режим на основе апрепитанта в ранее опубликованном проспективном рандомизированном исследовании [22]. Шестьдесят пациентов были включены в группу НЕПА. Показатели комплаентности этих 60 пациентов на протяжении 4 курсов химиотерапии по схеме АС составили 100 %. Средний возраст пациентов составил 56 лет, у 35 % в анамнезе была морская болезнь, у 40 % в анамнезе отмечалась рвота во время беременности, у 91,7 % была инвазивная протоковая карцинома и у 66 % – РМЖ II стадии. ПЭ II класса и выше, которые наблюдались более чем у 3 % обследованных пациентов, включали нейтропению (35 %), кашель (5 %), диспепсию (5 %), инфекции (3,3 %), мукозит полости рта (3,3 %), боль (3,3 %), ректальное кровотечение (3,3 %) и инфекцию верхних дыхательных путей (8,3 %). У 11 пациентов наблюдались серьезные ПЭ, включавшие лихорадку с нейтропенией ($n = 7$ (11,7 %)), лихорадку ($n = 2$ (3,3 %)), инфекцию верхних дыхательных путей ($n = 1$ (1,7 %)) и раневую инфекцию ($n = 1$ (1,7 %)). В отсроченной фазе значительно большая доля пациентов в группе НЕПА достигла ПО (85,7 % против 64,4 % в группе апрепитанта, $p = 0,023$), полной защиты (85,0 % против 56,1 %, $p = 0,004$), общего контроля (76,3 % против 45,5 %, $p = 0,008$), отсутствия значительной тошноты (90,4,7 % против 74,1 %, $p = 0,029$) и отсутствия тошноты (76,2 % против 47,3 %, $p = 0,008$). Это привело к значительному увеличению доли пациентов в группе НЕПА, достигших полной защиты (56,7 % против 38,7 %, $p = 0,047$), полного контроля (48,3 % против 25,8 %, $p = 0,010$) и отсутствия тошноты (53,3 % против 30,6 %, $p = 0,011$) в общей фазе. Среднее время до первой рвоты после начала химиотерапии в группе НЕПА достигнуто не было (диапазон

57,5 ч не достигнут) и составило 64,4 ч (диапазон 39,0 ч не достигнут) в группе апрепитанта (отношение рисков 0,660; 95 % доверительный интервал 0,388–1,121; $p = 0,1238$). У пациентов в группе НЕПА были значительно более низкие показатели нейтропении \geq II степени (35,0 % против 56,5 % в группе апрепитанта, $p = 0,0088$) и нейтропенической лихорадки (0 % против 8,1 %, $p = 0,0312$), но более высокая частота инфекций верхних дыхательных путей (8,3 % против 0 %, $p = 0,0263$). Существенных различий в других ПЭ обнаружено не было. Не было выявлено различий в частоте серьезных ПЭ между 2 группами (18,3 % против 11,3 %, $p = 0,2728$).

Несколько исследований были нацелены на пациентов, получающих АС или химиотерапию, подобную АС. В плацебоконтролируемом исследовании, в ходе которого пациенты были рандомизированы в 2 группы: с апрепитантом и без него, показано, что апрепитант более эффективен как при первом, так и при многократных курсах химиотерапии, подобной АС, со значительно более высокими показателями ПО, отсрочкой времени до появления первой рвоты и улучшением качества жизни [23, 24]. Однако следует отметить, что, несмотря на эти положительные результаты, фактическая доля пациентов, не достигших ПО во время многократного цикла обследования, составила 65 %, в то время как почти 40 % все еще страдали от значительной тошноты [23, 24]. При применении одних и тех же противорвотных схем в однородной группе китайских пациенток, страдающих РМЖ и проходящих химиотерапию по схеме АС, исследование W. Yeо и соавт. показало, что, хотя качество жизни при оценке по рвоте было значительно лучше в группе пациенток, принимавших апрепитант, не было никакой разницы между апрепитантом и неапрепитантом по другим конечным точкам исследования [22]. В частности, несмотря на применение апрепитанта, только у 47 % исследуемой популяции наблюдался ПО, у 39 % пациенток была полная защита, у 26 % – полный контроль, в то время как у 45 % наблюдалась рвота и у 69 % – тошнота, что свидетельствует о том, что, несмотря на апрепитант, контроль ХИТР оставался неоптимальным.

Текущий отчет W. Yeо и соавт. состоял из 2 групп пациентов, которые были привлечены к участию в 2 отдельных проспективных исследованиях [21]. Ограничение состояло в том, что в каждом исследовании участвовало относительно небольшое число пациентов, и в качестве исторического контроля использовались результаты более раннего исследования. Тем не менее нынешний отчет подкрепляется тем фактом, что как в исследовании НЕПА, так и в историческом исследовании участвовала однородная популяция пациентов, а именно страдающие РМЖ пациентки китайской национальности, у которых была ранняя стадия заболевания,

и все они получали химиотерапию по схеме АС. Несмотря на то, что использовались те же классы противорвотных препаратов, режим, основанный на НЕПА, привел к высоким показателям ПО, полной защите, полному контролю и отсутствию значительной тошноты во время 1-го курса химиотерапии по схеме АС. Как следствие, влияние ХИТР на повседневную жизнь было значительно меньшим в группе НЕПА.

Эти данные об эффективности НЕПА в достижении контроля над ХИТР перекликаются с выводами G. Badalamenti и соавт. [25]. С другой стороны, в отличие от знакового исследования М. Аарго и соавт., в настоящем сообщении контрольные показатели ХИТР в отсроченной фазе были более высокими, чем в острой фазе, среди пациентов, получавших НЕПА [18]. О подобном наблюдении сообщалось и в других исследованиях [22, 25]. Авторы предположили, что это может быть результатом синергетического эффекта 2 эффективных противорвотных средств, при этом НЕПА характеризуется относительно более длительным периодом полувыведения, а дексаметазон вводят в течение длительного периода, составляющего 3 дня, с момента начала химиотерапии. Примечательно, что, хотя улучшение результатов в группе НЕПА можно было бы объяснить более высокой эффективностью НЕПА, другим фактором, способствующим этому, могло быть включение различных противорвотных средств на 2–3-й день после химиотерапии по схеме АС с апрепитантом в группе апрепитанта и дексаметазоном в группе НЕПА. Первоначальные исследования на пациентах, получавших АС, сочетали НЕПА с дексаметазоном в 1-й день химиотерапии [18, 22, 24], и такая практика была рекомендована Европейским обществом медицинской онкологии и Американским обществом клинической онкологии [26, 27]. С другой стороны, руководство Национальной комплексной сети по борьбе с раком расценило химиотерапию по схеме АС как ВЭХ и, как следствие, рекомендовало использовать дексаметазон в течение более длительного периода [28]. Основываясь на настоящем исследовании с НЕПА, авторы склонны поддержать продолжение приема дексаметазона в попытке добиться лучшего контроля ХИТР в отсроченную и общую фазы.

В исследовании J. Schilling и соавт. НЕПА-профилактика была оценена в общей сложности у 1197 пациентов с различными демографическими характеристиками и особенностями заболевания в условиях обычной клинической практики [29]. Большинство пациентов были женщинами (99 %), средний возраст которых составил 52,5 года (66 % пациентов были моложе 60 лет). Оценка качества жизни (первичная конечная точка) показала, что ХИТР в целом хорошо контролировались на 1-м курсе химиотерапии. У большинства пациентов (84 %) рвота отсутствовала, в то время как 53 % сообщили о нулевом уровне тошноты;

у 64 % пациентов не отмечалось влияния на ежедневном уровне из-за сочетания тошноты и рвоты. В целом показатели качества жизни сохранялись и на последующих курсах химиотерапии, демонстрируя небольшое, но последовательное улучшение. Эти результаты почти полностью отражают предыдущий отчет авторов о пациентах, получавших различные схемы ВЭХ, включая пациентов, получавших химиотерапию по схеме АС, представленных в этом субанализе (86 %), пациентов, получавших химиотерапию на основе цисплатина (13 %) и АС при других солидных опухолях (1 %) [30]. Полученные результаты позволили предположить, что влияние НЕПА на показатели качества жизни может быть распространено на различные схемы ВЭХ. Примечательно, что реальные ежедневные результаты согласуются с предыдущими наблюдениями в рандомизированных контролируемых исследованиях у больных РМЖ, не получавших химиотерапию [30, 31]. Аналогичным образом противорвотная эффективность НЕПА с точки зрения частоты ПО, отсутствия рвоты и необходимости в экстренных лекарствах была высокой и сопоставимой с той, о которой сообщалось для населения в целом [30]. Эти результаты также согласуются с предыдущими отчетами о рандомизированных клинических испытаниях III фазы у больных РМЖ, получавших химиотерапию по схеме АС [18, 30]. Противорвотная эффективность при незначительной тошноте была ниже по сравнению с таковой, отмеченной в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно в острой фазе. Эта разница может частично объясняться включением в исследование пациентов, не получавших ранее химиотерапию, которые имеют более высокую вероятность дополнительных сопутствующих заболеваний и исключены из контролируемых исследований. Тем не менее показатели незначительной тошноты и полного ее отсутствия в этом анализе были несколько ниже по сравнению с общей популяцией, получавшей ВЭХ/УЭХ [30]. Это подчеркивает высокие профилактические потребности и особую проблему контроля тошноты у больных РМЖ, получающих химиотерапию по схеме АС. Противорвотный эффект НЕПА распространяется на пациентов, которые подвергаются более высокому риску развития ХИТР и, как правило, исключаются из клинических испытаний, включая пациентов с ожидаемой тошнотой (8 %) и лиц, нечувствительных к химиотерапии, которые, возможно, ранее испытывали ХИТР, что может объяснять небольшие различия, наблюдаемые между рандомизированными контролируемыми исследованиями и настоящим исследованием. Следует отметить, что 66 % пациентов были моложе 60 лет, и, как и ожидалось, как качество жизни, так и эффективность лечения были ниже в этой возрастной группе по сравнению с пациентами старше 60 лет.

В ретроспективном исследовании, включавшем 1247 первичных пациенток, получавших при лечении РМЖ химиотерапию по схеме АС, профилактика апрепитантом—палоносетроном—дексаметазоном не привела к развитию ХИТР у 61 % пациенток [17]. Хотя прямое сравнение эффективности между исследованиями провести невозможно, анализ J. Schilling и соавт. показал общий показатель ПО, равный 81 %, у пациентов, не получавших ранее химиотерапию [29]. Более сложный график администрирования схемы лечения на основе апрепитанта, которая требует домашнего введения апрепитанта на 2-й и 3-й дни после химиотерапии и дексаметазона на 2–4-й дни, может быть более труден для реализации в реальном мире, чем лечение на основе НЕПА [32]. В настоящем анализе противорвотная эффективность НЕПА была оценена в основном как очень хорошая как врачами, так и пациентами в ходе 3 проанализированных курсов химиотерапии. Вопреки предыдущим сообщениям наше исследование показало хорошую корреляцию между восприятием пациентов и врачей [33]. НЕПА хорошо переносится в реальных условиях пациентами с различными сопутствующими заболеваниями, многим из которых требовалось сопутствующее медикаментозное лечение, и его профиль безопасности соответствовал показателям ключевых исследований [18, 31].

Потенциальная кардиотоксичность ограничивает кумулятивную дозу антрациклинов для лечения РМЖ и выбор сопутствующих препаратов [34]. В то время как сердечная токсичность свойственна классу антагонистов 5-НТ₃-рецепторов I поколения, палоносетрон, антагонист 5-НТ₃-рецепторов II поколения, включенный в НЕПА, не связан с кардиотоксическими эффектами [35]. Соответственно, частота клинически значимых кардиотоксических явлений в этом анализе была низкой (0,7 %).

Авторы пришли к заключению, что профилактика с помощью НЕПА у больных РМЖ, получающих химиотерапию по схеме АС, обладает благоприятным воздействием на качество жизни и эффективна при хорошем профиле безопасности в реальных условиях, что позволяет использовать НЕПА в этой популяции в повседневной клинической практике.

Исследование II фазы, проведенное R. Caputo и соавт., было разработано для оценки того, сохранится ли противорвотная эффективность НЕПА с однократной дозой дексаметазона, наблюдавшаяся в 1-м цикле химиотерапии, в течение последующих курсов химиотерапии по схеме АС у больных РМЖ ранних стадий [36]. Кроме того, в этом исследовании описана взаимосвязь между противорвотной эффективностью в течение всего периода исследования (5 дней после введения химиотерапии) и контролем симптомов в течение очень позднего периода (с 6-го по 21-й день цикла) в сложных условиях ХИТР. В ходе исследования

были отобраны женщины, страдающие ранним РМЖ и получавшие химиотерапию по схеме АС. Важно подчеркнуть, что большинство пациенток (55 %), обследованных в этом исследовании, были моложе 50 лет, у 32 % в анамнезе была морская болезнь, а у 38 % пациенток в анамнезе была утренняя тошнота, связанная с беременностью. Известно, что все эти факторы связаны с более высоким риском развития ХИТР [23]. Данное проспективное исследование показало важность достижения ПО в течение всего периода химиотерапии для контроля явлений ХИТР в течение очень позднего периода (с 6-го по 21-й день) в каждом курсе химиотерапии по схеме АС. В предварительном анализе у 94 % пациенток с ПО на 1-м курсе не было случаев ХИТР и в очень позднем периоде, с несколько меньшей частотой на более поздних курсах химиотерапии. В подгруппе пациенток без ПО значительно меньшее число пациенток не страдали от ХИТР в течение очень позднего периода на всех курсах химиотерапии. Эти результаты свидетельствуют о том, что ПО в течение 5-дневного периода наибольшего риска ХИТР играет важную роль в профилактике ХИТР в очень поздний период каждого курса химиотерапии. Таким образом, популяцию исследованных пациенток можно отнести к группе особенно высокого риска развития ХИТР. Профилактика с помощью НЕПА с однократной дозой дексаметазона привела к ПО у 71 % пациенток в течение всего периода исследования на 1-м курсе химиотерапии и поддерживалась до 4-го курса. Хорошо известно, что развитие ХИТР на первом же курсе химиотерапии является сильным предиктором ХИТР на последующих курсах [37]. В свете этого обнадеживает тот факт, что доля пациенток, у которых наблюдался ПО на 1-м курсе и которые его сохраняли до 4-го курса, составила 53 %.

Интересно, что в рандомизированном ключевом исследовании с участием пациентов, получавших химиотерапию по схеме АС и тройной режим, состоящий из ондансетрона, дексаметазона и 3-дневного приема апрепитанта, привел к ПО 51 % в течение всего периода исследования в течение 1-го курса, в то время как у 35 % пациентов эффект сохранялся в течение 2–4 курсов химиотерапии [27]. Важно подчеркнуть, что эффективность НЕПА с однократной дозой дексаметазона, наблюдаемая в этом исследовании, в целом соответствовала эффективности, наблюдаемой в недавно опубликованном ключевом исследовании, оценивающим эффективность одного и того же противорвотного режима в течение нескольких курсов химиотерапии по схеме АС в относительно однородной популяции пациентов [19]. Однако показатели исключения из исследования, которые могут негативно повлиять на интерпретацию результатов в многоцикловых исследованиях, в исследовании J. Herrstedt и соавт. были относительно высокими, варьируя от 12 до 24 %

на 2–4-м курсах [27]. В исследовании R. Caputo и соавт. 98 % пациентов завершили запланированные 4 курса химиотерапии по схеме АС, и очень низкая частота исключения из исследования подтверждает клиническую значимость результатов исследования [36].

Совсем недавно, в регистрационном исследовании, в котором оценивалась безопасность внутривенного НЕПА по сравнению с пероральным (оба в комбинации с однократной дозой дексаметазона) у больных РМЖ, получавших химиотерапию по схеме АС, доля пациентов, получавших пероральный НЕПА ($n = 202$), с общим ПО, составила 77–87 % в течение 1–4-го курсов [17]. Однако лишь около 50 % пациентов завершили все 4 курса химиотерапии в этом исследовании.

Несмотря на появление противорвотных средств с новыми механизмами действия, таких как антагонисты рецепторов NK1, контроль тошноты все еще остается неудовлетворенной клинической потребностью [19]. Поскольку в настоящее исследование была включена популяция пациентов с очень высоким риском развития ХИТР, показатели отсутствия значительной тошноты на протяжении всего лечения можно считать обнадеживающими. Интересно отметить, что в исследовании K. Kubota и соавт. было продемонстрировано, что палонсетрон в сочетании с дексаметазоном превосходит антагонисты 5-НТ₃-рецепторов I поколения в сочетании с дексаметазоном в отношении контроля тошноты при применении химиотерапии по схеме АС [38].

Дополнительным преимуществом противорвотной профилактики с помощью НЕПА является предоставление возможности преодолеть ограничения, препятствующие соблюдению рекомендаций по приему препаратов в клинической практике. Совсем недавно проведенный наблюдательный перспективный многофакторный регрессионный анализ предикторов ХИТР в очень поздний период показал, что профилактика тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией по схеме АС, является субоптимальной в итальянской клинической практике, при этом профилактика апрепитантом в течение отсроченного периода назначалась менее чем половине из 246 больных РМЖ [39]. Этот вывод согласуется с данными предыдущего европейского наблюдательного исследования, в котором оценивалось использование соответствующей рекомендациям профилактики у пациентов, получающих эметогенные режимы химиотерапии [19].

И последнее, но не менее важное: однодневная профилактика с помощью НЕПА может помочь преодолеть несоблюдение режима приема лекарств, включая отсроченные противорвотные средства, что является распространенной проблемой среди больных РМЖ, особенно молодых, и может оказывать кумулятивное влияние на возникновение и тяжесть ХИТР [33]. В свете этого применение НЕПА могло бы улучшить соблюдение рекомендаций по приему таблеток

пациентами, которые опасаются, что само проглатывание вызовет у них тошноту и рвоту.

Среди пациентов с ПО прогностическая ценность хорошо известных факторов риска развития ХИТР была изучена в ходе многофакторного анализа для каждого курса химиотерапии по схеме АС. Единственным независимым фактором, негативно повлиявшим на контроль очень поздних ХИТР, была тошнота перед химиотерапией, с эффектом, наблюдаемым после 3-го курса. Тошнота перед химиотерапией является известным фактором риска развития ХИТР, и ряд факторов могут повышать у пациентов риск развития тошноты перед химиотерапией, включая возраст, наличие ХИТР при предыдущем курсе химиотерапии, ухудшение и женский пол. Недавно крупное проспективное наблюдательное исследование показало, что тошнота перед химиотерапией является предиктором ПО в остром, отсроченном и общем периодах наряду с соблюдением соответствующих рекомендаций по профилактике, более молодым возрастом и неполным ответом на ХИТР на предыдущем курсе лечения [37]. Следует отметить, что 21 % пациентов, участвовавших в исследовании R. Caputo и соавт., сообщили о тошноте на 1 балл или выше непосредственно перед началом 1-го курса химиотерапии [36].

Эффективность в реальных условиях. Доказательства эффективности перорального нетупитанта/палонсетрона в профилактике ХИТР в реальных условиях получены в результате проспективного неинвазивного исследования, проведенного M. Karthaus и соавт. в Германии и включавшего 2429 взрослых пациентов, получавших ВЭХ или УЭХ в течение 3 курсов [30]. Основной целью исследования была оценка качества жизни, измеренного с помощью опросника Functional Living Index-Emesis (FLIE). Среди пациентов, включенных в полный анализ ($n = 2173$), 85 % составляли женщины, РМЖ (66 %) был наиболее распространенным типом рака, примерно 2/3 пациентов получали ВЭХ (преимущественно АС) и примерно 1/3 – УЭХ (преимущественно карбоплатин). В группах ВЭХ и УЭХ 84–88 и 82–87 % пациентов сообщили об отсутствии влияния на повседневную жизнь рвоты на курсах 1–3, при этом частота тошноты составляла 54–58 и 59–66 % соответственно. В целом высокие показатели ПО также наблюдались на протяжении курсов 1–3 (89,2–90,9; 86,9–87,1 и 82,5–83,6 % в острую, отсроченную и общую фазу соответственно).

Переносимость НЕПА. На основании имеющихся данных фоснетупитант/палонсетрон переносится хорошо, при этом безопасность и переносимость препаратов для приема внутрь и внутривенного введения одинаковы [18, 31]. Комбинация фиксированных доз (вводимая с сопутствующим применением дексаметазона) была оценена в контролируемых клинических испытаниях у пациентов, получавших ВЭХ или УЭХ

(включая схемы химиотерапии на основе АС и без АС), и применялась в течение 1 или нескольких циклов. Кроме того, еще одно неинвазивное исследование показало, что профиль безопасности и переносимости перорального нетупитанта/палоносетрона в реальных условиях соответствовал показателям, наблюдавшимся в клинических испытаниях [30].

В клинических испытаниях ПЭ, связанные с лечением, были зарегистрированы у ~6–15 % реципиентов фоснетупитанта/палоносетрона, что было аналогично частоте, наблюдаемой в группах пациентов, получавших палоносетрон без нетупитанта или схемы на основе апрепитанта [18, 20]. В объединенном анализе, включавшем пациентов, получавших пероральный нетупитант/палоносетрон, наиболее частыми жалобами (частота ≥ 1 %) были головная боль (3,6 %), запор (3,0 %) и усталость (1,2 %) [7].

В ходе 2 испытаний III фазы, посвященных изучению безопасности внутривенного введения фоснетупитанта/палоносетрона, побочные реакции в месте инфузии были зарегистрированы у 2 % реципиентов фоснетупитанта/палоносетрона [17, 25].

Во всех ключевых клинических испытаниях фоснетупитанта/палоносетрона серьезные осложнения были нечастыми (частота < 1 %) [18, 20]. Кроме того, не наблюдалось увеличения частоты, тяжести или общего спектра осложнений, связанных с лечением, когда фоснетупитант/палоносетрон применялся в течение нескольких (до 4 и более) курсов химиотерапии.

Хотя были высказаны некоторые опасения по поводу потенциальных проблем с безопасностью сердца,

связанных с приемом антагонистов 5-HT₃-рецепторов, никаких существенных проблем с сердечной безопасностью при применении фоснетупитанта/палоносетрона не выявлено [19, 21]. Однако следует отметить, что пациенты с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе или предрасположенностью к нарушениям сердечной проводимости были исключены из клинических испытаний.

В рандомизированном плацебо- и положительно (моксифлоксацин) контролируемом исследовании интервала QT у 197 пациентов показано, что нетупитант/палоносетрон не оказывал существенного влияния на индивидуально скорректированный интервал QT, частоту сердечных сокращений, интервал PR, интервал QRS или морфологию сердца даже в супратерапевтических дозах (600 мг; не используется в клинике) [40]. Сообщалось о развитии серотонинового синдрома (включая случаи со смертельным исходом) в связи с применением антагонистов 5-HT₃-рецепторов, главным образом при одновременном применении серотонинергических препаратов [6, 7]. Наконец, сообщалось о реакциях гиперчувствительности (включая очень редкие случаи анафилаксии) у пациентов, получавших палоносетрон [6, 7].

В заключение следует отметить, что профилактика ХИТР у больных РМЖ, получавших химиотерапию по схеме АС, с помощью НЕПА оказала выраженный эффект на качество жизни пациентов и продемонстрировала безопасность применения в описанных выше исследованиях, что позволило рекомендовать препарат к внедрению в ежедневную клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care* 2017; 23(14 Suppl):S259–65.
2. Botteman M., Nickel K., Corman S. et al. Cost-effectiveness of a fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA) relative to aprepitant plus granisetron (APR+GRAN) for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a trial-based analysis. *Support Care Cancer* 2020;28(2):857–66. DOI: 10.1007/s00520-019-04824-y
3. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E. et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782–97.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Antiemesis. Version 1.2021. 2020.
5. Roila F., Warr D., Hesketh P.J. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25(1):289–94.
6. US FDA. Akynzeo® (netupitant and palonosetron capsules; fosnetupitant and palonosetron for injection; fosnetupitant and palonosetron injection): US prescribing information. 2020.
7. European Medicines Agency. Akynzeo: summary of product characteristics. 2021.
8. Keating G.M. Netupitant/palonosetron: a review in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2015;75(18):2131–41. DOI: 10.1007/s40265-015-0512-9
9. European Medicines Agency. Akynzeo: EPAR – public assessment report. 2015.
10. Wong E.H., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1995;114(4):851–9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13282.x
11. Yang L.P., Scott L.J. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009;69(16):2257–78.
12. Rojas C., Stathis M., Thomas A.G. et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT₃ receptor. *Anesth Analg* 2008;107(2):469–78. DOI: 10.1213/ane.0b013e318172fa74
13. Rojas C., Li Y., Zhang J. 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):362–8.
14. Stathis M., Pietra C., Rojas C. et al. Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *Eur J Pharmacol* 2012;689(1–3):25–30.
15. Thomas A.G., Stathis M., Rojas C. et al. Netupitant and palonosetron trigger NK1 receptor internalization in NG108-15 cells. *Exp Brain Res* 2014;232(8):2637–44.

16. Rojas C., Thomas A.G., Alt J. et al. Palonosetron triggers 5-HT3 receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol* 2010;626(2–3):193–9.
17. Schwartzberg L., Roeland E., Andric Z. et al. Phase III safety study of intravenous NEPA: a novel fixed antiemetic combination of fosnetupitant and palonosetron in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2018;29(7):1535–40.
18. Aapro M., Rugo H., Rossi G. 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):1328–33.
19. Aapro M., Karthaus M., Schwartzberg L. et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer* 2017;25(4):1127–35.
20. Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A. 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):1333–9.
21. Yeo W., Lau T., Kwok C. et al. NEPA efficacy and tolerability during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy with cyclophosphamide and doxorubicin. *BMJ Support Palliat Care* 2022;12:e264–e270.
22. Yeo W., Mo F.K.F., Suen J.J.S. et al. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:529–35. DOI: 10.1007/s10549-008-9957-9
23. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822–30.
24. Herrstedt J., Muss H.B., Warr D.G. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:104:1548–55.
25. Badalamenti G., Incorvaia L., Messina C. et al. One shot NEPA plus dexamethasone to prevent multiple-day chemotherapy in sarcoma patients. *Support Care Cancer* 2019;27:3593–7. DOI: 10.1007/s00520-019-4645-3
26. Hesketh P.J., Bohlke K., Lyman G.H. et al. Antiemetics: American Society of clinical oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34:381–6.
27. Herrstedt J., Roila F., Warr D. et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25:277–88.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 1, 2019.
29. Schilling J., Kurbacher Ch., Hanusch C. 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;17:130–6. DOI: 10.1159/000514891
30. Karthaus M., Oskay-Özcelik G., Wülfing P. et al. Realworld evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol* 2020;16(14):939–53. DOI: 10.2217/fon-2020-0187
31. Schwartzberg L., Navari R., Clark-Snow R. et al. Phase IIIb safety and efficacy of intravenous NEPA for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with breast cancer receiving initial and repeat cycles of anthracycline and cyclophosphamide (AC) chemotherapy. *Oncologist* 2020;25(3):e589–97.
32. Emend (aprepitant) capsules, for oral use; Emend (aprepitant) for oral suspension: prescribing information. Whitehouse Station: Merck Sharp & Dohme Corp., 2019.
33. Vidall C., Fernández-Ortega P., Cortinovis D. et al. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey. *Support Care Cancer* 2015;23(11):3297–305. DOI: 10.1007/s00520-015-2750-5
34. McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(1):63–75.
35. Aapro M., Zhang L., Yennu S. et al. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting with netupitant/palonosetron, the first fixed combination antiemetic: current and future perspective. *Future Oncol* 2019;15(10):1067–84. DOI: 10.2217/fon-2018-0872
36. Caputo R., Cazzaniga M., Sbrana A. 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;20:232–41. DOI: 10.2217/fon-2018-0872
37. Molassiotis A., Aapro M., Dicato M. et al. Evaluation of risk factors predicting chemotherapy-related nausea and vomiting: results from a European prospective observational study. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:839–48.
38. Kubota K., Saito M., Aogi K. et al. Control of nausea with palonosetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in patients receiving cisplatin or anthracycline plus cyclophosphamide-based regimens. *Support Care Cancer* 2016;24:4025–33. DOI: 10.1007/s00520-016-3203-5
39. De Laurentiis M., Bonfadini C., Lorusso V. 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):4021–9. DOI: 10.1007/s00520-018-4259-1
40. Spinelli T., Moresino C., Baumann S. et al. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus* 2014;3(389):1–11. DOI: 10.1186/2193-1801-3-389

Вклад авторов

А.Г. Кедрова, А.И. Бершвили: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova, A.I. Berishvili: reviewing of publications of the article's theme, data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Кедрова / A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.09.2023. **Принята к публикации:** 23.09.2023.

Article submitted: 05.09.2023. **Accepted for publication:** 23.09.2023.