

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



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

А.Г. Кедрова<sup>1,2</sup>, А.И. Беришвили<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение 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;

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

**Контакты:** Анна Генриховна Кедрова [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com);  
Александр Ильич Беришвили [aberishvili@yandex.ru](mailto: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/палоносетрон (НЕПА; Акинзео®) представляет собой комбинацию 2 препаратов в фиксированных дозах (нетупитант, антагонист рецепторов нейрокина 1, и палоносетрон, 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/палоносетрон вводят перорально или путем внутривенной инфузии в виде однократной дозы перед химиотерапией. В клинических испытаниях значительная часть пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон (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/палоносетрон – 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, палоносетрон, НЕПА, Акинзео, химиотерапия, рак молочной железы, рвота, тошнота, профилактика

**Для цитирования:** Кедрова А.Г., Беришвили А.И. Комбинация нетупитант/палоносетрон (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<sup>1,2</sup>, A.I. Berishvili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department 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;

<sup>2</sup>Department 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](mailto:kedrova.anna@gmail.com);  
Alexander Ilyich Berishvili [aberishvili@yandex.ru](mailto: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. *Opuholi 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, действующими на различные пути [2–5]. В настоящее время это дофамин и антагонист серотониновых рецепторов 5-НТ<sub>2</sub> оланзапин, антагонисты рецепторов нейрокина 1 (NK1) (например, фосапрепитант, фоснетупитант, роллапитант), антагонисты серотониновых рецепторов 5-НТ<sub>3</sub> (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-НТ<sub>3</sub>-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-НТ<sub>3</sub>-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-НТ<sub>3</sub>-рецепторы с большей аффинностью, чем антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-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-НТ<sub>3</sub>-рецепторами [10, 12]. Также имеются доказательства того, что палоносетрон, опять же в отличие от ондансетрона и гранисетрона, ингибирует перекрестные помехи между NK1- и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторными путями, ответственные, как предполагается, за предотвращение отсроченной рвоты [13].

Имеются также доказательства того, что нетуипитант и палоносетрон действуют синергически, с усиленным ингибированием опосредованных эффектов вещества Р на рецепторы NK1, когда присутствуют оба антагониста [14]. Механистические исследования показывают, что нетуипитант и палоносетрон запускают интернализацию рецепторов NK1 и 5-НТ<sub>3</sub> соответственно [15, 16].

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

**Потенциальные лекарственные взаимодействия.** Нетуипитант является умеренным ингибитором CYP3A4, и существует потенциальная возможность клинически значимых лекарственных взаимодействий между препаратами, которые метаболизируются CYP3A4, и фоснетуипитантом/палоносетроном [6, 7]. Из-за длительного периода полувыведения нетуипитант может вызывать повышенное воздействие одновременно вводимых субстратов CYP3A4 в течение 6 дней после однократного приема фоснетуипитанта/палоносетрона. Учитывая его метаболизм CYP3A4, дексаметазон, назначаемый в комбинации с фоснетуипитантом/палоносетроном, следует применять в сниженных дозах. Также необходимо особо отметить, что пациенты, получающие химиотерапевтические препараты, которые метаболизируются в основном CYP3A4 (например, доцетаксел, паклитаксел, этопозид, циклофосфамид), должны находиться под пристальным наблюдением на предмет потенциальных ПЭ, вызванных повышен-

ным воздействием химиотерапевтического средства. Одновременное применение сильного индуктора CYP3A4 (например, рифампицина) может снижать воздействие и эффективность фоснетуипитанта/палоносетрона [6, 7]. Аналогичным образом одновременное применение фоснетуипитанта с сильным ингибитором CYP3A4 (например, кетоконазолом) может увеличить воздействие нетуипитанта, входящего в комбинацию фиксированных доз.

Данные *in vitro* показали, что фоснетуипитант является ингибитором переносчика Р-гликопротеина (Р-рр) [6, 7]. Однако одновременное применение нетуипитанта и дигоксина (субстрата Р-рр) существенно не влияло на фармакокинетику дигоксина у здоровых лиц, и клинически значимое взаимодействие между фоснетуипитантом/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 нетуипитанта/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 нетуипитанта/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 нетуипитант/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 нетуипитанта/палоносетрона, чем у реципиентов палоносетрона во время острой, отсроченной и общей фаз после 1-го курса химиотерапии. По сравнению с палоносетроном комбинация нетуипитант/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 контролировалась 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-НТ<sub>3</sub>-рецепторов I поколения, палоносетрон, антагонист 5-НТ<sub>3</sub>-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-НТ<sub>3</sub>-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 обсервационного 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, укачивание и женский пол. Недавно крупное проспективное обсервационное 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  $\geq 1$  %) 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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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

- Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care* 2017; 23(14 Suppl):S259–65.
- 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
- Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E. et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782–97.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Antiemesis. Version 1.2021. 2020.
- 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.
- US FDA. Akynzeo® (netupitant and palonosetron capsules; fosnetupitant and palonosetron for injection; fosnetupitant and palonosetron injection): US prescribing information. 2020.
- European Medicines Agency. Akynzeo: summary of product characteristics. 2021.
- 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
- European Medicines Agency. Akynzeo: EPAR – public assessment report. 2015.
- Wong E.H., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT<sub>3</sub> receptors, *in vitro*. *Br J Pharmacol* 1995;114(4):851–9. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13282.x
- Yang L.P., Scott L.J. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009;69(16):2257–78.
- Rojas C., Stathis M., Thomas A.G. et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Anesth Analg* 2008;107(2):469–78. DOI: 10.1213/ane.0b013e318172fa74
- Rojas C., Li Y., Zhang J. et al. The antiemetic 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist palonosetron inhibits substance P-mediated responses *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;335(2):362–8.
- 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.
- 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;104:1548–55.
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. Беришвили: 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.