

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-27-35>

Адекватное противорвотное лечение пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию

М.Б. Пак^{1,2}, П.А. Зейналова^{2,3}, А.М. Мудунов^{2,3}, С.В. Берелавичус¹, Ф.У. Танкиева¹, И.А. Дугужева⁴

¹Многопрофильный медицинский центр Банка России; Россия, 117593 Москва, Севастопольский пр-кт, 66;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Максим Бокманович Пак mbpak@yandex.ru

Несмотря на широкое применение иммунотерапии и таргетной терапии при злокачественных новообразованиях, в реальной клинической практике роль химиотерапии, используемой как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, все еще остается значимой. Цитостатики вызывают большой спектр нежелательных явлений, часто служащих причиной редукции доз, нарушения цикличности или вовсе отмены лечения. К самым частым побочным эффектам химиотерапии относятся тошнота и рвота, которые влияют не только на качество жизни, но и на результаты лечения. Необходимо решать эту проблему, чтобы пациенты оставались приверженными к лечению. Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, делятся на 5 типов. Основные медикаментозные средства для их профилактики и лечения включают антагонисты рецепторов 5-гидрокситриптана 3 (5-HT₃), нейрокинина 1 (NK1) и кортикостероиды. Одновременное применение препаратов из групп блокаторов NK1- и 5-HT₃-рецепторов 2-го поколения (например, нетупитант + палонсетрон в комбинации с глюкокортикостероидами) дает возможность достичь максимального антиэметогенного эффекта, даже при самых высокоэметогенных схемах противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: антагонист 5-HT₃-рецепторов, антагонист рецепторов нейрокинина 1, антиэметик, тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, эметогенная химиотерапия, высокоэметогенная химиотерапия, умеренно эметогенная химиотерапия, нетупитант, палонсетрон, Акинзео®

Для цитирования: Пак М.Б., Зейналова П.А., Мудунов А.М. и др. Адекватное противорвотное лечение пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Опухоли головы и шеи 2024;14(2):27–35.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-27-35>

Adequate antiemetic treatment in patients receiving antitumor drug therapy

M.B. Pak^{1, 2}, P.A. Zeynalova^{2, 3}, A.M. Mudunov^{2, 3}, S.V. Berelavichus¹, F.U. Tankieva¹, I.A. Duguzheva⁴

¹Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia; 66 Sevastopolskiy Prospekt, Moscow 117593, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

Contacts: Maksim Bokmanovich Pak mbpak@yandex.ru

Despite the widespread use of immuno-oncological and targeted therapy in the treatment of malignant tumors, in real clinical practice the role of chemotherapy is still significant, used both in mono regimen and in combination with other antitumor drugs. Cytostatics cause a wide range of adverse events, which are often the cause of dose reduction, cyclical

disorders, or even discontinuation of therapy. One of the most common symptoms is chemotherapy-induced nausea and vomiting which affect not only the quality of life, but also the results of treatment. It is important to address these issues from prevention and treatment perspectives so that patients remain committed to their treatment regimens. Since nausea and vomiting induced by chemotherapy are classified into 5 different types, the main medications for prevention and treatment include 5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) and neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists and corticosteroids. Simultaneous use of drugs from the groups of second-generation NK1 receptor blockers and 5-HT₃ receptor blockers, for example: netupitant + palonosetron in combination with corticosteroids, makes it possible to achieve maximum antiemetic effect, even with the most emetogenic antitumor treatment regimens.

Keywords: 5-HT₃ receptor antagonist, NK1 receptor antagonist, antiemetic, chemotherapy-induced nausea and vomiting, emetogenic chemotherapy, highly emetogenic chemotherapy, moderately emetogenic chemotherapy, netupitant, palonosetron, Akinzeo®

For citation: Pak M.B., Zeynalova P.A., Mudunov A.M. et al. Adequate antiemetic treatment in patients receiving antitumor drug therapy. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2024;14(2):27–35. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2024-14-2-27-35>

Введение

Несмотря на широкое применение иммунотерапии и таргетной терапии при злокачественных новообразованиях, в реальной клинической практике роль химиотерапии (ХТ), используемой как в монорежиме, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, все еще остается значимой. Цитостатики вызывают большой спектр нежелательных явлений (НЯ), часто являющихся причиной редукции доз, нарушения цикличности или вовсе отмены лечения. К самым частым побочным эффектам ХТ относятся тошнота и рвота, которые влияют не только на качество жизни, но и на результаты терапии. Необходимо решать эту проблему, чтобы пациенты оставались приверженными к лечению.

Тошнота и рвота, вызванные ХТ (ТРВХ), делятся на 5 типов:

- острые — возникают в течение 24 ч после ХТ;
- отсроченные — развиваются между 24 ч и 5 днями после лечения;
- прорывные — возникают, несмотря на профилактическое лечение;
- условно-рефлекторные — вызываются вкусом, запахом, воспоминаниями, видениями или беспокойством, связанными с ХТ;
- рефрактерные — возникают во время последующих циклов ХТ, когда противорвотные средства не помогли в предыдущих циклах.

Механизм развития тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

В патофизиологии ТРВХ задействованы пути как периферической, так и центральной нервной системы, а также различные механизмы развития острого и отсроченного вариантов данных НЯ. При острых ТРВХ свободные радикалы, вырабатываемые токсичными химиотерапевтическими агентами, стимулируют энтерохромаффинные клетки в желудочно-кишечном тракте, вызывая высвобождение серотонина. Впоследствии серотонин связывается с афферентными нерва-

ми блуждающего нерва кишечника через рецепторы 5-гидрокситриптана 3 (5-HT₃), которые запускают рвотный рефлекс через ядро блуждающего нерва, одиночный тракт и триггерную зону хеморецепторов в центральной нервной системе. Передача сигналов рецепторами 5-HT₃ также может играть значимую роль в развитии отсроченного варианта ТРВХ, но в меньшей степени, чем при остром. Вещество Р считается основным нейромедиатором, участвующим в возникновении отсроченных тошноты и рвоты. Химиопрепараты приводят к высвобождению этого вещества из нейронов центральной и периферической нервной системы, которое затем связывается с рецепторами нейрокинина 1 (NK1), главным образом, в одиночный тракт, и вызывают рвоту. Как при остром, так и при отсроченном варианте ТРВХ координация тошноты и рвоты происходит в рвотном центре в продолговатом мозге (рис. 1) [1, 2].

Условно-рефлекторный вариант обычно рассматривается как условная реакция на предшествующий эпизод тошноты и рвоты. Сенсорный стимул (например, зрение, звук, обоняние), присутствующий во время эпизода тошноты и рвоты, заставляет пациента ассоциировать его с данными НЯ. Последующее воздействие раздражителя вызывает условную реакцию. Классическим примером является пациент, у которого возникает тошнота просто по прибытии в отделение химиотерапии. Профилактика острого и отсроченного вариантов ТРВХ — наилучший подход к предупреждению условно-рефлекторных тошноты и рвоты [2].

Перед началом ХТ важно оценить ее потенциальную эметогенность. Цитостатические препараты классифицируются в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO/NCCN (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, Международная ассоциация поддерживающей терапии при раке/European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии/National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть США) [3].

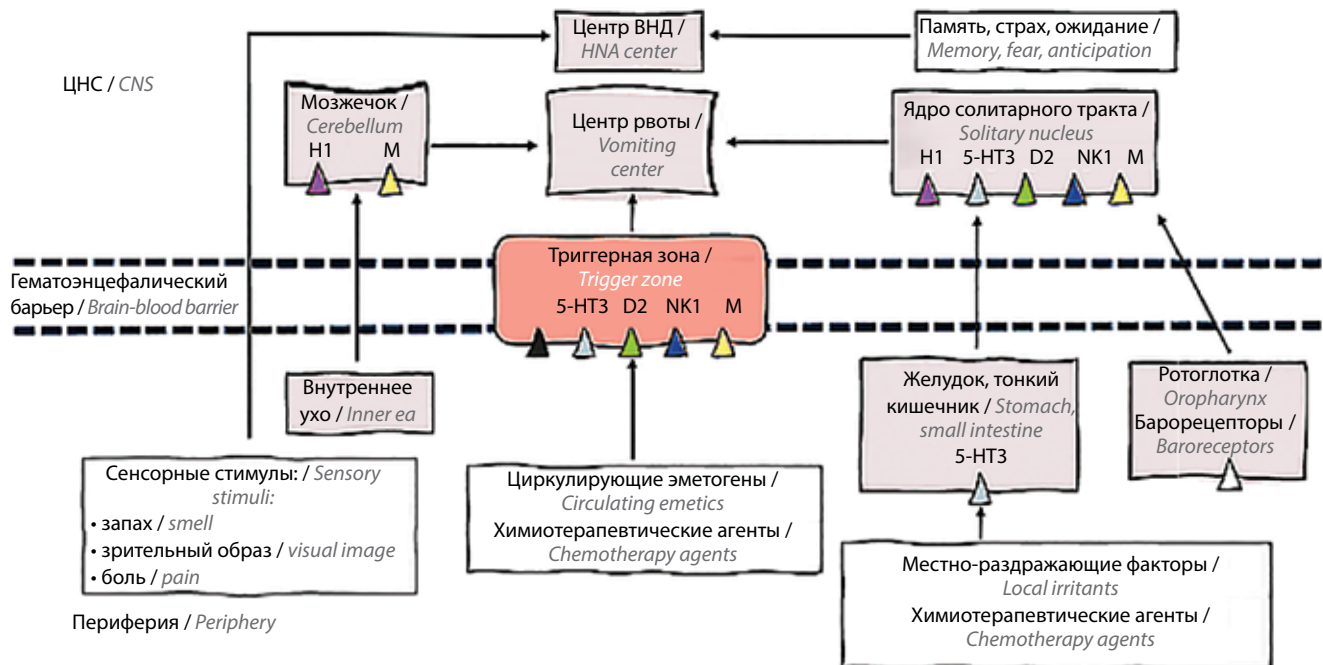


Рис. 1. Механизм развития тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией. ЦНС – центральная нервная система; H1 – гистаминовый рецептор; M – холинорецептор; ВНД – высшая нервная деятельность; 5-HT3 – 5-гидрокситриптан; 3NK1 – нейрокинин 1

Fig. 1. Mechanism of chemotherapy-induced nausea and vomiting. CNS – central nervous system; H1 – histamine receptor; M – cholinoreceptor; HNA – higher nervous activity; 5-HT3 – 5-hydroxytryptamine; 3NK1 – neurokinin-1

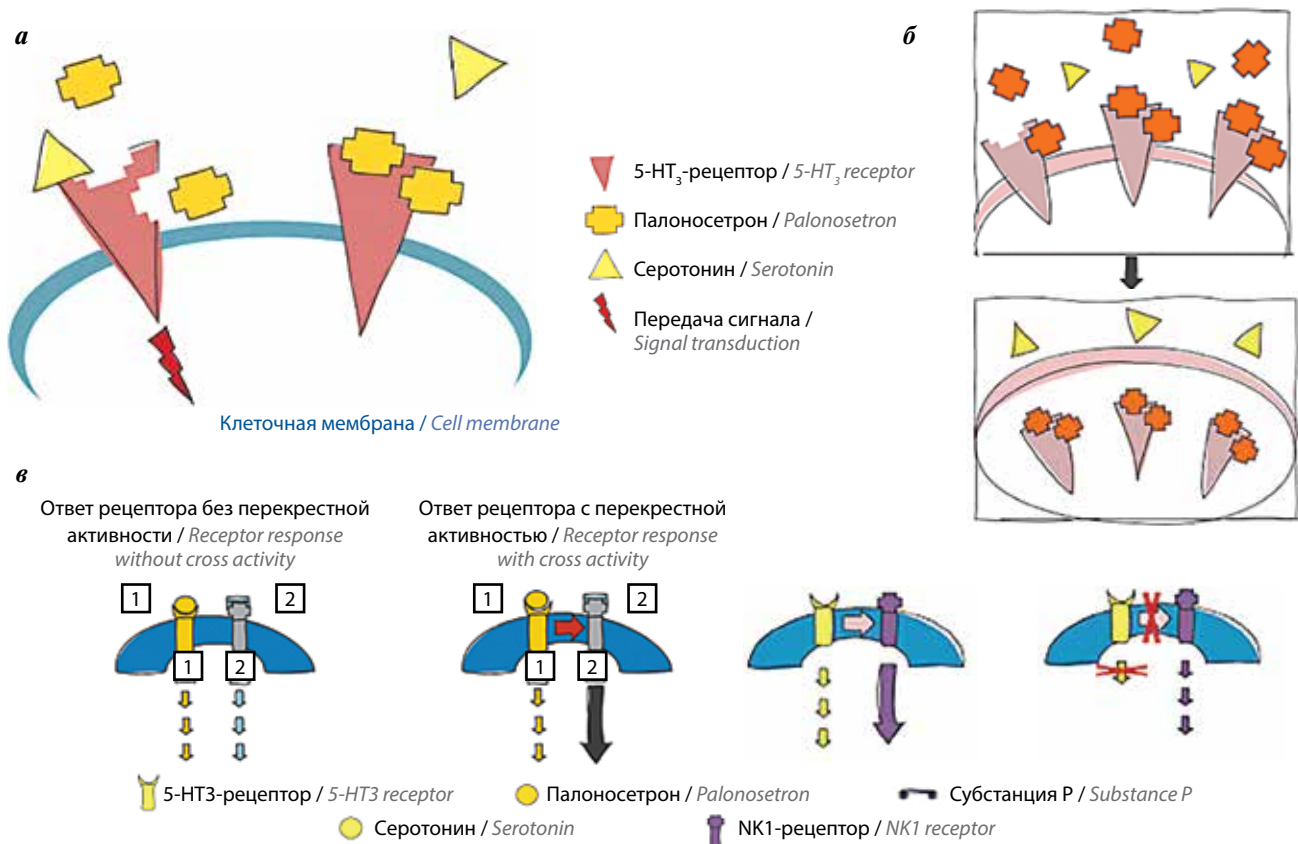


Рис. 2. Фармакологические свойства палонсетрона: а – аллостерическое связывание и положительная кооперативность [9]; б – интернализация рецепторов [11]; в – перекрестное ингибирование: 1 – серотонин, 2 – субстанция P [12]. 5-HT3 – 5-гидрокситриптан; NK1 – нейрокинин 1

Fig. 2. Pharmacological characteristics of palonosetron: а – allosteric binding and positive cooperativity [9]; б – receptor internalization [11]; в – cross inhibition: 1 – serotonin, 2 – substance P [12]. 5-HT3 – 5-hydroxytryptamine type 3; NK1 – neurokinin-1

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т. е. устанавливают эметогенность разовой дозы. В основе эметогенной классификации таблетированных препаратов лежит учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ХТ определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом [2, 3].

Современные подходы к лечению и профилактике тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Поскольку тошнота и рвота, индуцированные ХТ, делятся на 5 различных типов, основные медикаментозные средства для профилактики и лечения включают антагонисты рецепторов 5-НТЗ, NK1 и глюкокортикостероиды (ГКС). Также используют, но в меньшей степени, антагонисты дофамина, бензодиазепины, оланзапин и каннабиноиды (запрещены для использования в России) [2].

Классификация антиэметиков:

- антагонисты рецепторов 5-НТЗ (палонсетрон, гранисетрон, ондансетрон);
- ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон);
- антагонисты рецепторов NK1 (нетупитант, апрепитант);
- антагонисты D2-рецепторов (метоклопрамид) [4–8].

В настоящее время выделяют антагонисты рецепторов 5-НТЗ 1-го и 2-го поколений. К препаратам 1-го поколения относятся доласетрон, гранисетрон, ондансетрон и трописетрон. Они имеют схожую эффективность, идентичный профиль токсичности и некоторые различия в аффинности и периоде полувыведения (от 4 до 10 ч). Эти препараты обладают низкой токсичностью [9, 10].

Единственным препаратом 2-го поколения является палонсетрон. Он аллостерически связывает 5-НТЗ-рецепторы, что приводит к их структурным изменениям, а также вызывает интернализацию рецепторов. Такой механизм действия служит фармакологической основой новых свойств 5-НТЗ-антагонистов 2-го поколения. В отличие от препаратов 1-го поколения палонсетрон характеризуется более высоким сродством к рецепторам и гораздо большим периодом полувыведения (около 40 ч). По данным исследований, это лекарственное средство также перекрестно блокирует передачу сигнала с NK1-рецепторов (эффект cross-talk), тем самым обеспечивая большую эффективность профилактики ТРВХ как острого, так отсроченного вариантов.

Палонсетрон обладает уникальным фармакологическим профилем по сравнению другими антагонистами рецепторов 5-НТЗ. К свойствам этого препарата относятся:

- аллостерическое связывание и положительная кооперативность;
- интернализация рецепторов (длительное ингибирование функции 5-НТЗ-рецепторов);
- ингибирование перекрестной реактивности рецепторов 5-НТЗ/NK1 (рис. 2).

Нетупитант — мощный селективный антагонист рецепторов NK1 — предотвращает тошноту и рвоту путем ингибирования взаимодействия между веществом Р и рецепторами NK1, тем самым нарушая передачу сигналов, которая была связана с отсроченной рвотой. Через 6 ч после введения однократной дозы этого препарата (300 мг) у здоровых испытуемых мужского пола активность рецепторов NK1 составила $\geq 90\%$ в нескольких областях головного мозга (включая затылочную кору, лобную кору и полосатое тело). Результаты мониторинга в течение 96 ч показали медленное снижение активности рецепторов [13].

В качестве примера одновременного применения препаратов групп блокаторов NK1- и 5-НТЗ-рецепторов можно привести препарат Акинзео® (нетупитант + палонсетрон) (рис. 3).

Результаты клинических исследований

Результаты клинического исследования II фазы (NETU 07–07) продемонстрировали высокую эффективность комбинации нетупитант + палонсетрон в дозе 300 мг по сравнению с дозами 100 и 200 мг и статистически более высокую эффективность по сравнению с палонсетроном при остром варианте ТРВХ (рис. 4). Также наблюдалась большая частота полного ответа во время отсроченного варианта ТРВХ во всех группах пациентов, получавших нетупитант + палонсетрон в дозе 300 мг по сравнению с палонсетроном ($p \leq 0,05$ — на основании логистического регрессионного анализа по сравнению с палонсетроном) (рис. 5). Частота НЯ, связанных с терапией, была низкой. Ни одно из развившихся осложнений не привело к прекращению лечения препаратами нетупитант + палонсетрон (табл. 1).

Таким образом, препарат Акинзео® (нетупитант + палонсетрон) продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с палонсетроном по всем вторичным конечным точкам эффективности (отсутствие рвоты и выраженной тошноты как в остром и отсроченном вариантах, так и в целом) [14]. Акинзео® (нетупитант + палонсетрон) в дозе 300 мг был выбран для последующего изучения в ходе клинических исследований III фазы.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании III фазы (NETU 08–18), в которое вошли 1455 пациентов, получавших 1-й курс ХТ



Таблица 1. Нежелательные явления, возникшие на фоне лечения исследуемыми препаратами, n (%)

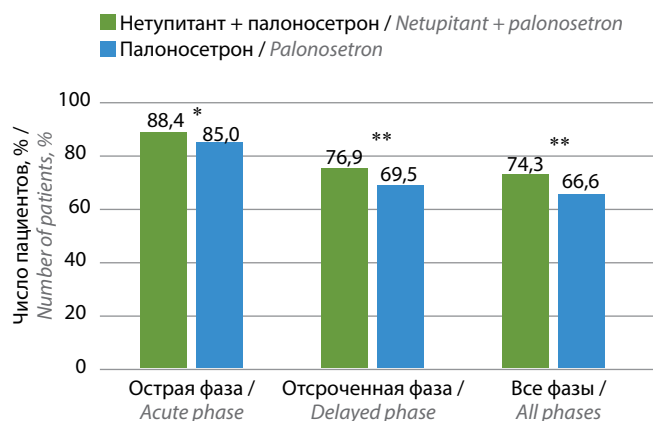
Table 1. Adverse events during treatment with the studied drugs, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Палоносетрон (n = 136) Palonosetron (n = 136)	Нетупитант + палоносетрон в дозе 100 мг (n = 135) Netupitant + palonosetron dose 100 mg (n = 135)	Нетупитант + палоносетрон в дозе 200 мг (n = 138) Netupitant + palonosetron dose 200 mg (n = 138)	Нетупитант + палоносетрон в дозе 300 мг (n = 136) Netupitant + palonosetron dose 200 mg (n = 136)	Апрепитант + ондансетрон (n = 134) Aprepitant + ondansetron (n = 134)
Все нежелательные явления All adverse events	67 (49,3)	55 (40,7)	71 (51,4)	68 (50,0)	71 (53,0)
Нежелательные явления, связанные с проводимой терапией Adverse events associated with the therapy	17 (12,5)	18 (13,3)	24 (17,4)	21 (15,4)	26 (19,4)
Тяжелые нежелательные явления, связан- ные с проводимой терапией Severy adverse events associated with the therapy	2 (1,5)	0	3 (2,2)	0	4 (3,0)
Серьезные нежелательные явления, возникшие вследствие проводимой терапии Serious adverse events developed due to the therapy	0	0	1 (0,7)	0	0
Нежелательные явления, возникшие вследствие проводимой терапии, привед- шие к ее прекращению Adverse events developed due to the therapy causing therapy cancellation	0	0	1 (0,7)	0	0
Летальный исход Death	0	1 (0,7)	0	0	0

частота полного ответа во время отсроченной фазы 1-го цикла ХТ.

Аналогично результатам исследования II фазы, в котором осуществляли подбор дозы для пациентов, получавших ХТ, эффективность перорального нетупитанта + палоносетрона превосходила таковую у палоносетрона в предотвращении ТРВХ у пациентов, получавших 1-й курс ХТ антрациклином + циклофосфамидом [15]. Частота полных ответов у пациентов, получавших нетупитант + палоносетрон, была значительно выше, чем у пациентов группы палоносетрона в острой, отсроченной и общей фазах после 1-го цикла ХТ ($p = 0,047$; $p = 0,001$) (рис. 6). По сравнению с палоносетроном комбинация нетупитант + палоносетрон была связана со значительно более высокими показателями отсутствия возникновения рвоты ($p = 0,025$; $p = 0,004$; $p < 0,001$), значительной тошноты ($p = 0,747$; $p = 0,014$; $p = 0,020$) и полного отсутствия рвоты в каждой из фаз обострения ($p = 0,528$; $p = 0,005$; $p = 0,020$), отсроченной и общей. В фазе обострения различия между группами по показателям отсутствия сильной тошноты и полного отсутствия рвоты были незначительными (рис. 7–9).

Самыми частыми НЯ в обеих группах были головная боль и запор. Головная боль как симптом встречалась

Рис. 6. Частота полного ответа. * $p = 0,047$; ** $p = 0,001$ Fig. 6. Complete response rate. * $p = 0,047$; ** $p = 0,001$

несколько чаще в группе нетупитант + палоносетрон по сравнению с группой палоносетрона: в 24 (3,3 %) и 22 (3 %) случаях соответственно. Частота запора в обеих группах была одинаковой и составила 2,1 % (табл. 2).

Таким образом, при применении нетупитанта + палоносетрона наблюдалась более высокая частота полного ответа во время всех фаз после проведения ХТ.

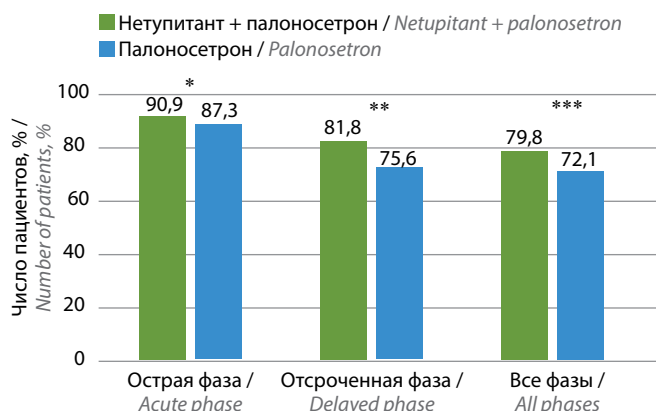


Рис. 7. Частота отсутствия рвоты. * $p = 0,025$; ** $p = 0,004$; *** $p < 0,001$
Fig. 7. Rate of absence of vomiting. * $p = 0.025$; ** $p = 0.004$; *** $p < 0.001$

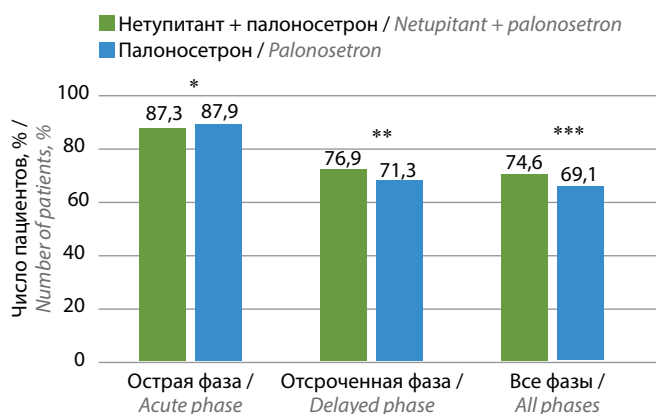


Рис. 8. Частота отсутствия выраженной тошноты (оценка по визуальной аналоговой шкале >25 баллов). * $p = 0,747$; ** $p = 0,014$; *** $p = 0,020$
Fig. 8. Rate of absence of marked nausea (visual analog scale score >25 points). * $p = 0.747$; ** $p = 0.014$; *** $p = 0.020$

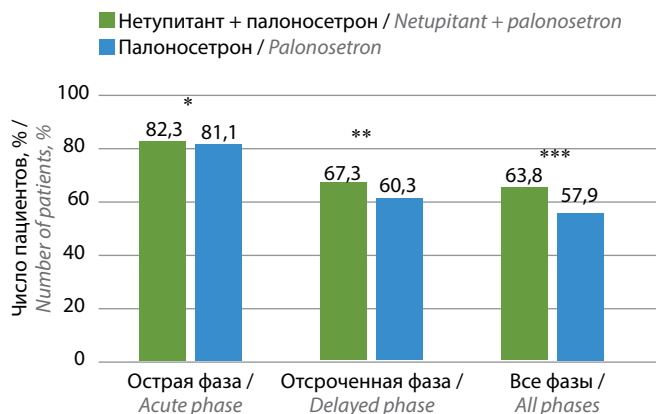


Рис. 9. Полное отсутствие рвоты (полный ответ, отсутствие выраженной тошноты). * $p = 0,528$; ** $p = 0,005$; *** $p < 0,020$
Fig. 9. No vomiting at all (complete response, absence of marked nausea). * $p = 0.528$; ** $p = 0.005$; *** $p < 0.020$

В ходе отсроченной фазы эффективность нетупитанта + палонсетрона была выше по всем конечным точкам. Частота НЯ, связанных с проводимой терапией,

оказалась низкой. Ни одно из развившихся НЯ не привело к прекращению терапии нетупитантом + палонсетроном. Не зарегистрировано серьезных НЯ и летальных исходов [15].

Таблица 2. Частые нежелательные явления, связанные с проводимой терапией, n (%)

Table 2. Frequent adverse events associated with the therapy, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Нетупитант + палонсетрон (n = 725) Netupitant + palonosetron (n = 725)	Палонсетрон (n = 725) Palonosetron (n = 725)
Головная боль Headache	24 (3,3)	22 (3,0)
Запор Constipation	15 (2,1)	15 (2,1)

В другом многоцентровом рандомизированном открытом проспективном исследовании (NCT03831633), проведенном с ноября 2018 г. по октябрь 2019 г. в параллельных группах, сравнивалась эффективность комбинаций апрепитант + ондансетрон + ГКС и Акинзео® + ГКС. В нем приняли участие 30 клинических центров Франции (табл. 3) [16].

Установлена не меньшая эффективность комбинации нетупитант + палонсетрон при приеме внутрь по сравнению с терапией апрепитантом в полной выборке для анализа во всех фазах. Что касается первичной конечной точки (полный ответ) на протяжении всех фаз, то частота полного ответа на лечение в группе нетупитанта + палонсетрона при приеме внутрь составила 65,2 %, в группе апрепитанта – 53,8 % (отношение рисков 9,7 %; 95 % доверительный интервал –1,6...21,0). При оценке вторичных конечных точек (полный ответ) частота ответа также была выше в группе нетупитанта + палонсетрона при приеме внутрь во время острой (74,5 % против 68,1 %) и отсроченной (90,4 % против 85,9 %) фаз (рис. 10).

Заключение

Преимущества использования в клинической практике комбинированного блокатора нетупитант + палонсетрон (Акинзео®):

- высокая эффективность при умеренно эметогенной/высокоэметогенной ХТ;
- благоприятный профиль безопасности;
- удобство применения (однократный прием, 2 препарата в 1).
- длительность эффекта;
- возможность снижения дозы ГКС.

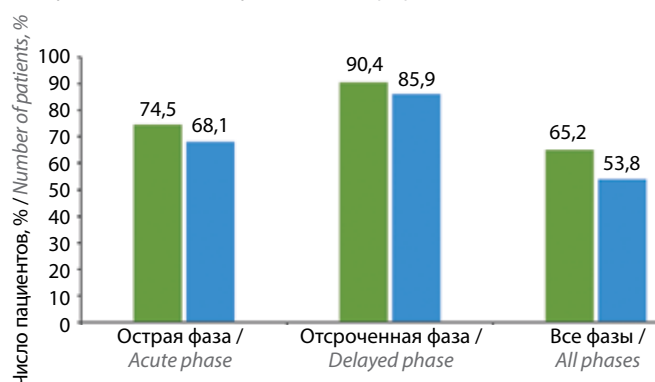
Профилактика тошноты и рвоты у пациентов, получающих эметогенную противоопухолевую терапию, играет большую роль не только с точки зрения нивелирования данных НЯ, но и для обеспечения

Таблица 3. Дизайн клинического исследования (NCT03831633)

Table 3. Clinical trial design (NCT03831633)

Препарат Drug	Способ применения Administration regimen	Доза Dose			
		День 1 Day 1	День 2 Day 2	День 3 Day 3	День 4 Day 4
Нетупитант + палоносетрон + дексаметазон Netupitant + palonosetron + dexamethasone					
Нетупитант + палоносет- рон внутрь Netupitant + palonosetron <i>per os</i>	Одна капсула внутрь приблизительно за 1 ч до химиотерапии One capsule <i>per os</i> approximately 1 hour before chemotherapy	1 капсула 1 capsule	—	—	—
Дексаметазон Dexamethasone	Ежедневное применение Daily administration	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg
Апрепитант + ондансетрон + дексаметазон Aprepitant + ondansetron + dexamethasone					
Апрепитант Aprepitant	Одна доза внутрь приблизительно за 1 ч до химиотера- пии и 1 раз в день на 2-й и 3-й дни One dose <i>per os</i> approximately 1 hour before chemotherapy and once a day on days 2 and 3	125 мг 125 mg	80 мг 80 mg	80 мг 80 mg	—
Ондансетрон Ondansetron	Внутривенное введение вместе с апрепитантом перед химиотерапией в 1-й день Intravenous administration with aprepitant prior to chemotherapy on day 1	8 мг 8 mg	—	—	—
Дексаметазон Dexamethasone	Ежедневное применение Daily administration	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg	8 мг 8 mg

■ Нетупитант + палоносетрон внутри (n = 187) / Netupitant + palonosetron *per os* (n = 187)
■ Апрепитант + ондансетрон (n = 186) / Aprepitant + ondansetron (n = 186)



Показатель / Parameter	Острая фаза (0–24 ч) / Acute phase (0–24 hours)	Отсроченная фаза (>24–120 ч) / Delayed phase (>24–120 hours)	Все фазы (0–120 ч) / All phases (0–120 hours)
Отношение рисков: нетупитант + палоносетрон и апрепитант / Hazard ratio: netupitant + palonosetron and aprepitant	5,4 %	2,6 %	9,7 %
95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	–5,5...16,3	–3,4...8,6	–1,6...21,0

Рис. 10. Частота полного ответа на лечение в общей популяции

Fig. 10. Complete response rate in the total population

должного уровня приверженности пациента к лечению (комплаенса).

Таким образом, Акинзео® является высокоэффективным и максимально безопасным препаратом. На основании анализа проведенных исследований можно сделать вывод, что Акинзео® превосходит 5НТЗ-антагонисты 1-го поколения в профилактике острого и, что особенно важно, отсроченного вариантов ТРВХ.

В настоящее время согласно современным практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2023 г. рекомендовано использование антагониста рецепторов 5-НТЗ и NK1 (например, Акинзео®) для профилактики и лечения тошноты и рвоты у онкологических пациентов при проведении высокоэметогенной ХТ. Что касается 5НТЗ-антагонистов, таких как палоносетрон, рекомендовано их использование не только при высокоэметогенной ХТ, но и при умеренно эметогенной ХТ. Немаловажным является то, что у пациентов с синдромом врожденного удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов 1-го поколения 5-НТЗ-антагонистов. Палоносетрон как препарат 2-го поколения не оказывает влияния на параметры электрокардиографии (интервал QT). Он имеет в 30 раз более сильное сродство к 5НТЗ-рецепторам, чем препараты 1-го поколения, и длительный период полувыведения [3].

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Brunton L., Hilal-Dandan R., Knollman B. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education, 2018.
2. Adel N. Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies. *Am J Manag Care* 2017;23(14 Suppl): S259–65.
3. RUSSCO. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. 2023. RUSSCO. Practice guidelines for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. 2023. (In Russ.).
4. Hesketh P.J. New treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2004;12(8):550–4. DOI: 10.1007/s00520-004-0651-0
5. Janelins M.C., Tejani M.A., Kamen C. et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14(6):757–66. DOI: 10.1517/14656566.2013.776541
6. Hesketh P.J. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001;9(5):350–4. DOI: 10.1007/s005200000199
7. Rizzi A., Campi B., Camarda V. et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization of the novel NK1 receptor selective antagonist Netupitant. *Peptides* 2012;37(1):86–97. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.06.010
8. Frame D.G. Best practice management of CINV in oncology patients: I. Physiology and treatment of CINV. Multiple neurotransmitters and receptors and the need for combination therapeutic approaches. *J Support Oncol* 2010;8(2 Suppl 1):5–9.
9. Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2012;684(1–3):1–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.01.046
10. Wöng E.H.F., 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. Rojas C., Thomas A.G., Alt J. et al. Palonosetron triggers 5-HT(3) receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol* 2010;626(2–3):193–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.10.002
12. 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. DOI: 10.1124/jpet.110.166181
13. Shirley M. Netupitant/palonosetron: a review in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2021;81(11):1331–42. DOI: 10.1007/s40265-021-01558-2
14. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
15. 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
16. Zelek L., Navari R., Aapro M., Scotté F. Single-dose NEPA *versus* an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer Med* 2023;12:15769–76. DOI: 10.1002/cam4.6121

Вклад авторов

М.Б. Пак: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование, формулировка выводов;

П.А. Зейналова, А.М. Мудунов, С.В. Берелавичус: обзор публикаций по теме статьи, редактирование, анализ полученных данных;

Ф.У. Танкиева: написание текста статьи, редактирование, анализ полученных данных, формулировка выводов;

И.А. Дугужева: обзор публикаций по теме статьи, редактирование.

Authors' contributions

M.B. Pak: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing, editing, formulation of conclusions;

P.A. Zeynalova, A.M. Mudunov, S.V. Berelavichus: reviewing of publications of the article's theme, editing, analysis of the obtained data;

F.U. Tankieva: article writing, editing, analysis of the obtained data, formulation of conclusions;

I.A. Duguzheva: reviewing of publications of the article's theme, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Б. Пак / M.B. Pak: <https://orcid.org/0000-0003-4546-0011>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

С.В. Берелавичус / S.V. Berelavichus: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Ф.У. Танкиева / F.U. Tankieva: <https://orcid.org/0009-0000-5735-8538>

И.А. Дугужева / I.A. Duguzheva: <https://orcid.org/0009-0006-2038-1631>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 10.05.2024. **Принята к публикации:** 10.06.2024. **Опубликована онлайн:** 00.00.0000.

Article submitted: 10.05.2024. **Accepted for publication:** 10.06.2024. **Published online:** 00.00.0000.