

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-71-77

ПРОФИЛАКТИКА ИНДУЦИРОВАННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НЕТУПИТАНТ/ПАЛОНОСЕТРОН (АКИНЗЕО)

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹

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

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

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Поддерживающая терапия является необходимым компонентом успешного противоопухолевого лечения пациентов как с солидными новообразованиями, так и со злокачественными заболеваниями крови. Соблюдение алгоритма применения антиэметических препаратов, направленных на профилактику индуцированных гастроинтестинальных осложнений (тошноты и рвоты), позволяет улучшить качество жизни пациентов и их приверженность лечению. Появление комбинированного противорвотного средства (нетупитанта/палоносетрона), оказывающего одновременное влияние на 2 основных механизма возникновения тошноты и рвоты и удобного в применении, позволило значительно улучшить контроль над этими осложнениями у больных с солидными опухолями, а также у пациентов со злокачественными заболеваниями крови.

В статье представлен обзор данных литературы по эффективности нетупитанта/палоносетрона и приведен собственный опыт использования данного антиэметика в профилактике индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты.

Ключевые слова: индуцированная острая и отсроченная тошнота и рвота, антиэметическая терапия, нетупитант/палоносетрон

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л., Аббасбейли Ф.М. Профилактика индуцированной тошноты и рвоты у пациентов со злокачественными заболеваниями крови. Собственный опыт применения лекарственного препарата нетупитант/палоносетрон (Акинзео). MD-Онко 2022;2(4):71–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-71-77

PREVENTION OF INDUCED NAUSEA AND VOMITING IN PATIENTS WITH MALIGNANT BLOOD DISORDERS. EXPERIENCE OF USING NETUPITANT/PALONOSETRON (AKYNZEO)

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹

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

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

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Supporting therapy is a necessary component of successful antitumor treatment in patients with both solid tumors and malignant blood disorders. Adherence to administration protocol for antiemetic drugs aimed at prevention of induced gastrointestinal complications (nausea and vomiting), allows to improve patients' quality of life and treatment compliance. Development of a combination antiemetic drug (netupitant/palonosetron) simultaneously affecting 2 main mechanisms of nausea and vomiting as well as its easy administration allowed to significantly improve control of these complications in patients with solid tumors and patients with malignant blood disorders.

We present a literature review on the effectiveness of netupitant/palonosetron and describe our own experience of using this antiemetic drug for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Keywords: induced acute and delayed nausea and vomiting, antiemetic therapy, netupitant/palonosetron

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L., Abbasbeyli F.M. Prevention of induced nausea and vomiting in patients with malignant blood disorders. Experience of using netupitant/palonosetron (Akynzeo). MD-Onco 2022;2(4):71–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-4-71-77

ВВЕДЕНИЕ

Поддерживающая терапия в настоящее время является необходимым компонентом успешного противоопухолевого лечения пациентов как с солидными новообразованиями, так и со злокачественными заболеваниями крови. К одному из основных аспектов поддерживающей терапии относится применение лекарственных препаратов, действие которых направлено на профилактику развития острой (возникающей в течение 24 ч от начала химиотерапии), а также отсроченной (появляющейся в течение 2–5 сут) тошноты и рвоты.

Выбор правильного алгоритма использования противорвотных препаратов и их комбинаций, обусловленного степенью эметогенности противоопухолевого агента, режимом и продолжительностью курса химиотерапии, а также оценкой индивидуальных факторов риска, позволяет не только улучшить качество жизни, но и обеспечивает приверженность лечению онкологических пациентов [1].

Большинство проведенных к настоящему времени исследований посвящено профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты, развивающихся у пациентов, получающих терапию солидных опухолей.

Небольшое количество публикаций по алгоритму применения антиэметиков у больных со злокачественными заболеваниями крови обуславливает несомненный интерес к каждому наблюдению.

В настоящее время в клинической практике используется 4-уровневая классификация эметогенности противоопухолевых препаратов, вводимых в монорежиме. Выделяют высоко-, умеренно, низко- и минимально-эметогенные агенты [2, 3].

Применение различных комбинаций противоопухолевых лекарственных препаратов может вызвать затруднения в правильной оценке риска развития тошноты и рвоты. Согласно практическим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению злокачественных опухолей эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется действием препарата, обладающего наибольшим эметогенным потенциалом (для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики). При использовании комбинации, состоящей из умеренно эметогенных противоопухолевых агентов, может наблюдаться повышение эметогенности режима в целом [4].

Так, режим AC, применяемый в терапии пациентов со злокачественными опухолями молочной железы и включающий адриамицин и циклофосфан,

характеризуется высокоэметогенным потенциалом. Мнения исследователей о том, обладают ли эти противоопухолевые агенты в комбинации с другими препаратами такой же высокоэметогенной активностью при использовании у больных с опухолевыми заболеваниями крови, разнятся [5].

Большинство программ противоопухолевой лекарственной терапии пациентов с гемобластозами включают не менее 3 цитостатических агентов, а продолжительность 1 курса составляет более 2 дней. Это создает дополнительные трудности в оценке эметогенного потенциала и соблюдении правильного алгоритма профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты, поскольку больные подвержены большому риску возникновения этих осложнений.

Выбор в пользу того или иного противорвотного средства или комбинации препаратов с различным механизмом действия, направленных на профилактику тошноты и рвоты, осуществляется в зависимости от степени эметогенности используемого противоопухолевого агента.

Известно, что в патогенезе развития индуцированной тошноты и рвоты принимают участие центральный и периферический пути. Цитостатические вещества могут воздействовать либо непосредственно на рецепторы триггерной зоны, расположенные в головном мозге (дофаминовые, эндорфиновые, серотониновые (5-НТ₃) и нейрокининовые (NK₁)), либо стимулировать высвобождение серотонина энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта, вызывая острую тошноту и рвоту.

В настоящее время в клинической практике широко используются препараты из группы селективных антагонистов 5-НТ₃-рецепторов серотонина: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, показавшие в многочисленных исследованиях свою эффективность (как в монорежиме, так и в комбинации с дексаметазоном) в профилактике острой тошноты и рвоты. Их влияние на отсроченное возникновение данных симптомов неоднозначно [6].

Появление палоносетрона, обладающего более высокой аффинностью к 5-НТ₃-рецепторам серотонина и продолжительным периодом полураспада по сравнению с препаратами I поколения, а также ингибирующего связывание субстанции P с рецепторами NK₁, способствовало более эффективному контролю острой и отсроченной тошноты и рвоты [7–9].

Т.Е. Botrel и соавт. [10] опубликовали результаты метаанализа 5 рандомизированных исследований,

в которые были включены 2057 пациентов, получивших высоко- и умеренно эметогенные режимы химиотерапии по поводу солидных опухолей и злокачественных заболеваний кроветворной ткани. Показано значительное превосходство палоносетрона над другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов серотонина в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты.

В исследование N. Di Renzo и соавт. [11] было включено 86 пациентов с неходжкинскими лимфомами, из которых у 67 больных была диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома. Всем пациентам проводилась антрациклинсодержащая химиотерапия по программам СНОР (циклофосфан, адриамицин, винкристин, преднизолон), R-СНОР (ритуксимаб, циклофосфан, адриамицин, винкристин, преднизолон) и R-СОМР (ритуксимаб, циклофосфан, липосомальный адриамицин, винкристин, преднизолон), риск эметогенности которых был расценен как умеренный. Палоносетрон вводился однократно перед началом каждого курса. Полученные результаты анализа показали высокую эффективность антиэметика: отсутствие острой тошноты и рвоты было зафиксировано у 90,7 % пациентов, а отсроченной – у 88,4 % пациентов.

Известно, что на возникновение индуцированной острой тошноты и рвоты преимущественное влияние оказывает серотонин, в то время как появление данных симптомов более чем через сутки от начала химиотерапии обусловлено воздействием вещества Р на NK1-рецепторы, расположенные в нервной системе и периферических тканях [12, 13].

Высокая эффективность антагонистов рецепторов субстанции Р/нейрокинина-1 (NK₁), таких как апрепитант, фосапрепитант, показана в ряде опубликованных исследований [14–17].

Особый интерес представляет комбинированный препарат нетупитант/палоносетрон (НЕПА), зарегистрированный в России под торговым наименованием Акинзео и представленный в пероральной лекарственной форме, содержащей 300 мг нового высокоселективного антагониста NK₁-рецептора нетупитанта и 0,5 мг антагониста 5-HT₃-рецептора II поколения палоносетрона.

Акинзео действует на 2 основных механизма возникновения острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов, получающих цитостатическую терапию, и применяется путем однократного приема внутрь.

Высокая эффективность и безопасность нетупитанта/палоносетрона подтверждена во многих исследованиях. Так, J. Schilling и соавт. [18] представили результаты проспективного анализа, в котором нетупитант/палоносетрон получили 1200 пациентов со злокачественной опухолью молочной железы. Больным было проведено 3 цикла высокоэметогенной химиотерапии в режиме АС (адриамицин, циклофосфан). На протяжении всего периода противоопухолевого лечения

отсутствие острой и отсроченной рвоты наблюдалось более чем у 90 % больных, при этом частота выявления острой рвоты к 3-му курсу терапии составила 96,2 %, а отсроченной – 96,9 %. Предотвращение выраженной острой тошноты значительно чаще отмечалось к 3-му курсу химиотерапии по сравнению с началом лечения: в 76 и 69,1 % соответственно. Из нежелательных побочных явлений была зафиксирована утомляемость (у 5 % пациентов), в 4 % наблюдений на фоне терапии нетупитантом/палоносетроном у пациентов развились запоры.

В другое исследование, проведенное M. Aarø и соавт. [19], вошли 1286 больных со злокачественными опухолями молочных желез, получивших 4 цикла химиотерапии с включением адриамицина и циклофосфана. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в одной из которых с целью профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты больные получали нетупитант/палоносетрон и дексаметазон, в другой с этой целью применялся палоносетрон и дексаметазон.

Общий ответ, определяемый как полное отсутствие тошноты и рвоты в промежутке от 0 до 120 ч с момента начала химиотерапии, в период проведения 1-го цикла в 1-й группе пациентов был получен в значительно большем числе наблюдений (74,3 %) по сравнению с частотой общего ответа (66,6 %) в группе больных, получавших палоносетрон. Это преимущество стало более выраженным в последующих циклах, достигнув к 4-му циклу значений 83,8 % и 74,6 % соответственно. Отмечена хорошая переносимость терапии нетупитантом/палоносетроном, а также отсутствие значимых побочных эффектов. Наблюдались головные боли и запоры, которые не привели к прекращению лечения.

R.J. Gralla и соавт. [20] сравнили эффективность нетупитанта/палоносетрона и комбинации апрепитанта с палоносетроном в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты, распределив на 2 группы 413 пациентов с солидными новообразованиями различных локализаций. Все больные получали умеренно и высокоэметогенную противоопухолевую лекарственную терапию. Частота общего ответа (отсутствие тошноты и рвоты) оказалась высокой и сохранялась на протяжении всех циклов химиотерапии в обеих группах пациентов, однако при этом отмечалась тенденция к численному преимуществу в группе больных, получавших нетупитант/палоносетрон, на протяжении всего противоопухолевого лечения по сравнению с группой пациентов, которые получали апрепитант в комбинации с палоносетроном. Показано, что доля пациентов, у которых отсутствовала выраженная острая и отсроченная тошнота, была большей в обеих группах, увеличиваясь к последнему циклу химиотерапии (от 84 до 92 % в группе пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон, и от 81 до 87 % –

в группе пациентов, получавших апрепитант в комбинации с палоносетроном). Хотя различия были статистически незначимыми, численное преимущество по предотвращению индуцированной тошноты и рвоты имелось в группе пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон.

В клинических рекомендациях Российской ассоциации по поддерживающей терапии в онкологии (RASSC) нетупитант/палоносетрон рассматривается в качестве средства профилактики индуцированной тошноты и рвоты при использовании высоко- и умеренно

эметогенных режимов противоопухолевой терапии. Препарат принимают внутрь однократно за 1 ч до начала каждого курса химиотерапии (табл. 1, 2).

С учетом результатов крупных исследований, убедительно доказавших высокую эффективность нетупитанта/палоносетрона в профилактике индуцированной тошноты и рвоты, в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» Группы компаний «Мать и дитя» пациентам с лимфопролиферативными заболеваниями была проведена антиэметическая терапия этим препаратом.

Таблица 1. Профилактика тошноты/рвоты при высокоэметогенной химиотерапии, включая режим AC (доксорубицин + циклофосфан) и карбоплатинсодержащие (AUC >4) схемы (вариант 1) [3]

Table 1. Prevention of nausea/vomiting during highly emetogenic chemotherapy including AC (doxorubicin + cyclophosphane) regimen and carboplatin-containing (AUC >4) schemes (variant 1) [3]

1-й день / 1 st day	2–4-й дни / 2 nd –4 th days
<p>За 1 ч до химиотерапии: 1 hour before chemotherapy:</p> <p>Антагонист NK₁-рецепторов и 5HT₃-рецепторов: NK₁ receptor and 5HT₃ receptor antagonist:</p> <ul style="list-style-type: none"> нетупитант/палоносетрон* netupitant/palonosetron* <p>300 мг/0,5 мг, 1 капсула, внутрь 300 mg/0.5 mg, 1 capsule, per os</p> <p>За 30 мин до химиотерапии: 30 minutes before chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> дексаметазон 12 мг внутривенно dexamethasone 12 mg intravenously 	<ul style="list-style-type: none"> дексаметазон 8 мг в день dexamethasone 8 mg per day

*Акинзео 1 капсула содержит: селективный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK₁) / субстанцию P (нетупитант) в сочетании с антагонистом рецептора 5HT₃ (палоносетрон)

*Akinzeo 1 capsule contains: selective antagonist of neurokinin-1 (NK₁) receptors substance P (netupitant) in combination with 5HT₃ receptor antagonist (palonosetron).

Таблица 2. Профилактика тошноты/рвоты при умеренно эметогенной химиотерапии (вариант 1) [3]

Table 2. Prevention of nausea/vomiting during moderately emetogenic chemotherapy (variant 1) [3]

1-й день / 1 st day	2–4-й дни / 2 nd –4 th days
<p>За 1 ч до химиотерапии: 1 hour before chemotherapy:</p> <p>Антагонист NK₁-рецепторов и 5HT₃-рецепторов: NK₁ receptor and 5HT₃ receptor antagonist:</p> <ul style="list-style-type: none"> нетупитант/палоносетрон netupitant/palonosetron <p>300 мг/0,5 мг, 1 капсула, внутрь 300 mg/0.5 mg, 1 capsule, per os</p> <p>За 30 мин до химиотерапии: 30 minutes before chemotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> дексаметазон 8–12 мг внутривенно dexamethasone 8–12 mg intravenously 	<ul style="list-style-type: none"> дексаметазон 8 мг 1 раз в день или 4 мг 2 раза в день dexamethasone 8 mg per day or 4 mg twice a day

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с декабря 2021 г. по август 2022 г. антиэметическую терапию нетупитантом/палонсетроном получили 4 пациента, трем из которых была проведена вся запланированная программа противоопухолевой лекарственной терапии, а 1 больная в настоящее время продолжает получать специфическое лечение.

Возраст всех пациентов менее 60 лет. У 2 из 4 больных впервые диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома, у остальных – классическая лимфома Ходжкина (табл. 3). Все пациенты получали лекарственную противоопухолевую терапию в цикловом режиме согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. В 1-й день каждого цикла за 1 ч до введения цитостатических препаратов пациенты принимали однократно 1 капсулу нетупитанта/палонсетрона, а через 30 мин внутривенно струйно вводился дексаметазон в дозе 8 мг. Со 2-го по 4-й дни каждого цикла за 30 мин до начала химиотерапии также вводился дексаметазон в той же дозировке.

Таблица 3. Характеристика группы пациентов (n = 4)

Table 3. Characteristics of the patient group (n = 4)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Медиана возраста, лет Median of age, year	32,5
Пол, n: Sex, n:	
мужской male	1
женский female	3
Диагноз, n: Diagnosis, n:	
классическая лимфома Ходжкина classical Hodgkin's lymphoma	2
диффузная В-крупноклеточная лимфома diffuse B-large cell lymphoma	2
Режим химиотерапии, n: Chemotherapy regimen, n:	
BV-A(адриамицин)BV BV-A(adriamycin)BV	1
A(адриамицин)BVD A(adriamycin)BVD	1
R-CH(адриамицин)OP R-CH(adriamycin)OP	1
R-DA(адриамицин)-EPOCH R-DA(adriamycin)-EPOCH	1

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полный ответ (отсутствие острой и отсроченной тошноты и рвоты) на протяжении всего противоопухолевого лечения был зафиксирован у 2 из 4 пациентов. Следует отметить, что острая тошнота и рвота не наблюдалась ни у одного больного. Два пациента

(получавшие режимы BV-AVD и R-DA-EPOCH) в период с 24 до 120 ч от начала каждого цикла химиотерапии отмечали развитие тошноты, которая была купирована дополнительным введением 8 мг дексаметазона.

Антиэметическая терапия нетупитантом/палонсетроном ни у одного из 4 пациентов не вызвала развития значимых побочных эффектов. У 2 больных наблюдались запоры, но определить их связь именно с приемом нетупитанта/палонсетрона не представлялось возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, вопрос сохранения качества жизни на протяжении всего периода противоопухолевой лекарственной терапии и при развитии побочных эффектов остается актуальным. Такие гастроинтестинальные осложнения, как индуцированная острая и отсроченная тошнота и рвота, в ряде случаев приводят к отказу от продолжения химиотерапии и, как следствие, к рецидиву злокачественного заболевания. Разработка алгоритма применения противорвотных препаратов в зависимости от эметогенного потенциала противоопухолевого агента и внесение его в клинические рекомендации позволили улучшить контроль над возникающими осложнениями. Одним из таких противоопухолевых средств является адриамицин, входящий в состав многих режимов терапии и обладающий как умеренно, так и высокоэметогенным потенциалом в зависимости от используемой дозы. В некоторых опубликованных исследованиях по применению антиэметиков в терапии пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в частности с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ), режимы СНОР и R-СНОР с включением адриамицина рассматриваются как умеренно эметогенные [11, 21].

При этом нет убедительных данных об эметогенном потенциале режима R-DA-EPOCH (ритуксимаб, циклофосфан, адриамицин, этопозид, винкристин, преднизолон), используемого также в терапии больных с ДВККЛ и включающего адриамицин. Вероятно, судить об эметогенном потенциале этого режима следует исходя из того, что одним из критериев выбора данной программы является особый молекулярно-генетический вариант ДВККЛ – ДВККЛ высокой степени злокачественности (high grade lymphoma), отличающийся более агрессивным течением.

По сравнению с ДВККЛ классическая лимфома Ходжкина характеризуется, как правило, более благоприятным течением, но во все режимы противоопухолевой лекарственной терапии пациентов с впервые выявленным заболеванием (ABVD: адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; BV-AVD: брентгуксимаб ведотин, адриамицин, винбластин, дакарбазин;

BEACOPP: адриамицин, циклофосфан, этопозид, дакарбазин, блеомицин, преднизолон, винкристин) также включен адриамицин, что заставляет отнести эти программы к группам с умеренно или высокоэметогенным потенциалом. Кроме того, следует отметить, что дакарбазин, который применяется в программе ABVD, отнесен к группе препаратов с высоким эметогенным потенциалом. Немногочисленные исследования показали, что индуцированная тошнота и рвота тяжелой степени возникают у 5–26 % пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию в режиме ABVD. Однократное введение палонсетрона в комбинации с дексаметазоном, по данным L. Rigacci и соавт. [22], способствовало улучшению контроля над возникновением рвоты (у 86 % пациентов рвота отсутствовала) и тошноты, наблюдавшейся в 52 % наблюдений.

В другом исследовании, проведенном V.R. Zilioli и соавт. [23], из 30 пациентов с впервые выявленной лимфомой Ходжкина, получивших 1 курс ABVD, у половины пациентов, несмотря на профилактическое введение палонсетрона, отмечалась тошнота, а у 13 % – рвота. В связи с недостаточным контролем над этими осложнениями со 2-го курса больные вместо палонсетрона получали нетупитант/палонсетрон. Пациенты отметили значительное уменьшение частоты возникновения острой тошноты и рвоты и полное отсутствие отсроченной рвоты.

Следует отметить, что некоторые из применяемых в лечении больных с лимфопрлиферативными заболеваниями режимов лекарственного противоопухолевого лечения (ABVD, R-CHOP) могут выполняться амбулаторно и не требуют госпитализации пациентов

в стационар. Это создает дополнительные условия для выбора антиэметика, обладающего не только высокой эффективностью, но и исключающего необходимость многократного посещения лечебного учреждения.

Вследствие этого выбор в пользу нетупитанта/палонсетрона в профилактике индуцированной тошноты и рвоты, вызванной использованием агентов, входящих в вышеуказанные режимы химиотерапии, не вызывает сомнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт использования нетупитанта/палонсетрона в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями, получивших противоопухолевую лекарственную терапию умеренно и высокоэметогенного риска, свидетельствует о высокой эффективности и благоприятном профиле токсичности препарата. Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Однако необходимы дальнейшие исследования с включением в них большего количества пациентов разного возраста.

Несомненными преимуществами нетупитанта/палонсетрона являются удобство и однократность применения, которые в сочетании с хорошей переносимостью и отсутствием значимых побочных эффектов позволяют, сохраняя качество жизни, соблюдать все рекомендации по профилактике индуцированной тошноты и рвоты. Все пациенты в нашем исследовании отметили возможность улучшения контроля над этими осложнениями, благодаря чему запланированная программа противоопухолевой лекарственной терапии была выполнена в полном объеме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. и др. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии. Клиническая онкогематология 2016;9(1):75–83.
Snegovoi A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. et al. Prevention of nausea and vomiting in oncology. Klinicheskaya oncogematologiya = Clinical oncohematology 2016;9(1):75–83. (In Russ.).
2. Rolia F., Herrstedt J., Aapro M. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v232–43.
DOI: 10.1093/annonc/mdq194
3. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. акад. РАН М.И. Давыдова. 5-е изд., перераб. и дополн., 2021.
Protocols of clinical recommendations of supportive therapy in oncology (RASSC). Ed. by acad. RAS M.I. Davydov. 5th edn., reprint, and the supplement, 2021.
4. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO 2021;11(3s2):25–38.
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37
Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A., et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: practical recommendations RUSSCO 2021;11(3s2):25–38. (In Russ.).
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37
5. Fernandez Gonzalez M.P., Gomez Marquez A.M., Sanchez M.P. et al. Aspects of interest related to antiemesis in haematological patients. Hematol Transfus Int J 2019;7(2):46–8.
DOI: 10.15406/htij.2018.07.00204
6. Geling O., Eichler H.-G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. J Clin Oncol 2005; 23(6):1289–94.
DOI: 10.1200/JCO.2005.04.022.
7. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R. et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3

- receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98(11):2473–82. DOI: 10.1002/cncr.11817
8. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl137
 9. Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanism 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. Botrel T.E., Clark O.A., Clark L. et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2011;19(6):823–32. DOI: 10.1007/s00520-010-0908-8
 11. Di Renzo N., Montanini A., Mannina D. et al. Single-dose palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma receiving moderately emetogenic chemotherapy containing steroids: results of a phase II study from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISEL). *Support Care Cancer* 2011;19(10):1505–10. DOI: 10.1007/s00520-010-0974-y
 12. Garcia-Recio S., Gascón P. Biological and pharmacological aspects of NK1-receptor. *Biomed Res Int* 2015;2015:495704. DOI: 10.1155/2015/495704
 13. Schwartzberg L., Karthaus M., Rossi J. et al. Fixed combination of oral NEPA (netupitant-palonosetron) for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple cycles of chemotherapy: efficacy data from 2 randomized, double-blind phase III studies. *Cancer Medicine*. 2019;8(5):2064–73. DOI: 10.1002/cam4.2091
 14. Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer*, 2017;25(5):1661–71. DOI: 10.1007/s00520-017-3585-z
 15. Navari R.M. Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4(5):715–24. DOI: 10.1586/14737140.4.5.715
 16. Murakami C., Kakuta N., Kume K. et al. A Comparison of fosaprepitant and ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. *Biomed Res Int* 2017;2017:5703528. DOI: 10.1155/2017/5703528
 17. Ruhlmann C.H., Christensen T.B., Dohn L.H. et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomized, placebo-controlled, double, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):509–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00615-4
 18. Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C. 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 (Basel)* 2022;17(2):130–6. DOI: 10.1159/000514891
 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. DOI: 10.1007/s00520-016-3502-x
 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. DOI: 10.1093/annonc/mdu096
 21. Choi B.S., Borsaru G.P., Ballinari G. Multicenter phase IV study of palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients with non-Hodgkin lymphomas undergoing repeated cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2014;55(3):544–50. DOI: 10.3109/10428194.2013.813498
 22. Rigacci L., Landi C., Caruso J.P. et al. Single dose palonosetron and dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by high emetogenic ABVD regimen in Hodgkin Lymphoma patients. *Leuk Res* 2012;36(2):182–5. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.06.025
 23. Zilioli V.R., Muzi C., Minga P. et al. Safety and efficacy of netupitant/palonosetron and dexamethasone in classical Hodgkin's lymphoma patients with inadequate chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis with palonosetron and dexamethasone: a single-center real-life experience. *Int J Hematol Oncol* 2020;9(1):IJH23. DOI: 10.2217/ijh-2020-0001

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: анализ публикаций по теме статьи, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, наблюдение пациентов.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: analysis of publications on the topic of the article, performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, patient observation.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

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

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 28.10.2022. **Принята к публикации:** 28.11.2022.

Article submitted: 28.10.2022. **Accepted for publication:** 28.11.2022.