CC BY 4.0

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-14-23

Место комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией

А.А. Иванов

Медицинская клиника MAMMA; Россия, 143007 Одинцово, ул. Вокзальная, 7Б

Контакты: *Антон Александрович Иванов dr_anton_ivanov@mail.ru*

Тошнота и рвота, связанные с химиотерапией, остаются одной из наиболее значимых проблем онкологии, несмотря на наличие современных антиэметических средств. Эти симптомы существенно ухудшают качество жизни пациентов, снижают приверженность лечению и могут приводить к клинически значимым осложнениям, включая дегидратацию, электролитные нарушения и необходимость модификации противоопухолевой терапии.

Патогенез тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, является многофакторным и включает активацию как периферических, так и центральных механизмов, в которых ключевую роль играют серотонинергическая система и нейрокининовые рецепторы NK_1. Это обусловливает необходимость применения комбинированной антиэметической терапии, направленной на различные звенья патогенеза рвотного рефлекса. Современные клинические рекомендации предусматривают использование многокомпонентных схем, однако их эффективность может ограничиваться низкой приверженностью пациентов и развитием нежелательных эффектов.

Комбинация нетупитанта и палоносетрона (NEPA) представляет собой сочетание антагонистов NK_1- и 5-HT_3-рецепторов, обеспечивающее воздействие на ключевые механизмы развития тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Фармакокинетические особенности компонентов позволяют применять препарат однократно перед началом химиотерапии в сочетании с дексаметазоном, что способствует повышению удобства терапии и приверженности пациентов лечению.

По данным рандомизированных клинических исследований, NEPA демонстрирует высокую эффективность в профилактике как острых, так и отсроченных тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии, обеспечивая высокие показатели полной ремиссии и сопоставимый или более благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартными схемами. Дополнительное преимущество — снижение потребности в терапии спасения и потенциальное уменьшение затрат на лечение.

Таким образом, применение комбинации NEPA — обоснованный и эффективный подход к профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, позволяющий оптимизировать антиэметическую терапию благодаря одновременному повышению эффективности, безопасности и приверженности лечению.

Ключевые слова: *антиэметическая терапия, палоносетрон, нетупитант, высокоэметогенная химиотерапия, умеренно эметогенная химиотерапия*

Для цитирования: *Иванов А.А. Место комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. MD-Onco 2026;6(2):14–23.*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-14-23

The place of netupitant and palonosetron combination in prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting

A.A. Ivanov

MAMMA Medical Clinic; 7B Vokzalnaya St., Odintsovo 143007, Russia

Contacts: *Anton Aleksandrovich Ivanov dr_anton_ivanov@mail.ru*

Chemotherapy-associated nausea and vomiting remain one of the most significant problems in oncology despite development of modern antiemetics. These symptoms decrease patients' quality of life and treatment compliance and can lead to clinically significant complications including dehydration, electrolyte imbalances, and modification of antitumor therapy.

Pathogenesis of chemotherapy-associated nausea and vomiting is multifactorial and includes activation of both peripheral and central mechanisms, with key being serotoninergic and neuroendocrine NK_1 receptors. This underlies the necessity of using combination antiemetic therapy directed at various parts of vomiting reflex pathogenesis. Modern clinical guidelines make provisions for multicomponent schemes, but their efficacy is limited by low patient adherence and development of adverse effects.

CC BY 4.0

Netupitant and palonosetron combination (NEPA) is a mixture of NK_1 receptor antagonist and 5-HT_3 receptor antagonist which affect the key mechanisms of chemotherapy-associated nausea and vomiting. Pharmacokinetic characteristics of the components allow to use the drug once prior to administration of chemotherapy in combination with dexamethasone which makes therapy more comfortable and increase patients' compliance.

According to randomized clinical trials, NEPA demonstrates high efficacy in prevention of both acute and delayed chemotherapy-associated nausea and vomiting during moderately and highly emetogenic chemotherapies leading to high rates of complete remission and similar or more favorable safety profile compared to the standard of care. Additional benefits include lower need for salvage therapy and potentially lower treatment costs.

Therefore, the use of NEPA combination is a justified and effective approach to prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting and allows to optimize antiemetic therapy through increased efficacy, safety and treatment adherence.

Keywords: *antiemetic therapy, palonosetron, netupitant, highly emetogenic chemotherapy, moderately emetogenic chemotherapy*

For citation: *Ivanov A.A. The place of netupitant and palonosetron combination in prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting. MD-Onco 2026;6(2):14–23. (In Russ.).*

DOI: https://doi.org/10.17650/2782-3202-2026-6-2-14-23

Введение

Тошнота и рвота входят в число наиболее распространенных и в то же время, как отмечают многие пациенты, наиболее сильно снижающих качество жизни нежелательных эффектов химиотерапии при онкологических заболеваниях [1]. Несмотря на применение современных антиэметиков, эти симптомы по-прежнему сопровождают 30–60 % всех курсов противоопухолевой терапии, значительно влияя на качество жизни [2].

Помимо выраженного дискомфорта, тошнота и рвота у онкологических пациентов приводят к таким последствиям, как снижение приверженности терапии, нарушение электролитного баланса, анорексия, ухудшение функциональных возможностей, разрывы пищевода и кровотечения, несостоятельность швов в послеоперационном периоде из-за регулярного повышения внутрибрюшного давления на фоне рвотного рефлекса, дегидратация, дефицит питательных веществ. Эти состояния снижают эффективность противоопухолевой терапии и могут представлять прямую угрозу для жизни [1, 3, 4].

Способность химиопрепарата вызывать тошноту и рвоту называется эметогенностью. Первую попытку осуществить градацию данного состояния по степени выраженности предпринял американский онколог P.J. Hesketh в 1997 г. Он разработал шкалу эметогенности, состоящую из 5 пунктов. В дальнейшем данная шкала была доработана экспертами из Американского общества клинической онкологии и Национальной всеобщей онкологической сети; в итоге в современном виде она включает 4 категории (табл. 1) [1, 5–7].

С учетом значительного влияния тошноты и рвоты, связанных с противоопухолевой терапией, на качество жизни, риск развития жизнеугрожающих состояний, а также высокую распространенность этих симптомов у онкологических пациентов, несмотря на существующие методы лечения, актуальны дальнейшее изучение патогенетических механизмов эметогенности и совершенствование подходов к антиэметической терапии.

Механизмы возникновения тошноты и рвоты на фоне химиотерапии

Тошнота и рвота, связанные с химиотерапией, – общий термин, обозначающий различные типы тошноты и рвоты у онкологических пациентов, вызванные посредством разных механизмов. Можно выделить 4 основных подтипа тошноты и рвоты, связанных с применением противоопухолевых препаратов [1, 4, 6]:

- при острой форме симптомы возникают в течение нескольких минут или часов после введения химиотерапевтических агентов, проходят в течение 24 ч;
- при отсроченной форме симптоматика развивается через 24 ч после введения препаратов;
- предшествующая симптоматика возникает до введения химиопрепаратов. Как правило, она свидетельствует о тошноте и рвоте, плохо контролируемых ранее;
- прорывная (рефрактерная) форма включает тошноту и рвоту, возникающие несмотря на проведенную профилактику. В данном случае требуется применение медикаментозной терапии, направленной на купирование приступов.

Патогенез тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, изучен недостаточно. Имеющиеся данные позволяют рассматривать наличие как центрального, так и механического путей стимуляции рвотного рефлекса на фоне введения противоопухолевых препаратов (рис. 1) [6, 8, 9].

Тошнота и рвота – сложные нейрофизиологические явления, которые управляются рвотным центром, расположенным в продолговатом мозге. Периферический путь активации рвотного рефлекса берет начало в пищеварительном тракте. В качестве основных триггеров выступают стимуляция глотки, корня языка, переполнение желудка и двенадцатиперстной кишки. Сигналы от этих органов поступают через вагальную

CC BY 4.0

Таблица 1. *Степень эметогенности противоопухолевых препаратов (классификация Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке/Европейского общества медицинской онкологии 2023)*

Table 1. *Emetogenicity levels of antitumor drugs (classification of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology 2023)*

Степень эметогенности Emetogenicity level	Риск тошноты и рвоты при отсутствии профилактики Risk of nausea and vomiting in the absence of prophylaxis		Примеры препаратов Example drugs
	при внутривенном введении intravenous administration	при пероральном приеме (оценивается после полного курса лечения) peroral administration (evaluated after a full treatment course)	
Высокая High	>90 %	>30 %	Цисплатин, циклофосфамид в дозировке >1500 мг/м^2, дакарбазин, кармустин, стрептозоцин Cispaltin, cyclophosphamide at >1500 mg/m^2, dacarbazine, carmustine, streptozotocin
Умеренная Moderate	30–90 %		Алемтузумаб, идарубицин, ифосфамид, циклофосфамид в дозировке <1500 мг/м^2, цитарабин в дозировке >1000 мг/м^2, доксорубицин, даунорубицин, карбоплатин, эпирубицин Alemtuzumab, idarubicin, ifosfamide, cyclophosphamide at <1500 mg/m^2, cytarabine at >1000 mg/m^2, doxorubicin, daunorubicin, carboplatin, epirubicin
Низкая Low	10–30 %	<30 %	Метотрексат, бортезомиб, митомицин, кабазитаксел, паклитаксел, доцетаксел, пертузумаб, темсиролимус, топотекан, трастузумаб эмтанзин Methotrexate, bortezomib, mitomycin, cabazitaxel, paclitaxel, docetaxel, pertuzumab, temsirolimus, topotecan, trastuzumab, emtansine
Минимальная Minimal	<10 %		Атезолизумаб, ниволумаб, бевацизумаб, блеомицин, рамуцирумаб, трастузумаб, винбластин, винкристин, винорелбин, ипилимумаб, дурвалумаб Atezolizumab, nivolumab, bevacizumab, bleomycin, ramucirumab, trastuzumab, vinblastine, vincristine, vinorelbine, ipilimumab, durvalumab

импульсацию в дорсальный вагальный комплекс, состоящий из ядра одиночного тракта, задней области (хеморецепторной триггерной зоны) и дорсального двигательного ядра. Далее сигнал поступает в рвотный центр, ответственный за возникновение тошноты и рвоты [6–8]. В реализации эффектов данного пути играют важную роль такие соединения, как 5-гидрокситриптамин (5-HT), дофаминовые рецепторы (D_2), субстанция P (SP), гистамин, мускариновая система (M) (см. рис. 1) [9].

Центральный механизм реализуется путем первичной активации рвотного центра или хеморецепторной триггерной зоны. Рвотный центр посылает в вестибулярный аппарат холинергические и гистаминергические сигналы в ответ на вестибулярные нарушения, боль, эмоциональные факторы, интоксикацию. Для хеморецепторной триггерной зоны основным стимулом служит интоксикация различными агентами, и ее эффекты реализуются с участием гистамина, субстанции P, нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK_1), дофамина и его рецепторов (D_2, D_3) [8–10].

Эметогенный эффект химиопрепаратов может возникать из-за воздействия на все 3 основных звена рвотного рефлекса: афферентных волокон блуждающего нерва, берущих начало в желудочно-кишечном тракте; хеморецепторной триггерной зоны и рвотного центра [8, 9].

Периферический механизм активируется под действием химиотерапевтических агентов в течение 24 ч после их введения. Это основная причина острого эметогенного эффекта. Под действием химиопрепаратов происходит образование свободных радикалов, которые воздействуют на стенку желудочно-кишечного тракта. В ответ энтерохромаффинные клетки выделяют серотонин, который воздействует на окончания афферентных волокон блуждающего нерва [9].

CC BY 4.0

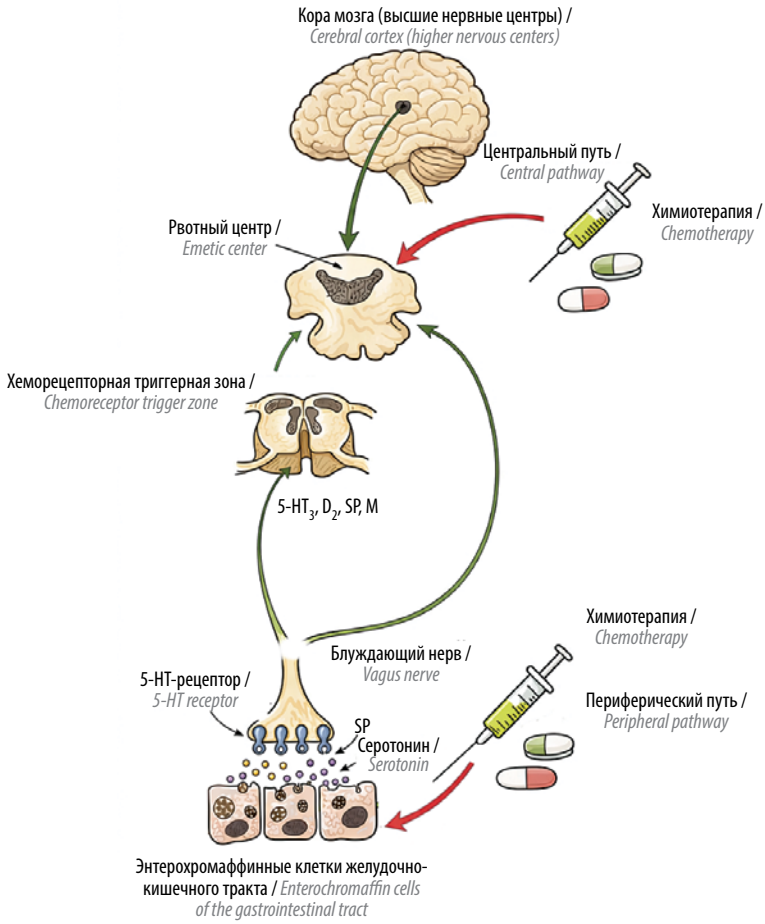

Рис. 1. *Точки воздействия химиопрепаратов на рвотный рефлекс (подготовлено с помощью ChatGPT). 5-HT – 5-гидрокситриптамин; D_2 – дофаминовые рецепторы; SP – субстанция P; M – мускариновая система*

Fig. 1. *Points of action of chemotherapy drugs on vomiting reflex (prepared using ChatGPT). 5-HT – 5-hydroxytryptamine; D_2 – dopamine receptors; SP – substance P; M – muscarinic system*

В возникновении отсроченных тошноты и рвоты, как показано в ряде исследований, ключевую роль играет активация NK_1 [11]. Это происходит из-за того, что химиотерапевтические агенты стимулируют выработку субстанции P [9].

Соответственно, мишенями для многих антиэметических препаратов в онкологии являются перечисленные патогенетические механизмы.

Современные подходы к антиэметической терапии в онкологии

В современной онкологии применяется широкий арсенал препаратов для профилактики тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией (табл. 2).

Режим профилактики зависит от степени эметогенности применяемых химиотерапевтических агентов (табл. 3).

Наибольшую сложность профилактика тошноты и рвоты представляет при курсе химиотерапии, включающем высоко- и умеренно эметогенные препараты. Зачастую неэффективность профилактических мер связана с нарушением комплаентности из-за необходимости применения комбинированных схем терапии и нежелательных эффектов препаратов.

Необходимость принимать 2–4 разных препарата, продолжительность курса несколько дней, неочевидность для пациента пользы при приеме антиэметиков в режиме профилактики, применение некоторых препаратов (глюкокортикостероидов) в инъекционных формах – эти факторы снижают удобство терапии и, как следствие, потенциально влияют на комплаентность, а значит, и эффективность.

Если применение комбинации препаратов вместо монотерапии показало себя в научных исследованиях в качестве неоднозначного и сомнительного фактора, то продолжительность лечения статистически значимо отрицательно коррелирует с приверженностью пациентов терапии [14, 15]. При этом следует учитывать, что, помимо медикаментозной терапии, онкологические пациенты получают от врачей дополнительные рекомендации по поводу рациона, способствующие уменьшению тошноты и предотвращению рвоты. Не-

CC BY 4.0

Таблица 2. *Основные группы антиэметиков, применяемых в современной онкологии [6, 12, 13]*

Table 2. *Main groups of antiemetics used in modern oncology [6, 12, 13]*

Группа Group	Представители Examples
Антагонисты 5-HT_3-рецепторов 5-HT_3 receptor antagonists	Ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон Ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Антагонисты NK_1-рецепторов NK_1 receptor antagonists	Апрепитант, фосапрепитант, нетупитант Aprepitant, fosaprepitant, netupitant
Нейролептики Neuroleptics	Оланзапин Olanzapine
Блокаторы рецепторов дофамина Dopamine antagonists	Бензамиды: метоклопрамид, итоприд; фенотиазины: хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопимазин; бутирофеноны: дроперидол, галоперидол; бензодиазепины: диазепам, лоразепам, алпразолам Benzamides: metoclopramide, itopride; phenothiazines: chlorpromazine or aminazine, promethazine, metopimazine; butyrophenones: droperidol, lorazepam, alprazolam
Глюкокортикостероиды Corticosteroids	Дексаметазон Dexamethazone

Таблица 3. *Рекомендации Российского общества клинической онкологии (2020) по профилактике тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией, у онкологических пациентов в зависимости от эметогенности применяемых химиопрепаратов [13]*

Table 3. *Guidelines of the Russian Society for Clinical Oncology (2020) on prevention of chemotherapy-associated nausea and vomiting in oncological patients depending on emetogenicity of the drugs [13]*

Степень эметогенности Emetogenicity level	Препараты Drugs	Схема применения Administration scheme
Высокая High	Не менее 3 препаратов (пациентам с низким индивидуальным риском возможно назначение 2 препаратов). Схемы: антагонист NK_1-рецепторов + оланзапин + антагонист 5-HT_3-рецепторов + дексаметазон; антагонист NK_1-рецепторов + антагонист 5-HT_3-рецепторов + дексаметазон; оланзапин + антагонист 5-HT_3-рецепторов + дексаметазон At least 3 drugs (for patients with low individual risk, 2 drugs can be used). Schemes: NK_1 receptor antagonist + olanzapine + 5-HT_3 receptor antagonist + dexamethasone; NK_1 receptor antagonist + 5-HT_3 receptor antagonist + dexamethasone; olanzapine + 5-HT_3 receptor antagonist + dexamethasone	Терапия начинается до введения химиопрепарата и продолжается не менее 3 дней после него Therapy starts prior to chemotherapy drug administration and continues for at least 3 days after
Умеренная Moderate	Сочетание 2 препаратов: обычно антагониста 5-HT_3-рецепторов и дексаметазона. Если у пациента имеются индивидуальные факторы риска, то возможна трехкомпонентная терапия Combination of 2 drugs, usually 5-HT_3 receptor antagonist and dexamethasone. If the patient has individual risk factors, three-component therapy is possible	Терапия начинается до введения химиопрепарата и продолжается не менее 3 дней после него Therapy starts prior to chemotherapy drug administration and continues for at least 3 days after
Низкая Low	Один препарат, обычно дексаметазон, метоклопрамид или антагонист 5-HT_3-рецепторов One drug, usually dexamethasone or metoclopramide or 5-HT_3 receptor antagonist	–
Минимальная Minimal	Профилактические меры не требуются Prevention measures are not required	–

CC BY 4.0

обходимость следовать данным рекомендациям еще больше снижает мотивацию к лечению [15].

Нежелательные эффекты лекарственных препаратов – важный фактор, влияющий на комплаентность [15]. В этом плане современная антиэметическая терапия имеет ряд недостатков. Так, оланзапин, относящийся к классу нейролептиков, способен приводить к нежелательной седации, сонливости и головокружению. Данная проблема может быть решена применением более низких дозировок: результаты исследований показывают, что использование препарата в дозировке 2,5 мг приводит к такому же выраженному купированию тошноты и рвоты, как и дозировка 5 мг, при этом в меньшей степени выражены заторможенность и сонливость [16, 17]. К другим нежелательным эффектам оланзапина, влияющим на качество жизни и отмеченным в научной литературе, относятся запор и выраженная икота [16].

Нежелательные эффекты апрепитанта подробно описаны в китайском исследовании, в котором приняли участие 1000 пациентов, получавшие химиотерапию. В ходе исследования на фоне приема препарата зарегистрированы, в частности, такие симптомы, как запоры, диарея, тошнота, рвота. Также выявлены некоторые непредвиденные лекарственные взаимодействия между апрепитантом и винбластином, винкристином, варфарином, толбутамидом и пероральными гипогликемическими препаратами [18].

Дексаметазон, как и другие глюкокортикостероиды, способен приводить к повышению артериального давления и уровня глюкозы в крови, что может быть неприемлемо для некоторых пациентов.

Таким образом, существует потребность в препаратах, которые не только обеспечивают выраженный антиэметический эффект, но и применяются максимально коротким курсом, обладают хорошим профилем безопасности и позволяют принимать пациенту 1 таблетку вместо нескольких. Одним из таких препаратов является Акинзео® (комбинация нетупитант + палоносетрон – NEPA), представляющий собой комбинацию 2 антиэметиков с разными механизмами действия.

Нетупитант и палоносетрон: удачная комбинация 2 антиэметиков с различными механизмами действия

Препарат Акинзео® одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США 10 октября 2014 г. для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Данный препарат является единственным комбинированным противорвотным лекарственным средством, содержащим сразу 2 действующих вещества: антагонист NK_1-рецепторов субстанции P нетупитант (300 мг) и антагонист 5-HT_3-рецепторов палоносетрон (0,5 мг). За счет такой комбинации возможен однократный прием препарата в сочетании с дексаметазоном в 1-й день химиотерапии. В последующие дни дополнительного лечения не требуется. Это преимущество стало возможным благодаря уникальному сочетанию свойств нетупитанта и палоносетрона (табл. 4) [3, 19–21].

NEPA была одобрена на основе результатов 2 рандомизированных клинических исследований, суммарно включивших 1720 пациентов. Все они получали курсы химиотерапии [19, 22, 23].

Таблица 4. *Ключевые особенности активных компонентов NEPA, обеспечивающие возможность однократного приема препарата*

Table 4. *Key characteristics of the NEPA components leading to the possibility of single use of the drug*

Особенность Characteristic	Нетупитант Netupitant	Палоносетрон Palonosetron
Биодоступность, % Bioavailability, %	63–87 [20]	97 [20]
Период полувыведения, ч Half-life, h	56,0–93,8 [20]	43,8–65,7 – существенно более длительный по сравнению с другими антагонистами 5-HT_3-рецепторов [20] 43.8–65.7: significantly higher that other 5-HT_3 receptor antagonists [20]
Аффинность к рецепторам Receptor affinity	Высокая связывающая способность в отношении рецепторов субстанции P [3] High binding affinity to substance P receptors [3]	Более высокая по сравнению с другими антагонистами 5-HT_3-рецепторов [3] Higher than for other 5-HT_3 receptor antagonist [3]
Время действия Duration of action	Обеспечивает блокаду рецепторов головного мозга после однократного приема на срок до 96 ч [3] Blocks brain receptors for up to 96 h after a single dose [3]	Однократная доза перед химиотерапией обеспечивает защиту от тошноты и рвоты на 1–5 сут, особенно в первые 3 сут [21] Single dose of palonosetron prior to chemotherapy prevents nausea and vomiting for 1–5 days, especially in the first 3 days [21]
Другие особенности Other characteristics	–	Способен препятствовать перекрестной реактивности 5-HT_3- и NK_1-рецепторов [3] Able to prevent cross-reactivity of 5-HT_3 and NK_1 receptors [3]

CC BY 4.0

В 1-м исследовании ($n = 694$) изучались эффективность и безопасность NEPA, проводился подбор оптимальной дозировки среди пациентов, получавших цисплатинсодержащие схемы химиотерапии. Сравнивались 3 различные пероральные дозы нетупитанта (100, 200 и 300 мг) в сочетании с 0,5 мг палоносетрона. Все дозы NEPA продемонстрировали более высокие общие показатели полной ремиссии по сравнению с монотерапией палоносетроном (87,4; 87,6 и 89,6 % для $NEPA_{100}$, $NEPA_{200}$ и $NEPA_{300}$ соответственно против 76,5 % для палоносетрона; p <0,050), при этом самая высокая исследованная доза $NEPA_{300}$ показала преимущество по сравнению с более низкими дозами NEPA по всем параметрам эффективности (рис. 2). Кроме того, $NEPA_{300}$ оказалась эффективнее апрепитанта в сочетании с внутривенным введением ондансетрона по всем вторичным показателям эффективности: отсутствию рвоты, отсутствию значительной тошноты и достижению полной ремиссии в острой (0–24 ч), отсроченной (25–120 ч) и общей (0–120 ч) фазах. Побочные эффекты были сопоставимы в группах и не зависели от доз. Процент пациентов, у которых отмечались изменения на электрокардиограмме, также был сопоставим [22].

Во 2-м рандомизированном клиническом исследовании III фазы участвовали 413 пациентов, получавшие курсы умеренно и высокоэметогенной химиотерапии. Пациенты рандомизированы на 2 группы в соотношении 3:1. В 1-й (исследуемой) группе применяли однократную пероральную дозу NEPA (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг) в 1-й день вместе с пероральным дексаметазоном, а во 2-й (контроль) – апрепитант + палоносетрон + дексаметазон в течение 3 дней. Общая частота полной ремиссии в течение 0–120 ч в 1-м цикле химиотерапии составила 81 и 76 % для NEPA и апрепитанта с палоносетроном соответственно. Эффективность сохранялась в течение повторных циклов (рис. 3) [23].

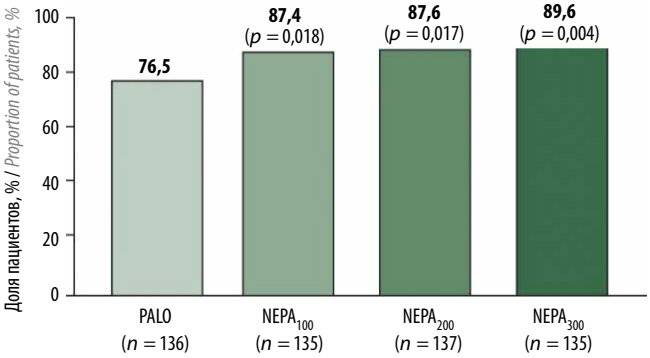

Рис. 2. *Результаты сравнения эффективности (отсутствие рвоты и необходимости в дополнительном лечении в течение 0–120 ч) различных дозировок NEPA и палоносетрона (PALO) [22]*

Fig. 2. *Results of comparison of efficacy (absence of vomiting and need for additional treatment in 0–120 h) of various NEPA and palonosetron (PALO) doses [22]*

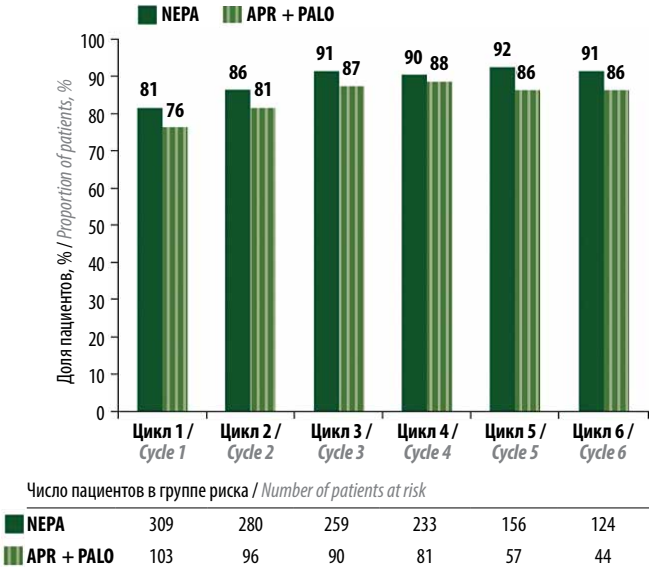

Рис. 3. *Эффективность (отсутствие рвоты, необходимости в применении препаратов для купирования приступов в течение 0–120 ч) NEPA и апрепитанта в сочетании с палоносетроном (APR + PALO) [23]*

Fig. 3. *Efficacy (absence of vomiting, absence of need for attack arrest in 0–120 h) of NEPA and aprepitant in combination with palonosetron (APR + PALO) [23]*

NEPA при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии

Результаты многочисленных последующих исследований подтвердили высокую эффективность NEPA в профилактике тошноты и рвоты во время химиотерапии в сравнении с другими антиэметиками.

В 2018 г. L. Zhang и соавт. представили результаты 1-го сравнения эффективности NEPA и комбинации апрепитант/гранисетрон (APR/GRAN). В исследование включены 828 пациентов, преимущественно с опухолями головы и шеи при статусе Восточной объединенной онкологической группы 0–2 балла, а также со злокачественными опухолями легкого. По результатам исследования NEPA продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с APR/GRAN в отношении наступления общей полной ремиссии (NEPA 73,8 % против APR/GRAN 72,4 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) −4,5...+7,5). Показатели отсутствия рвоты (NEPA 75,0 % против APR/GRAN 74,0 %; 95 % ДИ −4,8...+6,9) и частоты ее отсутствия (NEPA 75,7 % против APR/GRAN 70,4 %; 95 % ДИ −0,6...+11,4) были сходными между группами, но значительно больше пациентов, получавших NEPA, не принимали препараты для купирования приступов (NEPA 96,6 % против APR/GRAN 93,5 %; 95 % ДИ 0,2–6,1). NEPA хорошо переносилась и имела такой же профиль безопасности, как и APR/GRAN [24].

Среди данных, опубликованных относительно недавно, интересны результаты рандомизированного контролируемого исследования II фазы R.M. Navari

CC BY 4.0

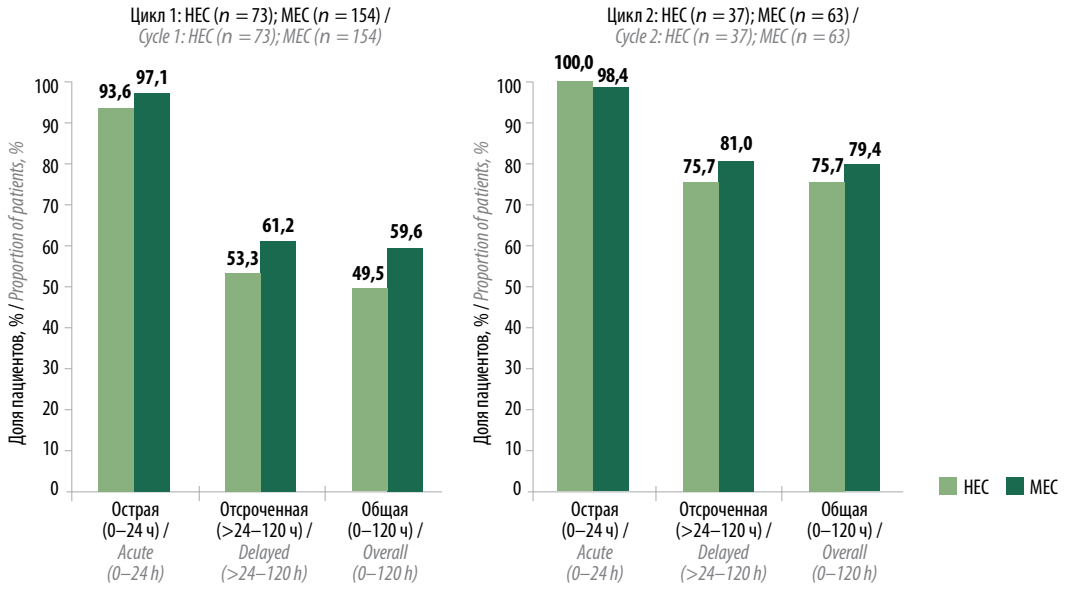

Рис. 4. *Показатели полного ответа (отсутствие рвоты/неприменение обезболивающих средств) в 1-м и 2-м циклах химиотерапии. HEC – высокоэметогенная химиотерапия; MEC – умеренно эметогенная химиотерапия [25]*

Fig. 4. *Complete response rates (absence of vomiting/not using anesthetics) in the 1st and 2nd chemotherapy cycles. HEC – highly emetogenic chemotherapy; MEC – moderately emetogenic chemotherapy*

и E. Bonizzoni, в котором оценивали эффективность NEPA у пациентов с прорывной рвотой, вызванной химиотерапией. Данный симптом отмечался у 100 из 227 участников, получавших в 1-м цикле химиотерапии классические препараты в соответствии с руководящими принципами. Во 2-м цикле данным пациентам назначены схемы NEPA (1-й день) + дексаметазон (1–4-й дни) + оланзапин (1–4-й дни) или NEPA (1-й день) + дексаметазон (1–4-й дни) при высокой и умеренной степенях эметогенности соответственно [25].

Показатели полного ответа (отсутствие рвоты/необходимости в дополнительном лечении в течение всего периода (0–120 ч)) составили 76 % [95 % ДИ 59–88] и 79 % [95 % ДИ 67–89] в группах с высокой и умеренной степенями эметогенности соответственно (рис. 4) [25].

В крупном рандомизированном открытом многоцентровом исследовании MyRisk участвовали 388 пациентов. Им планировалось провести 3 цикла умеренно эметогенной химиотерапии, а также купировать высокий индивидуальный риск возникновения тошноты и рвоты. Среди злокачественных опухолей чаще всего встречались колоректальный рак и рак легкого, среди химиопрепаратов чаще всего применяли оксалиплатин и карбоплатин [26].

В исследуемой группе пациенты получали лечение NEPA + дексаметазон, в контрольной группе – стандартную антиэметогенную терапию. У пациентов, попавших в группу NEPA, вероятность достижения полной ремиссии была значительно выше по сравнению с группой стандартной терапии (отношение шансов 1,67; 95 % ДИ 1,12–2,49; $p = 0,012$). В группе NEPA наблюдалась значительно более высокая вероятность достижения полной ремиссии, отсутствия тошноты и рвоты, а также полной защиты (81,0; 63,7; 95,4 и 71,8 % соответственно) по сравнению с группой стандартной терапии (71,8; 54,9; 86,7 и 62,4 % соответственно) на протяжении 3 циклов (рис. 5) [26].

Помимо эффективной профилактики тошноты, рвоты и повышения качества жизни онкологических пациентов, NEPA позволяет сократить затраты на лечение, что также является существенным преимуществом. В данном отношении показательны результаты исследования M. Botteman и соавт. [27]. По сравнению со схемой апрепитант/гранисетрон применение NEPA сопровождалось более низкими общими расходами на 1 пациента – разница 309 долл. (943 долл. против 1252 долл.; 95 % ДИ 4–626). Доля медицинских расходов была ниже на 258 долл. (409 долл. против 668 долл.; 95 % ДИ 46–572). Такой эффект достигнут благодаря уменьшению части пациентов, испытавших тошноту и/или рвоту II степени и выше (4,1 % по сравнению с 6,7 %), а также сокращению продолжительности данных симптомов: в группе NEPA тошноту >3 дней испытывали на 4 % меньше пациентов. В итоге необходимость в дополнительной терапии возникла в 8,5 % случаев при использовании NEPA и в 12,3 % – при комбинации апрепитанта и гранисетрона. Расходы на исследуемые препараты при приеме NEPA оказались на 45 долл. ниже (531 долл. против 577 долл. в контрольной группе) [27].

CC BY 4.0

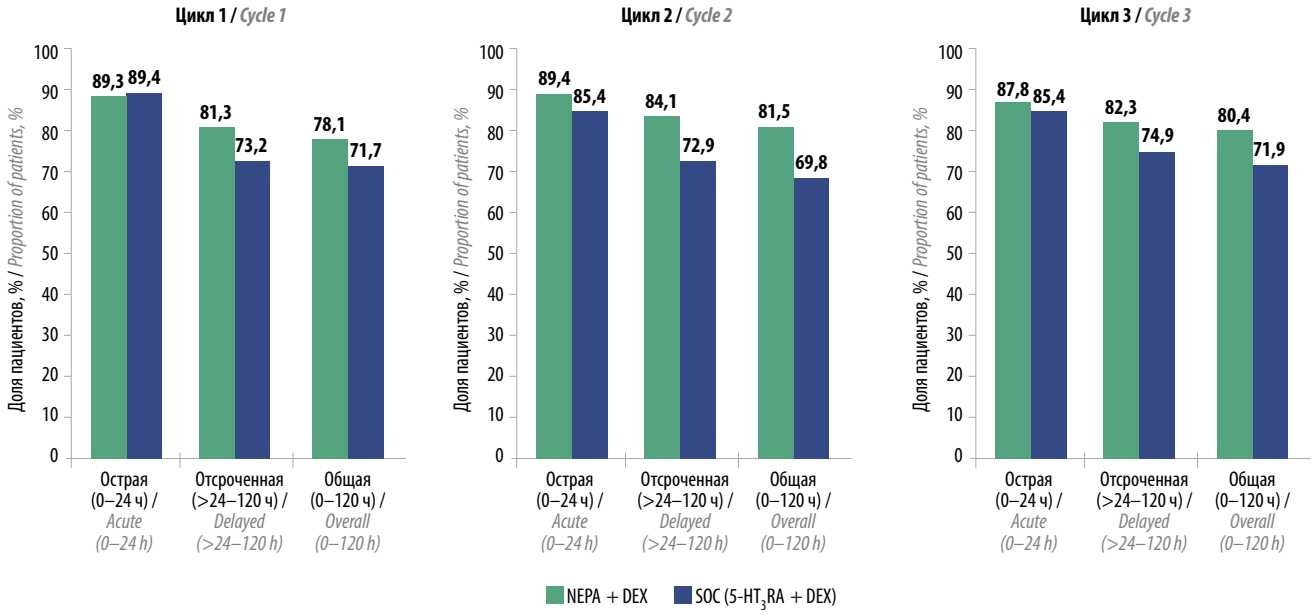

Рис. 5. *Процент пациентов с полным ответом на лечение в острой, отсроченной и общей фазах для каждого из 3 циклов химиотерапии. DEX – дексаметазон; RA – антагонист рецепторов; SOC – стандартное лечение [26]*

Fig. 5. *Percentage of patients with complete response in the acute, delayed and overall phases for each of the three chemotherapy cycles. DEX – dexamethasone; RA – receptor antagonist; SOC – standard of care [26]*

Заключение

Упрощение схемы антиэметической терапии без потери эффективности – важный фактор успешной профилактики тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией. Комбинация NEPA позволяет реализовать этот подход путем одновременного воздействия на основные патогенетические механизмы и возможности однократного применения. В отличие от традиционных многокомпонентных схем, NEPA снижает лекарственную нагрузку и потенциально повышает приверженность пациентов лечению. Совокупность клинических данных подтверждает, что использование этой комбинации является обоснованным решением при умеренно и высокоэметогенной химиотерапии; она обладает высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности, потенциальным положительным влиянием на комплаентность и экономической целесообразностью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rao K.V., Faso A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management. Am Health Drug Benefits 2012;5(4):232–40.
2. Cohen L., de Moor C.A., Eisenberg P. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. Support Care Cancer 2007;15(5):497–503. DOI: 10.1007/s00520-006-0173-z
3. Гречухина К.С., Коляго Е.М., Калугин М.В., Жукова Л.Г. Эффективность комбинации нетупитанта и палоносетрона в профилактике тошноты и рвоты при проведении антрациклинсодержащей химиотерапии пациентам с раком молочной железы. Медицинский совет 2024;(21):76–82. DOI: 10.21518/ms2024-524
Grechukhina K.S., Kolyago E.M., Kalugin M.V., Zhukova L.G. Effectiveness of the combination of netupitant and palonosetron in the prevention of nausea and vomiting during anthracycline-containing chemotherapy in patients with breast cancer. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2024;(21):76–82. (In Russ.). DOI: 10.21518/ms2024-524
4. Румянцев А.А., Покатаев И.А., Федянин М.Ю. и др. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией. Злокачественные опухоли 2018;8(3):21–30. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30
Rumyantsev A.A., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu. et al. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours 2018;8(3):21–30. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30
5. Dupuis L.L., Boodhan S., Sung L. et al.; Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer 2011;57(2):191–8. DOI: 10.1002/pbc.23114
6. Perwitasari D.A., Gelderblom H., Atthobari J. et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. Int J Clin Pharm 2011;33(1):33–43. DOI: 10.1007/s11096-010-9454-1
7. Jordan K., Chan A., Gralla R.J. et al. Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents-updated MASCC/ESMO consensus recommendation. Support Care Cancer 2023;32(1):53. DOI: 10.1007/s00520-023-08220-5
8. Keeley P.W. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. BMJ Clin Evid 2009;2009:2406.
9. Gupta K., Walton R., Kataria S.P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. Cancer Treat Res Commun 2021;26:100278. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100278

CC BY 4.0

10. Гасперская И.В. Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией. Медицинская сестра 2013;(2):12–13.
Gasperskaya I.V. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. Nurse;(2):12–13. (In Russ.).
11. Hesketh P.J., Van Belle S., Aapro M. et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer 2003;39(8):1074–80. DOI: 10.1016/S0959-8049(02)00674-3
12. 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 2020;10(3s2-2):24–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-37.
Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical guidelines on prevention and treatment of nausea and vomiting in oncological patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2020;10(3s2-2):24–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-37. (In Russ.).
13. Hauser J.M., Azzam J.S., Kasi A. Antiemetic medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–.
14. Ingersoll K.S., Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. J Behav Med 2008;31(3):213–24. DOI: 10.1007/s10865-007-9147-y
15. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008;4(1):269–86. DOI: 10.2147/tcrm.s1458
16. Zhang X.L., Ying J.E. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review to identify the best way to administer the drug. Curr Oncol 2022;29(11):8235–43. DOI: 10.3390/curroncol29110650
17. Sato J., Kashiwaba M., Komatsu H. et al. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy. Jpn J Clin Oncol 2016;46(5):415–20. DOI: 10.1093/JJCO/HYW011
18. Yang Y., Yang N., Wu L. et al. Safety and efficacy of aprepitant as mono and combination therapy for the prevention of emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: post-marketing surveillance in China. Chin Clin Oncol 2020;9(5):68. DOI: 10.21037/cco-20-160
19. Багрова С.Г., Артамонова Е.В. Акинзео: простое решение сложной проблемы (новая высокоэффективная стратегия комбинированной антиэметической терапии). Фармакология & Фармакотерапия 2023;(2):50–60. DOI: 10.46393/27132129_2023_2_50
Bagrova S.G., Artamonova E.V. Akinzeo: a simple solution to a complex problem (a new highly effective strategy for combined antiemetic therapy). Farmakologiya & Farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy 2023;(2):50–60. (In Russ.). DOI: 10.46393/27132129_2023_2_50
20. Gilmore J., Bernareggi A. Complementary pharmacokinetic profiles of netupitant and palonosetron support the rationale for their oral fixed combination for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Clin Pharmacol 2019;59(4):472–87. DOI: 10.1002/jcph.1338
21. Aapro M.S. Palonosetron as an anti-emetic and anti-nausea agent in oncology. Ther Clin Risk Manag 2007;3(6):1009–20.
22. 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
23. 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
24. Zhang L., Lu S., Feng J. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, *versus* an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). Ann Oncol 2018;29(2):452–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx698
25. Navari R.M., Bonizzoni E. NEPA (netupitant/palonosetron) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy who experienced breakthrough CINV in cycle 1 of chemotherapy: a phase II clinical trial. Cancer Med 2025;14(7):e70549. DOI: 10.1002/cam4.70549
26. Molassiotis A., Jordan K., Karthaus M. et al. Personalised antiemetic prophylaxis with NEPA for patients at high risk of chemotherapy-induced nausea and vomiting receiving moderately emetogenic chemotherapy: results from the randomised, multinational MyRisk trial. Ann Oncol 2026;37(2):260–70. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.017
27. 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

ORCID автора / ORCID of author
А.А. Иванов / A.A. Ivanov: https://orcid.org/0000-0001-6091-0848

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 27.04.2026. **Принята к публикации:** 08.06.2026. **Опубликована онлайн:** 20.08.2026.
Article submitted: 27.04.2026. **Accepted for publication:** 08.06.2026. **Published online:** 20.08.2026.