



Фосапрепитант: современные возможности предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией

Н.А. Огнерубов ✉

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия

Аннотация

Актуальность. Среди современных методов лечения злокачественных опухолей химиотерапия (ХТ) занимает лидирующее положение. Тошнота и рвота, индуцированные ХТ, наблюдаются у 30–90% пациентов на протяжении 0–120 ч после применения умеренно и высокоэметогенной ХТ. Их наличие может весьма серьезно повлиять на качество лечения, повседневную жизнедеятельность и приверженность лечению, что снижает эффективность терапии и продолжительность жизни.

Материалы и методы. Автор приводит результаты систематического обзора научных статей, включая клинические исследования, посвященные эффективности применения антагониста рецепторов нейрокина-1 фосапрепитанта для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных ХТ. Исследовались данные из базы PubMed.

Результаты. Предупреждение и лечение тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, представляет жизненно важную проблему, и ее следует рассматривать как необходимый этап при применении специальных методов лечения, включая симптоматическую терапию. С этой целью международные организации рекомендуют применять тройную комбинацию с включением антагонистов рецепторов нейрокина-1, серотониновых 5-гидрокситриптами-3-рецепторов и дексаметазона. Согласно полученным данным эффективность фосапрепитанта доказана в острой, отсроченной и общей фазах в ряде крупных, хорошо спланированных исследований – препарат позволяет снизить частоту нежелательных явлений в 2,7–4,4 раза по сравнению с апрепитантом.

Заключение. Фосапрепитант является антагонистом рецепторов нейрокина-1, при внутривенном введении он быстро превращается в апрепитант. Применение его в составе триплета с антагонистами серотониновых 5-гидрокситриптами-3-рецепторов и дексаметазоном у пациентов, получающих умеренно и высокоэметогенную ХТ, позволяет достичь большей частоты полных ответов при контроле тошноты и рвоты. В целом фосапрепитант хорошо переносится.

Ключевые слова: фосапрепитант, антагонисты рецепторов нейрокина-1, химиотерапия, тошнота, рвота

Для цитирования: Огнерубов Н.А. Фосапрепитант: современные возможности предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией. Современная Онкология. 2022;24(4):477–486. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202019

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Fosaprepitant: current options to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review

Nikolai A. Ognerubov ✉

Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Abstract

Background. Chemotherapy (CT) is a mainstay of treatment for malignant tumors. CT-induced nausea and vomiting are observed in 30–90% of patients within 0–120 h after moderate and highly emetogenic CT administration. These adverse events can severely impact the quality of treatment, daily life, and adherence to treatment, thus reducing the effectiveness of therapy and survival.

Materials and methods. The author provides the results of a systematic review of research papers, including clinical studies, on the efficacy of the neurokinin-1 receptor antagonist fosaprepitant to prevent CT-induced nausea and vomiting. Data from the PubMed database were reviewed.

Results. The prevention and treatment of CT-associated nausea and vomiting are vital during special therapy, including symptomatic therapy. International organizations recommend using a triple combination with antagonists of neurokinin-1 and 5-hydroxytryptamine-3 receptors and dexamethasone. According to the data obtained, the efficacy of fosaprepitant has been proven in delayed and general phases in several large, well-planned studies; the drug reduces the incidence of adverse events by 2.7–4.4 times compared with aprepitant.

Conclusion. Fosaprepitant is an antagonist of neurokinin-1 receptors; when administered intravenously, it rapidly converts into aprepitant. When used as part of a triple combination with 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists and dexamethasone in patients receiving moderate and highly emetogenic CT leads to a higher rate of complete response when controlling nausea and vomiting. In general, fosaprepitant is well tolerated.

Keywords: fosaprepitant, neurokinin-1 receptor antagonists, chemotherapy, nausea, vomiting

For citation: Ognerubov NA. Fosaprepitant: current options to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting: A review. Journal of Modern Oncology. 2022;24(4):477–486. DOI: 10.26442/18151434.2022.4.202019

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Введение

В настоящее время злокачественные опухоли являются глобальной проблемой и тяжелым бременем для здравоохранения всего мира. По данным Globocan, в 2020 г. число новых случаев рака в мире увеличилось, составив 19,3 млн, как и количество смертей – 10 млн [1]. В последние годы для лечения злокачественных опухолей предложены новые методы, такие как таргетная терапия, иммунотерапия и генная терапия. Тем не менее традиционная цитотоксическая химиотерапия (ХТ) занимает лидирующее положение. Ввиду особенностей механизма действия химиопрепараты наряду с опухолевыми клетками повреждают и нормальные клетки, что приводит к развитию побочных эффектов. В рутинной практике при лечении злокачественных новообразований тошнота и рвота относятся к наиболее частым – от 70 до 80% больных. Это причиняет страдания, нарушающие ритм и качество жизни пациентов, снижает приверженность лечению и, как следствие, – эффективность терапии и продолжительность жизни пациентов [2].

Для оценки влияния тошноты и рвоты, индуцированных применением умеренно и высокоэметогенной ХТ, на качество жизни, проведено проспективное многоцентровое наблюдательное исследование в 14 учреждениях Дании, Франции, Италии, Германии, Великобритании и США с 2001 по 2002 г. Всего в исследование включили 298 больных после умеренно и высокоэметогенной ХТ – 231 и 67 пациентов соответственно [3].

Согласно полученным данным о рвоте сообщили 36,4% больных, причем острая рвота отмечена в 13,2% наблюдений, а отсроченная – в 32,5%. Тошноту отмечали 59,7% больных, причем в 36,2% случаев она наблюдалась в течение первых 24 ч, а отсроченная – в 54,3%. Частота острой рвоты у лиц с умеренно и высокоэметогенной ХТ была практически одинаковой, составив 11,9 и 13,2% соответственно.

В то же время пациенты, получавшие высокоэметогенную терапию (в 91% случаев с цисплатином), значительно чаще сообщали об отсроченной рвоте ($p < 0,05$). Различий в частоте между острой и отсроченной тошнотой у пациентов обеих групп не отмечено. Однако больные, получавшие высокоэметогенную терапию, отмечали более выраженную отсроченную тошноту со 2-го по 5-й день.

По мнению авторов, индуцированные ХТ отсроченные тошнота и рвота оказывают более серьезное влияние на повседневную жизнь, чем острые. Это может быть обусловлено большей продолжительностью, в течение которой может наблюдаться тошнота и рвота. Влияние тошноты и рвоты на повседневную жизнь пациентов различно – почти у каждого второго больного снижалось качество жизни даже несмотря на применение умеренно эметогенной ХТ [3].

Одним из эффективных методов профилактики тошноты и рвоты является предварительное введение противорвотных препаратов до ХТ и во время нее. Медицинские мероприятия по профилактике и устранению данных состояний имеют много недостатков как организационного, так и медицинского характера. Так, исследования В. Zhang и соавт. (2018 г.) продемонстрировали недостаточный уровень соблюдения рекомендаций по применению противорвотных средств [4].

В зависимости от риска возникновения и частоты рвоты все противоопухолевые препараты делятся на 4 группы (классы):

- высокий риск – более 90%;
- умеренный риск – 30–90%;
- низкий риск – 10–30%;
- минимальный – ниже 10% [5].

В зависимости от времени возникновения тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, различают 3 фазы:

- Острая рвота; развивается сразу после введения препарата и на протяжении суток, 0–24 ч; отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота; возникает в течение 25–120 ч; менее интенсивная, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- Рвота на протяжении общей фазы 0–120 ч.

Неконтролируемая рвота развивается на фоне применения антиэметиков и требует дополнительной медикаментозной коррекции. Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах при неэффективности противорвотных препаратов на предыдущих курсах лечения. Рефлекторная развивается в виде условного рефлекса на ХТ и/или сопутствующие ей условия. Известно, что риск возникновения рвоты зависит от количества предшествующих циклов [6]. Факторы риска развития тошноты и рвоты делятся на ассоциированные с ХТ и с пациентом. К связанным с ХТ факторам относят препарат, дозовый режим и способ его введения, локализацию очага; к категории, ассоциированной с пациентом, – женский пол, молодой возраст (до 55 лет), частоту употребления алкоголя, предшествующие циклы ХТ, тошноту во время беременности, склонность к укачиванию в транспорте, тревожность [7–11].

Патофизиологический механизм возникновения тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, обусловлен сложной нейронной сетью в кишечнике и центральной нервной системе. Его реализация осуществляется благодаря наличию нейротрансмиттеров, таких как гистамин, дофамин, глюкокортикоиды, серотонин, вещество Р и соответствующие им рецепторы, в частности нейрокинин-1 и 5-гидрокситриптамин-3-рецепторы (5-НТЗ).

Один путь включает действие вещества Р на рецепторы нейрокина-1 в кишечнике и центральной нервной системе. ХТ индуцирует высвобождение вещества Р в указанных областях, которые, воздействуя на рецепторы нейрокина-1, вызывают их активацию во время острой и отсроченной фаз. Кроме того, есть доказательства перекрестного взаимодействия между путями рвоты, в связи с этим комбинация антагонистов рецепторов нейрокина-1, серотонина 5-НТЗ и дексаметазона оказывает синергетическое противорвотное действие [12]. В настоящее время у большинства пациентов, получающих умеренно и высокоэметогенную ХТ, с целью профилактики тошноты и рвоты применяют терапию, состоящую из ингибиторов рецепторов нейрокина-1, 5-НТЗ и дексаметазона [13, 14].

Несоблюдение режима лечения может сказаться на эффективности терапии. Кроме того, некоторые пациенты испытывают затруднения при глотании, а биодоступность может быть снижена из-за нарушения работы желудочно-кишечного тракта [15]. Тем не менее, несмотря на успехи по предотвращению и лечению тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, только в 70–80% случаев возможно получить желаемый эффект [16]. А более 30% пациентов страдают от этих состояний после применения противорвотных препаратов [2].

До открытия рецепторов нейрокина-1 основными противорвотными препаратами были антагонисты 5-НТЗ-рецепторов и глюкокортикоиды. Их применение позволяло улучшать контроль тошноты и рвоты у пациентов, получавших ХТ [17]. Однако сложившаяся клиническая практика свидетельствовала о недостаточной эффективности этих препаратов в лечении отсроченных тошноты и рвоты относительно острой фазы [18]. Кроме того, некоторые авторы сообщали, что введение антагонистов серотониновых 5-НТЗ-рецепторов способствовало увеличению частоты тошноты при снижении доли рвоты [19].

Дексаметазон является эффективным препаратом для подавления индуцированных ХТ тошноты и рвоты и входит практически во все противорвотные схемы. Однако даже краткосрочное его применение может вызвать стероид-индуцированные побочные эффекты, такие как повышение уровня глюкозы в крови и снижение минеральной плотности костной ткани [20]. В связи с этим в литературе приводятся результаты исследований как по однодневному, так и трехдневному применению дексаметазона с целью профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с умеренно и высокоэметогенной ХТ [21]. Так, международные руководства рекомендуют постоянное введение дексаметазона в отсроченной фазе (2–5-й дни) пациентам, получающим ХТ с цисплатином [13].

Для пациентов, получающих карбоплатин, рекомендации Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO), Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC), Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology – ESMO) содержат указания о применении однократной дозы дексаметазона в комбинации с антагонистами рецепторов нейрокинина-1 и 5-НТЗ [22].

Группа авторов в апреле 2022 г. опубликовала результаты сетевого метаанализа, сравнивавшего однодневное и трехдневное применения дексаметазона в сочетании с ингибиторами рецепторов нейрокинина-1 и серотониновых 5-НТЗ-рецепторов для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных карбоплатином и некарбоплатиновой ХТ [23].

В анализ включили 17 рандомизированных клинических исследований с участием 4534 пациентов за период до 15 мая 2021 г. Первичная конечная точка включала полный клинический ответ – отсутствие рвоты и необходимости применения препаратов для экстренной помощи в отсроченную фазу (25–120 ч). Вторичная конечная точка характеризовалась отсутствием тошноты в отсроченную фазу.

Авторы сообщили, что противорвотные эффекты трехдневного применения дексаметазона в сочетании с антагонистами рецепторов нейрокинина-1 и однодневного применения дексаметазона в аналогичной комбинации у пациентов, получавших карбоплатин и некарбоплатиновые режимы ХТ, статистически значимо не различались. Тем не менее трехдневное применение дексаметазона оказывает большее противорвотное действие, чем однодневная доза. Разница в абсолютном риске составила 9 и 24,7%. Эти данные свидетельствуют, что непрерывное введение дексаметазона начиная со 2-го дня может повысить эффективность профилактики тошноты и рвоты с отсроченным началом у больных, получающих карбоплатин и некарбоплатиновую ХТ [23].

Успехи в понимании патофизиологии тошноты и рвоты, обусловленных ХТ, привели к появлению новых вариантов противорвотной терапии. Так, в 2003 г. одобрен первый антагонист рецепторов нейрокинина-1 – апрепитант¹. Его внедрение значительно повысило эффективность контроля тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, и препарат включили в стандартные схемы противорвотной терапии [20, 24–27].

Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 обладают противовоспалительной, противорвотной и противоопухолевой активностью. Так, апрепитант ингибирует пролиферацию, индукцию апоптоза и остановку клеточного цикла при плоскоклеточном раке пищевода [28].

Международные рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), MASCC, ESMO содержат указания по профилактике тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ. С этой целью рекомендуется тройная терапия, включающая антагонисты рецепторов нейрокинина-1 и серотониновых 5-НТЗ-рецепторов, а также дексаметазон. В некоторых рекомендациях в эту схему добавляют оланзапин [27, 29, 30].

Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 подробно изучены и включены в комбинации с другими противорвотными препаратами для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ. В многонацио-

нальном рандомизированном исследовании III фазы включение апрепитанта в эти рекомендации показало более высокую эффективность предотвращения тошноты и рвоты, чем его отсутствие, составляя 83,2% против 71,3% [31].

В 2008 г. одобрена его внутривенная форма – фосапрепитант – пролекарство, которое после введения быстро метаболизируется в апрепитант² [32]. Его можно вводить пациентам с дисфагией, тем самым улучшая соблюдение режимов ХТ³.

Фосапрепитант является пролекарством апрепитанта, высокоаффинным антагонистом рецепторов нейрокинина-1. Терапевтический эффект обусловлен действием апрепитанта⁴. Его биодоступность составляет почти 100%, что намного выше, чем у апрепитанта. Он удобен в применении и обладает характеристиками быстрого действия. Фосапрепитант может быстро превращаться в активные соединения в печени [33]. Нейротрансмиттер вещество Р является природным лигандом для рецепторов нейрокинина-1, расположенных в центральной нервной системе, и принимает участие в патофизиологии отсроченной рвоты.

Апрепитант имеет низкое сродство к рецепторам нейрокинина-2 и -3, а также незначительное сродство или его отсутствие к серотониновым, дофаминовым или глюкокортикоидным рецепторам. Он усиливает противорвотное действие ондансетрона и дексаметазона как в острой, так и в отсроченной фазе рвоты, вызванной цисплатином⁵. Он проникает через гематоэнцефалический барьер. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, концентрация фосапрепитанта в головном мозге после однократного внутривенного введения в дозе 150 мг в связи с нейрокининовыми рецепторами-1 обнаружена в 100% случаев через 24 ч, в 97% – через 48 ч и в 41–75% – через 120 ч⁶ [34].

Одной из проблем, связанных с применением фосапрепитанта, являются реакции в месте инфузии и развитие гиперчувствительности. По данным ретроспективных исследований, частота их колеблется от 1,2 до 67%. Они проявляются в виде отека, покраснения, сыпи, боли, экстравазации и тромбофлебита [9, 35–37]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе фосапрепитанта были утомляемость, диарея и запор [38].

Многие противорвотные схемы лечения снижают частоту рвоты, но в меньшей степени способны уменьшить и частоту возникновения тошноты. Однако пациенты, получавшие умеренно и высокоэметогенную ХТ, показывают, что тошнота является более серьезной проблемой, чем рвота [39]. Контроль над тошнотой все-таки остается субоптимальным. Результаты клинических исследований по изучению эффективности фосапрепитанта относительно тошноты неоднозначны. Не обнаружено существенных различий на основе фосапрепитанта по частоте отсутствия тошноты или значительной тошноты в любой фазе при высокоэметогенной ХТ.

Практически все рандомизированные клинические исследования по сравнительной эффективности противорвотных препаратов сосредоточены на контроле рвоты. Только некоторые из них включали конечные точки по контролю тошноты, обычно как вторичные или исследовательские [38]. На сегодняшний день несколько исследований продемонстрировало значительное улучшение контроля над тошнотой при добавлении антагонистов рецепторов нейрокинина-1 к антагонистам серотониновых 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазону [38, 40]. Так, по данным С. Weinstein и соавт. (2016 г.),

¹EMEND: Package Insert and Label Information Merck Sharp & Dohme LLC. Available at: <https://druginserts.com/lib/rx/meds/emend-2/> Accessed: 13.09.2022.

²Patient Information EMEND® (EE mend) (fosaprepitant) for injection. Available at: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/emend_iv/emend_iv_ppi.pdf. Accessed: 13.09.2022.

³EMEND (fosaprepitant dimeglumine) for Injection, 150 mg. Merck Sharp & Dohme Corp. Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022023Orig1s004.pdf. Accessed: 13.09.2022.

⁴IVEMEND 150 mg powder for solution for infusion. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ivemend-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 13.09.2022.

⁵EMEND (fosaprepitant) for injection, for intravenous use Initial U.S. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022023s017lbl.pdf. Accessed: 13.09.2022.

⁶EMEND (fosaprepitant) for injection, for intravenous use Initial U.S. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022023s017lbl.pdf. Accessed: 13.09.2022.

применение однократной дозы фосапрепитанта в составе триплета для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ, достоверно увеличивало долю пациентов без значительной тошноты в общей фазе – 83,2%, в группе контроля – 77,9% [38].

Для пациентов, получающих умеренно и высокоэметогенную ХТ с целью предупреждения тошноты и рвоты, во всех основных международных руководствах рекомендуются схемы из трех препаратов, которые включают антагонисты рецептора нейрокинина-1 и серотониновых 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазон или оланзапин [41]. Эффективность однократного внутривенного введения 150 мг фосапрепитанта в комбинации с антагонистами серотониновых 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазоном для профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной ХТ, изучалась в 2 рандомизированных двойных слепых многоцентровых исследованиях III фазы [40, 42].

S. Grunberg и соавт. (2011 г.) изучили эффективность однократной дозы фосапрепитанта по сравнению с апрепитантом при лечении тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной ХТ, с 70 мг/м² дисплатина и больше в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы EASE в период с февраля 2008 по июнь 2009 г. в 27 странах. В исследование включили 2322 пациента, ранее не получавших ХТ, содержащую дисплатин. Наиболее распространенными злокачественными опухолями были рак легких – 46,9%, органов желудочно-кишечного тракта – 21,4%, а также злокачественные опухоли репродуктивной и мочеполовой системы – 15,1%. Пациенты получали 150 мг фосапрепитанта внутривенно в 1-й день в комбинации с 32 мг ондансетрона внутривенно и 12 мг дексаметазона внутрь, по 8 мг – во 2–4-й дни. Вторая группа получала 125 мг апрепитанта внутрь в 1-й день и по 80 мг во 2–3-й дни, 32 мг ондансетрона внутривенно и 12 мг дексаметазона внутрь в 1-й день и по 8 мг – во 2–4-й дни.

Первичной конечной точкой являлся полный ответ (отсутствие эпизодов рвоты или позывов на рвоту без применения препаратов спасения) в течение общей фазы 0–120 ч. Вторичными конечными точками были полный ответ во время отсроченной фазы и отсутствие рвоты в течение общей фазы риска. Согласно полученным результатам полный ответ в группе фосапрепитанта в общей фазе составил 71,9%, а в группе апрепитанта – 72,3%. Разница между ними составила 0,4%. Относительно вторичной конечной точки – о полном ответе сообщили 74,3% пациентов в группе фосапрепитанта и 74,2% больных, получавших апрепитант. Разница между ними – 0,1% (табл. 1). Отсутствие рвоты в общую фазу (вторичная конечная точка) в группе фосапрепитанта отмечали 72,9% пациентов, а в группе апрепитанта – 74,6%. Разница – 1,7%.

Конечной точкой для тошноты была доля пациентов, не сообщивших о значительной тошноте во время общей фазы риска и о тошноте за аналогичный период. Согласно результатам в группе фосапрепитанта о значительной тошноте не сообщили 70,1% пациентов, в то время как в группе апрепитанта – 70,4%, разница – 0,3%. Таким образом, результаты исследования EASE показали, что контроль тошноты и рвоты при применении режима фосапрепитанта и апрепитанта эквивалентен в пределах не меньшей эффективности по первичным и вторичным конечным точкам.

В целом профиль нежелательных явлений при применении фосапрепитанта в дозе 150 мг соответствовал таковому при использовании апрепитанта. Отмечалось некоторое увеличение частоты артериальной гипертензии при введении фосапрепитанта (1,5%) относительно апрепитанта (0,6%). У 25 пациентов в месте введения фосапрепитанта отмечались сильная эритема, зуд, уплотнение, боль и развитие флебита. Среднее время начала для всех нежелательных явлений составило 7 дней по окончании инфузии. Исследование показало, что однократная внутривенная инфузия 150 мг фосапрепитанта не уступает пероральному приему апрепитанта в течение 3 дней. Режим фосапрепитанта хо-

рошо переносится больными при проведении высокоэметогенной ХТ. Это обеспечивает разумную терапевтическую альтернативу [42].

Эффективность схемы, включающей однократное внутривенное введение 150 мг фосапрепитанта совместно с антагонистами серотониновых 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазоном для предотвращения тошноты и рвоты при умеренно эметогенной ХТ, изучена в международном рандомизированном двойном слепом многонациональном исследовании III фазы PN031 [38]. С. Weinstein и соавт. (2016 г.) представили результаты этого исследования, которое проводилось в 125 центрах 30 стран в период с 30 октября 2012 по 3 ноября 2014 г. Все пациенты получали умеренно эметогенную ХТ, исключая схему АС. Это первое исследование, при котором оценивалась эффективность антагонистов рецепторов нейрокинина-1 для предотвращения тошноты и рвоты с использованием умеренно эметогенной ХТ без антрациклинов и циклофосамида.

Это обусловлено тем, что схема АС относилась к умеренно эметогенной. Однако в 2011 г. ее реклассифицировали как высокоэметогенную в связи с индукцией тошноты и рвоты у пациентов с раком молочной железы [43].

Пациенты 1-й группы получали фосапрепитант внутривенно в дозе 150 мг, а пациенты 2-й, контрольной, – плацебо в дополнение к ондасетрону и дексаметазону. Первичной конечной точкой была доля больных, достигших полного ответа (отсутствие рвоты и необходимости применения препаратов неотложной помощи) в отсроченной фазе (25–120 ч). Вторичная конечная точка включала долю лиц с полным ответом в общей и острой фазах (0–120 и 0–24 ч) и отсутствие рвоты в общей фазе. В качестве исследовательских конечных точек оценивались тошнота и функциональный индекс жизнедеятельности – рвота.

Фосапрепитант статистически достоверно улучшал полный ответ в отсроченной фазе, составляя 78,9%, и в группе плацебо – 68,5%, аналогично и в общей фазе – 77,1 и 66,9% соответственно. Однако в острой фазе частота полных ответов в обеих группах была практически одинаковой – 93,2 и 91% (см. табл. 1).

При сравнительном анализе вторичных конечных точек в общей фазе режим фосапрепитанта значительно превосходил плацебо по отсутствию рвоты, частота которой составила 82,7 и 72,9% соответственно. Это в полной мере относится и к оценке значительной тошноты, которая отсутствовала у 83,2% пациентов при применении фосапрепитанта и у 77,9% в группе контроля. Исследовательская конечная точка – отсутствие рвоты в отсроченной фазе – также была лучше при использовании фосапрепитанта, различия составили 8,8%, $p < 0,001$.

Доля пациентов, у которых тошнота и рвота не влияли на повседневную жизнь, была достоверно выше в режиме фосапрепитанта относительно плацебо – 81 и 75,5% соответственно. Среди нежелательных явлений в группе фосапрепитанта наблюдались 3 случая тромбоза в месте инфузии (0,6%).

Таким образом, однократное введение фосапрепитанта в триплетной комбинации с антагонистом серотониновых 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазоном продемонстрировало лучший контроль тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ, без схемы АС, поскольку была достигнута первичная конечная точка [38]. Результаты представленных рандомизированных исследований по изучению эффективности режима однократного введения 150 мг фосапрепитанта для предотвращения индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ тошноты и рвоты отражает табл. 1.

В 2020 г. С. Weinstein и соавт. опубликовали апостериорный анализ, основанный на данных рандомизированного исследования III фазы PN301. Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности однократного введения фосапрепитанта при различных нозологических вариантах рака. Последние включали колоректальный

рак или опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легких, молочной железы и гинекологический рак. В исследование включались пациенты с опухолями в указанных локализациях, ранее не получавшие умеренно или высокоэметогенную ХТ, которым планировалось проведение умеренно эметогенной ХТ по схеме АС. В подгруппе рака желудочно-кишечного тракта или колоректального рака большинство больных получали многодневные схемы ХТ на основе карбоплатина. При раке легкого и молочной железы большая часть получала однодневные схемы.

Больных случайным образом распределили на 2 группы. Одна получала однократное введение 150 мг фосапрепитанта за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, а вторая, контрольная, – плацебо. Пациенты обеих групп принимали внутрь ондансетрон с дексаметазоном. При этом разрешалось использовать препараты для экстренной помощи.

Первичной конечной точкой для оценки эффективности была доля больных, достигших полного ответа в отсроченной фазе. В качестве вторичных конечных точек оценивали частоту полных ответов в общей и острой фазах (0–120 и 0–24 ч) и долю пациентов без рвоты (без эпизодов рвоты, включая отсутствие рвоты) во время общей фазы, а также безопасность и переносимость. В исследование включили 904 пациента, из которых 456 получали фосапрепитант, а 448 – плацебо.

Доля лиц с полным ответом в отсроченной фазе была выше при схеме фосапрепитанта относительно контроля при всех вариантах рака. Эти различия для опухолей желудочно-кишечного или колоректального тракта составили 8%, для рака легкого – 6,2%, для рака молочной железы – 7,8% и максимално, 22%, – при гинекологическом раке (табл. 2) [44].

Практически идентичные результаты получены при сравнительном анализе частоты полных ответов на лечение с фосапрепитантом и в общей фазе, составив 8,2, 6,2, 5,8 и 22,1% соответственно. В то же время частота полных ответов в острой фазе была высокой как в группе фосапрепитанта, так и в контроле, без существенных различий (см. табл. 2).

Доля лиц без рвоты при опухолях желудочно-кишечного тракта или колоректальном раке была более высокой при применении фосапрепитанта относительно контроля на протяжении всех фаз. Причем наибольшая разница между ними (10,2%) констатирована в общей фазе. Более высокие показатели отмечены в группе фосапрепитанта по сравнению с контролем на протяжении всех трех фаз при гинекологическом раке. Режим фосапрепитанта в целом хорошо переносился во всех подгруппах, а доля нежелательных явлений, связанных с лечением, была одинаковой в обеих группах при всех вариантах рака.

Представленные результаты ретроспективного апостериорного анализа показали, что однодневный режим введения фосапрепитанта в комбинации с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном более эффективен в предотвращении тошноты и рвоты, индуцированных умеренно эметогенной ХТ, независимо от вариантов рака. При этом выявлено, что схема ХТ и ее продолжительность также не влияют на ответ при применении фосапрепитанта. Его лечебный эффект более благоприятен в отсроченной фазе и в подгруппе на основе карбоплатина [44].

Фосапрепитант одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами в США в качестве альтернативы пероральному апрепитанту в 2008 г. В 2017 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования III фазы в параллельных группах с активным контролем оценки эффективности и переносимости фосапрепитанта у пациентов, получавших высокоэметогенную терапию в 21 центре Китая. Это первое исследование, проведенное среди азиатских стран [45].

Пациентов рандомизировали в две группы. Одна из них получала 150 мг фосапрепитанта в 1-й день в комбинации с гранисетроном и дексаметазоном, а другая – 125 мг апрепитанта внутрь в 1-й день и по 80 мг – во 2–3-й дни плюс гранисетрон и дексаметазон. Режим ХТ включал высокоэметогенный препарат цисплатин в дозе 60–80 мг/м² в 1-й день.

Таблица 1. Эффективность режима однократного введения фосапрепитанта для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ
Table 1. Efficacy of a single-dose regimen of fosaprepitant to prevent nausea and vomiting induced by moderate- and high-emetogenic chemotherapy (CT)

Исследования	Число больных	Полный ответ, %, фаза		
		общая	острая	отсроченная
Высокоэметогенная ХТ				
<i>S. Grunberg; EASE (2011 г.) [42]</i>				
Контроль	1147	71,9	89	74,3
Апрепитант	1175	72,3	88	74,2
<i>H. Saito [40] (2013 г.)</i>				
Контроль	173	65	94	64
Плацебо	167	49	81	47
Умеренно эметогенная ХТ				
<i>C. Weinstein (2016 г.); PN301 [38]</i>				
Контроль	502	77,1	93,2	78,9
Плацебо	498	66,9	91	68,5

Таблица 2. Частота полных ответов (%), разница относительно контроля) в группе фосапрепитанта при различных вариантах опухолей [44]
Table 2. Complete response rate (%), difference from control) in the fosaprepitant group for different tumors [44]

Локализация опухоли	Отсроченная фаза	Общая фаза	Острая фаза
Желудочно-кишечный тракт или колоректальный рак	8,1	8,2	4,0
Легкие	6,2	6,2	0,6
Молочная железа	7,8	5,8	0
Гинекологические опухоли	22	22,1	5,1

Первичной конечной точкой был полный ответ на протяжении общей фазы (0–120 ч), определяемый как отсутствие рвоты и/или позывов на рвоту при неиспользовании препаратов скорой помощи. Оценку проводили с помощью модели наименьшей эффективности. Вторичные конечные точки включали число пациентов, достигших полного ответа в острой (0–24 ч) и отсроченной фазах (25–120 ч), а также время до первого эпизода рвоты и частоту ее эпизодов в сутки; время до первой реанимационной терапии и долю больных, ее получавших; частоту пациентов без выраженной тошноты и без тошноты.

За период с ноября 2014 по июль 2015 г. рандомизировано 645 пациентов, из них 328 – в группу фосапрепитанта и 317 – в группу апрепитанта. Предшествующая ХТ включала схемы, содержащие цисплатин, АВВД, АС. Частота тошноты и рвоты, ассоциированных с ХТ, составила 34,2%, с цисплатином – 37,1%, а при его отсутствии – 29, 8%. По результатам, исследование достигло predeterminedной первичной конечной точки, поскольку фосапрепитант не уступал апрепитанту по эффективности. Полный ответ в общей фазе достигнут у 89,33% больных в группе фосапрепитанта и у 92,74% – при применении апрепитанта, т.е. без существенной разницы. В период общей фазы 95,73% пациентов, получавших фосапрепитант, сообщили о полной ремиссии рвоты и 95,9% – в группе апрепитанта. В отсроченной фазе полный ответ констатирован у 91,16% лиц, получавших фосапрепитант, и у 93,38% в группе апрепитанта.

При сравнительном анализе результатов вторичных конечных точек в обеих группах существенной разницы между ними не выявлено. Это свидетельствует о том, что по эффективности фосапрепитант также не уступает апрепитанту по времени до начала терапии и частоте применения терапии. Он хорошо переносится с приемлемыми нежела-

тельными явлениями, частота которых в группе фосапрепитанта аналогична таковой при апрепитанте, составляя 6,1 и 7,26% соответственно. Профиль его безопасности по сравнению с предыдущими исследованиями схожий.

Полученные результаты свидетельствуют, что одноклассный режим приема 150 мг фосапрепитанта в комбинации с антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном не уступает стандартному трехдневному пероральному режиму апрепитанта для предотвращения индуцированных высокоэметогенной ХТ тошноты и рвоты у китайских пациентов. Его применение может быть альтернативным вариантом противорвотной терапии [45].

Эффективность антагонистов рецепторов нейрокина-1 в зависимости от схемы ХТ представлена в ряде исследований. Так, М. Di Maio и соавт. (2018 г.) представили результаты метаанализа 9 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность фосапрепитанта в составе тройной комбинации с антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном в предотвращении тошноты и рвоты, индуцированных ХТ с карбоплатином. В контрольной группе применяли двухкомпонентную схему с антагонистами серотониновых 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном.

Первичная конечная точка расценивалась как полный ответ, определяемый отсутствием рвоты и неиспользованием препаратов для неотложной помощи. При этом полный ответ оценивался в острую, отсроченную и общую фазы. Добавление антагонистов рецепторов нейрокина-1 сопровождалось значительным увеличением частоты полных ответов во время острой фазы – 94,5 и 90,1% в контроле, отсроченной фазы – 76,4% против 61,7% в контроле и общей фазы – 75,3% против 60,4% в контроле. Различия во всех фазах статистически достоверны. Авторы считают, что применение антагонистов рецептора нейрокина-1 в составе тройной комбинации с целью профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ с карбоплатином, способствует статистически значимому увеличению полного ответа относительно двухкомпонентной противорвотной схемы [24].

В 2021 г. V. Piechotta и соавт. опубликовали результаты сетевого метаанализа по эффективности различных противорвотных средств у взрослых пациентов с солидными или гематологическими злокачественными новообразованиями в профилактике тошноты и рвоты, вызванных умеренно или высокоэметогенной ХТ. С этой целью они провели поиск рандомизированных контролируемых исследований, материалов конференций и реестров исследований по базам литературных данных CENTRAL, MEDLINE и Embase за период с 1988 по февраль 2021 г. [14]. Сравнивалась эффективность триплетных комбинаций, включающих антагонисты рецепторов нейрокина-1, серотониновых 5-НТ3-рецепторов и кортикостероиды, для предотвращения тошноты и рвоты в острой (1-й день), отсроченной (2–5-й дни) и общей фазах (1–5-й дни), индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ.

Эффект лечения оценивали по отношению рисков (ОР). Приоритетными исходами были полный контроль над тошнотой и рвотой во время отсроченной и общей фаз, полный контроль над тошнотой в период общей фазы, оценивались качество жизни, серьезные нежелательные явления и смертность в ходе исследования. В качестве эталона авторы избрали апрепитант в комбинации с гранисетроном для профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной ХТ, а гранисетрон – для умеренно эметогенной ХТ [14].

Для оценки эффективности профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной ХТ, в анализ включено 73 клинических рандомизированных исследования с участием 25 275 пациентов и сравнением 14 комбинаций лечения ингибиторами рецепторов нейрокина-1, серотониновыми 5-НТ3-рецепторами и дексаметазоном. Согласно полученным данным полный контроль над рвотой в период общей фазы (1–5-й дни) получен у 704 из 1 тыс. участников при применении апрепитанта и гранисетроном.

Однако в 39 рандомизированных исследованиях при сравнительной оценке 12 лечебных схем показана большая эффективность фосапрепитанта и палоносетроном: этот режим позволил достичь полного контроля над тошнотой и рвотой у 746 пациентов из 1 тыс., ОР 1,06, 95% Доверительный интервал (ДИ) 0,96–1,19 [14].

Нежелательные явления при лечении апрепитантом и гранисетроном, по результатам сетевого анализа, отмечались у 35 из 1 тыс. пациентов. Данные 23 рандомизированных клинических исследований с участием 16 065 больных свидетельствуют, что серьезные нежелательные явления испытывали меньшее число пациентов при применении комбинаций фосапрепитанта с ондансетроном – 8 из 1 тыс. больных (ОР 0,23, 95% ДИ 0,05–1,07) – и фосапрепитанта с гранисетроном – 13 из 1 тыс. пациентов (ОР 0,37, 95% ДИ 0,09–1,50) [14]. Согласно полученным данным применение фосапрепитанта в триплетной комбинации позволяет существенно, в 2,7–4,4 раза, снизить частоту серьезных нежелательных явлений относительно апрепитанта. Таким образом, результаты анализа показали, что фосапрепитант в схемах контроля тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной ХТ, на протяжении общей фазы (1–5-й дни) не уступает по эффективности апрепитанту, а также позволяет снизить частоту серьезных нежелательных явлений относительно апрепитанта.

Несмотря на то что индуцированные ХТ тошнота и рвота хорошо контролируются в острой фазе с помощью антагонистов серотониновых 5-НТ3-рецепторов в сочетании с дексаметазоном, их частота в отсроченной фазе остается высокой и часто недооценивается. Метаболический цикл фосапрепитанта составляет 48 ч. В связи с этим предпринято исследование по его пролонгированному применению в 1 и 3-й дни совместно с палоносетроном и дексаметазоном для достижения контроля над отсроченными тошнотой и рвотой, индуцированными высокоэметогенной ХТ [46].

В 2022 г. А. Gao и соавт. опубликовали результаты исследования по сравнению эффективности и безопасности пролонгированного приема фосапрепитанта в дозе 150 мг в 1, 3-й дни и в 1-й день (обычная группа) у пациентов, получивших высокоэметогенную ХТ. Первичная конечная точка – частота отсроченной тошноты и рвоты. Вторичная конечная точка – нежелательные явления, связанные с препаратом. Всего в исследование включили 156 пациентов. Проводимые схемы лекарственной терапии классифицированы как высокоэметогенные. Больных рандомизировали в обычную группу (n=79), где они получали 150 мг фосапрепитанта в 1-й день, и в пролонгированную (n=77), где им давали 150 мг фосапрепитанта в 1 и 3-й дни совместно с палоносетроном и дексаметазоном во 2 и 3-й дни. В обеих группах частоту тошноты и рвоты оценивали в острой, отсроченной и общей фазах после начала ХТ (табл. 3) [46].

При сравнительном анализе установлено, что доля пациентов, испытывающих тошноту в группе пролонгированного лечения в общей фазе, составила 5,97%, а при обычном введении – 12,2%. Аналогичные преимущества пролонгированного применения фосапрепитанта выявлены и в отсроченной фазе, частота тошноты 1-й степени в которой составила 3,9%, в обычной группе – 10,44%. Тошноту 1-й степени с 1-го по 14-й день при пролонгированном лечении испытывали 4,16% больных по сравнению с 9,62% в обычной группе. Пролонгированный режим фосапрепитанта по контролю рвоты значительно превосходил обычный в общей фазе, составляя 1,56 и 3,8%. Доля лиц с рвотой 1-й степени при пролонгированном лечении была достоверно ниже, чем при обычном, в общей и отсроченной фазах (см. табл. 3) [46].

Полученные данные демонстрируют более высокие достоверные показатели отсутствия тошноты у пациентов с длительным применением фосапрепитанта относительно обычного во время отсроченной и общей фаз, что, безусловно, свидетельствует об улучшении качества жизни. Прослежена также частота тошноты и рвоты за пределами 336 ч в обеих группах, разницы между ними не получено, а одно-

кратное введение фосапрепитанта не уступает двукратно-му режиму для контроля тошноты и рвоты после 5 дней. При оценке безопасности установлено, что дополнительное введение фосапрепитанта хорошо переносится, каких-либо новых нежелательных явлений не отмечалось. Полученные результаты демонстрируют эффективность пролонгированного введения фосапрепитанта с целью профилактики тошноты и рвоты, особенно в отсроченной фазе, при проведении высокоэметогенной ХТ [46].

В 2022 г. G. Dranitsaris и соавт. опубликовали результаты реального ретроспективного наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности применения антагонистов рецепторов нейрокина-1, включая фосапрепитант, по контролю тошноты и рвоты у пациентов, получавших умеренно или высокоэметогенную ХТ. Это исследование проведено в 17 онкологических клиниках США в период с 1 января 2017 по 1 декабря 2020 г. в связи с их широкой доступностью в мировой практике [36, 47, 48].

Ко-первичными конечными точками были частота реакций в месте инфузии и полный ответ тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, со 2-го по 5-й и с 1-го по 5-й день на протяжении всех циклов. Его определяли как отсутствие рвоты и позывов на рвоту, клинически подтвержденной умеренной или сильной тошноты, а также необходимости в экстренной помощи. Вторичные конечные точки включали использование неотложной терапии и местных ресурсов здравоохранения для лечения плохо контролируемых тошноты и рвоты.

Инфузия антагонистов рецептора нейрокина-1 более чем в 85% всех циклов осуществлялась через центральный катетер, причем продолжительность введения препаратов зависела от общего количества жидкости. Практически во всех случаях применяли дексаметазон, который в 52,5% случаев в группе фосапрепитанта добавляли в емкость для инфузии.

Согласно полученным результатам частота полного ответа в острую, отсроченную и общую фазы (0–120 ч) отмечалась у всех пациентов при применении фосапрепитанта, составляя 98,1, 93,77 и 92,5% соответственно. Спасительную терапию применяли только у 3,1% пациентов, что в 1,4–3,8 раза ниже, чем при использовании других антагонистов рецепторов нейрокина-1. Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве режима с фосапрепитантом относительно других препаратов этой группы. Анализ второй ко-первичной контрольной точки показал, что реакции 1 и 2-й степени в месте инфузии фосапрепитанта наблюдались в 1,2% случаев. Они характеризовались покраснением кожи, появлением отека и сыпи, припухлостью и болью. Тяжелых реакций не отмечено. Этот факт объясняется тем, что препарат вводился через центральный венозный катетер.

Авторы провели регрессионный анализ первичных и вторичных конечных точек, при котором выявлены независимые факторы риска снижения эффективности противорвотной терапии (табл. 4). Плохой контроль тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ, а также потребность в экстренной терапии были наиболее высокими при скорости внутривенного введения жидкости больше 100 мл/час и при раке молочной железы, снижая вероятность достижения полного ответа на 80 и 73% соответственно. Наоборот, снижение скорости инфузии ниже 100 мл/час способствует значительному увеличению частоты полного контроля тошноты и рвоты (см. табл. 4).

В то же время добавление дексаметазона во флакон с фосапрепитантом вызывает значительное увеличение частоты полного ответа – в 6,42 раза (см. табл. 4).

Статистически значимые факторы риска возникновения реакций в месте инфузии включали наличие сахарного диабета, а также количество вводимых препаратов (флаконов). При этом риск их развития увеличивается в 8,7 раза при сахарном диабете и двух флаконах везиканта, а при одном флаконе – в 5,8 раза. В то же время инфузия антагонистов рецепторов нейрокина-1 в центральную вену обеспечивает защитный эффект, предотвращая частоту местных реакций на 75%, $p < 0,005$.

Таблица 3. Частота тошноты и рвоты, индуцированных высокоэметогенной ХТ, у пациентов, получающих фосапрепитант, % [46]
Table 3. Incidence of nausea and vomiting induced by moderate- and high-emetogenic CT in patients receiving fosaprepitant, % [46]

Симптомы	Пролонгированная группа		Обычная группа	
	общая фаза	отсроченная	общая	отсроченная
Тошнота	5,97	–	12,2, $p < 0,027$	–
Тошнота 1-й степени	–	3,9	–	10,44, $p < 0,0016$
Тошнота 1-й степени в 1–14-й дни	–	4,16	–	9,62, $p = 0,0026$
Рвота	1,56	–	3,8, $p = 0,0534$	–
Рвота 1-й степени	–	1,3	–	3,8, $p = 0,0483$
	1,3	–	3,8, $p = 0,0273$	–

Таблица 4. Анализ частоты полного ответа тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ, при применении фосапрепитанта [36]
Table 4. Analysis of complete response rates of nausea and vomiting induced by moderate- and high-emetogenic CT with fosaprepitant [36]

Факторы	Отношение шансов	Влияние на полный ответ
1-й цикл по сравнению с последующими	0,44	Снижает вероятность на 56%
Рак молочной железы относительно других нозологий	0,27	Снижает вероятность на 73%
Женский пол	0,37	Снижает вероятность на 63%
Скорость внутривенного введения жидкости выше 100 мл/ч	0,20	Снижает вероятность на 80%
Добавление дексаметазона во флакон с фосапрепитантом	6,42	Повышает вероятность в 6,42 раза

Авторы подчеркивают, что это реальные результаты клинической практики, которые не выявлены в рандомизированных исследованиях. В сравнительном анализе эффективности и безопасности антагонистов рецептора нейрокина-1, которые применяют для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ, и которые доступны во многих странах мира, фосапрепитант продемонстрировал самую высокую эффективность в острой, отсроченной и общей фазах, составив 98,1, 93,7 и 92,5% соответственно, с благоприятным профилем безопасности и меньшим риском местных реакций.

Выявлены факторы риска, как снижающие, так и повышающие частоту полного ответа, а также вероятность развития реакций в месте инфузии препарата [36]. Тошнота и рвота, индуцированные ХТ, ассоциированы с дополнительными экономическими затратами на незапланированные посещения и вызовы врача, а также с проведением интенсивной терапии и госпитализации [49, 50].

В 2022 г. в Китае X. Xu и соавт. опубликовали результаты сравнительного анализа экономической эффективности и влияния на бюджет тройной схемы с антагонистом рецепторов нейрокина-1 фосапрепитантом, гранисетроном и дексаметазоном для профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную ХТ [51]. С этой целью создали модель принятия решений для измерения затрат при использовании двух схем, содержащих апрепитант, гранисетрон, дексаметазон и фосапрепитант. Клинические данные получали из результатов рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования III фазы, в котором сравнивали две указанные схемы.

Согласно полученным результатам фосапрепитант имел меньший эффект и был экономически выгоден по сравнению с апрепитантом при текущем пороге китайской готовности платить. Результаты клинических исследований и фармакоэкономическая оценка подтвердили, что фосапрепитант яв-

ляется лучшим выбором для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ, чем апрепитант. Добавление фосапрепитанта может до некоторой степени увеличить нагрузку на фонд государственного медицинского страхования, но это позволит увеличить охват пациентов, которые получили бы пользу благодаря его использованию [51].

Безусловно, тошнота и рвота, ассоциированные с ХТ, оказывают негативное влияние на качество жизни больных, однако исследований, посвященных этому вопросу, недостаточно. Необходимость их очевидна, поскольку результаты будут способствовать разработке новых препаратов и схем для профилактики тошноты и рвоты.

Проведенный обзор ряда крупных, хорошо спланированных клинических исследований, включая рекомендации международных организаций, свидетельствует о том, что комбинация препаратов с антагонистами рецепторов нейрокинина-1, серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазона является стандартом для предотвращения тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ. Среди антагонистов рецепторов нейрокинина-1 фосапрепитант показал наибольшую клиническую и экономическую эффективность по предупреждению тошноты и рвоты.

Заключение

Фосапрепитант представляет собой водорастворимый фосфорилированный аналог апрепитанта – антагониста рецептора нейрокинина-1. Его терапевтический эффект обусловлен механизмом действия апрепитанта. Фосапрепитант

в составе триплета с антагонистами серотониновых 5-HT₃-рецепторов и дексаметазоном является эффективным препаратом по контролю тошноты и рвоты, индуцированных умеренно и высокоэметогенной ХТ, независимо от ее вида.

Эффективность фосапрепитанта наблюдается в острой, отсроченную и общую фазы, независимо от продолжительности схемы ХТ. Однократное введение препарата является удобной альтернативой трехдневному режиму апрепитанта без ущерба для терапевтического эффекта. На эффективность терапии фосапрепитантом не влияла длительность ХТ, ее состав, а также варианты злокачественных опухолей. Режим фосапрепитанта хорошо переносится, с минимальной частотой нежелательных явлений в месте инфузии препарата.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declare that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cancer fact sheets. Globocan 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed: 15.07.2022.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 2.2019. Available at: <https://www.nccn.org>. Accessed: 15.07.2022.
- Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4472-8. DOI:10.1200/JCO.2006.05.6382
- Zhang B, Li XL. Adherence to clinical guidelines for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Chin Hosp Pharm J*. 2018;38(12):1325-9 (in Chinese). DOI:10.13286/j.cnki.chinhospfarmacyj.2018.12.19
- Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):381-6. DOI:10.1200/JCO.2015.64.3635
- Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK(1) antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials. *Eur J Cancer*. 2005;41(9):1278-85. DOI:10.1016/j.ejca.2005.01.024
- Tsuji D, Suzuki K, Kawasaki Y, et al. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial. *Support Care Cancer*. 2019;27(3):1139-47. DOI:10.1007/s00520-018-4403-y
- Mosa ASM, Hossain AM, Lavoie BJ, Yoo I. Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11:329. DOI:10.3389/fphar.2020.00329
- Navari RM, Schwartzberg LS. Evolving role of neurokinin 1-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncol Targets Ther*. 2018;11:6459-78. DOI:10.2147/OTT.S158570
- Kreys ED, Kim TY, Delgado A, Koeller JM. Impact of cancer supportive care pathways compliance on emergency department visits and hospitalizations. *J Oncol Pract*. 2014;10(3):168-73. DOI:10.1200/JOP.2014.001376
- Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1260-7. DOI:10.1093/annonc/mdx100
- Rojas C, Raju M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT(3) and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:26-37. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.049
- Aogi K, Takeuchi H, Saeki T, et al. Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis. *Int J Clin Oncol*. 2021;26(1):1-17. DOI:10.1007/s10147-020-01818-3
- Piechotta V, Adams A, Haque M, et al. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD012775. DOI:10.1002/14651858.CD012775.pub2
- Kraut L, Fauser AA. Anti-emetics for cancer chemotherapy-induced emesis: Potential of alternative delivery systems. *Drugs*. 2001;61(11):1553-62. DOI:10.2165/00003495-200161110-00003
- Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): content and implementation in daily routine practice. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:197-202. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.09.073
- Soukour M. Management of cyclophosphamide-induced emesis over repeat courses. *Oncology*. 1996;53(Suppl. 1):39-45. DOI:10.1159/000227639
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2971-94. DOI:10.1200/JCO.1999.17.9.2971
- Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Stern RM. Nausea and vomiting remain a significant clinical problem: Trends over time in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in 1413 patients treated in community clinical practices. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(2):113-21. DOI:10.1016/s0885-3924(00)00159-7
- Nakamura M, Ishiguro A, Muranaka T, et al. A prospective observational study on effect of short-term periodic steroid premedication on bone metabolism in gastrointestinal cancer (ESPRESSO-01). *Oncologist*. 2017;22(5):592-600. DOI:10.1634/theoncologist.2016-0308
- Celio L, Bonizzoni E, Zattarin E, et al. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomized evidence. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1268. DOI:10.1186/s12885-019-6454-y
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-97. DOI:10.1200/JCO.20.01296
- Watanabe D, Iihara H, Fujii H, et al. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone with NK1RA for Patients Receiving Carboplatin and Moderate Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-analysis. *Oncologist*. 2022;27(6):e524-32. DOI:10.1093/oncolo/oyac060

24. Di Maio M, Barattelli C, Bironzo P, et al. Efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving carboplatin-based chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;124:21-8. DOI:10.1016/j.critrevonc.2018.02.001
25. Wang DS, Hu MT, Wang ZQ, et al. Effect of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e215250. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.5250
26. Kim JE, Jang JS, Kim JW, et al. Efficacy and safety of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting during the first cycle of moderately emetogenic chemotherapy in Korean patients with a broad range of tumor types. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):801-9. DOI:10.1007/s00520-016-3463-0
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis, Version 2. 2020. Available at: <https://www.nccn.org>. Accessed: 20.10.2020.
28. Javid H, Afshari AR, Avval FZ, et al. Aprepitant Promotes Caspase-Dependent Apoptotic Cell Death and G2/M Arrest through PI3K/Akt/NF- κ B Axis in Cancer Stem-Like Esophageal Squamous Cell Carcinoma Spheres. *BioMed Res Int*. 2021;2021:8808214. DOI:10.1155/2021/8808214
29. The National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology: Antiemesis, Version 1. 2021. Available at: <https://www.nccn.org>. Accessed: 20.07.2022.
30. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v119-33. DOI:10.1093/annonc/mdw270
31. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer*. 2010;18(4):423-31. DOI:10.1007/s00520-009-0680-9
32. Bošnjak SM, Gralla RJ, 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
33. Colon-Gonzalez F, Kraft WK. Pharmacokinetic evaluation of fosaprepitant dimeglumine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2010;6(10):1277-86. DOI:10.1517/17425255.2010.513970
34. Van Laere K, De Hoon J, Bormans G, et al. Equivalent dynamic human brain NK1-receptor occupancy following single-dose i.v. fosaprepitant vs. oral aprepitant as assessed by PET imaging. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(2):243-50. DOI:10.1038/clpt.2012.62
35. Boccia R, Geller RB, Clendeninn N, Ottoboni T. Hypersensitivity and infusion-site adverse events with intravenous fosaprepitant after anthracycline-containing chemotherapy: a retrospective study. *Future Oncol*. 2019;15(3):297-303. DOI:10.2217/fo-2018-0662
36. Dranitsaris G, Moezi M, Dobson K, et al. A real-world study to evaluate the safety and efficacy of three injectable neurokinin-1 receptor antagonist formulations for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2022;30(8):6649-58. DOI:10.1007/s00520-022-07082-7
37. Sugawara S, Inui N, Kanehara M, et al. Multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of fosnetupitant in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Cancer*. 2019;125(22):4076-83. DOI:10.1002/cncr.32429
38. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol*. 2016;27:172-8. DOI:10.1093/annonc/mdv482
39. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis: NCCN clinical practice guidelines in oncology, Version 2. 2016. Available at: <http://www.nccn.org>. Accessed: 8.07.2016.
40. Saito H, Yoshizawa H, Yoshimori K, et al. Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol*. 2013;24(4):1067-73. DOI:10.1093/annonc/mds541
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, Version 3. 2018. Available at: www.nccn.org/patients. Accessed: 11.06.2018.
42. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol-EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495-501. DOI:10.1200/JCO.2010.31.7859
43. Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4189-98. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4614
44. Weinstein C, Jordan K, Green S, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy regimens: a subgroup analysis from a randomized clinical trial of response in subjects by cancer type. *BMC Cancer*. 2020;20(1):918. DOI:10.1186/s12885-020-07259-5
45. Yang LQ, Sun XC, Qin SK, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant in the prevention of nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy in Chinese people: A randomized, double-blind, phase III study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6):e12668. DOI:10.1111/ecc.12668
46. Gao A, Guan S, Sun Y, et al. Prolonged usage of fosaprepitant for prevention of delayed CINV in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Preprint*. 2022. DOI:10.21203/rs.3.rs-1737681/v1
47. Lupin receives U.S. FDA approval for fosaprepitant for injection. September 6, 2019. Available at: <https://www.lupin.com/lupin-receives-u-s-fda-approval-for-fosaprepitant-for-injection/> Accessed: 27.08.2021.
48. Novadoz Pharmaceuticals/MSN Labs receives FDA clearance for fosaprepitant and decitabine the company's first generic specialty injectable products. September 5, 2019. Available at: <https://www.prnewswire.com/news-releases/novadoz-pharmaceuticals-msn-labs-receives-fda-clearance-for-fosaprepitant-and-decitabine-the-companys-first-generic-specialty-injectable-products-300912919.html>. Accessed: 27.08.2021.
49. Craver C, Gayle J, Balu S, Buchner D. Clinical and economic burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients with cancer in a hospital outpatient setting in the United States. *J Med Econ*. 2011;14(1):87-98. DOI:10.3111/13696998.2010.547237
50. Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer*. 2011;19(1):131-40. DOI:10.1007/s00520-009-0797-x
51. Xu X, Bao Y, Xu K, et al. Economic Value of Fosaprepitant-Containing Regimen in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in China: Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:913129. DOI:10.3389/fpubh.2022.913129



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2022
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.11.2022