

УДК 615.243.5  
ББК 52.81

Н.А. ШУМИЛОВА, С.И. ПАВЛОВА

## АНТАГОНИСТЫ НЕЙРОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

**Ключевые слова:** нейрокининовые рецепторы  $NK_1$ , противорвотные средства, аперипитант, ролапипитант, фосаперипитант, нетупипитант.

*Рвота и тошнота могут развиваться при действии различных факторов на организм человека. Прием некоторых ксенобиотиков, включая такие лекарства, как противоопухолевые химиопрепараты, средства для наркоза, вызывает тошноту и рвоту. Кроме того, эти симптомы могут возникать при кинетозах (укачивании). Но если тошнота и рвота при кинетозах часто успешно купируются антигистаминными препаратами, то симптоматика, индуцированная химиотерапией, контролируется хуже. Для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией, применяются антагонисты  $5HT_3$  серотониновых рецепторов и глюкокортикоиды. Как показывает практика, эти препараты неплохо контролируют острую тошноту и рвоту, но недостаточно успешно контролируют отсроченную тошноту и рвоту, которая развивается на 2-3-й день после химиотерапии. Новый класс противорвотных препаратов – антагонисты  $NK_1$  рецепторов – более эффективно контролирует именно отсроченную тошноту и рвоту, вызванную химиотерапией. В статье описана роль нейрокининовых рецепторов и их антагонистов в развитии эметогенных эффектов, приводятся дополнительные фармакологические эффекты этой группы препаратов, обсуждаются их эффективность и безопасность.*

**Актуальность.** Оптимальная профилактика тошноты и рвоты остается не до конца решенной проблемой. В клинической практике тошнота и рвота нередко осложняют послеоперационный период, часто являются нежелательными эффектами противоопухолевых лекарственных препаратов, кроме того, рвота осложняет проведение лучевой терапии. Отмечено, что плохо контролируемые тошнота и рвота ухудшают качество жизни пациентов и их приверженность к лекарственной фармакотерапии. Без профилактической терапии тошноты и рвоты до 80% пациентов, получающих химиотерапию, будут испытывать тошноту и рвоту. Степень риска возникновения тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией у онкологических больных, зависит от класса препарата, дозы и схемы введения. Современная классификация риска возникновения рвоты базируется на внутреннем эметогенном потенциале химиопрепарата. Высокий эметогенный потенциал (более 90% риска вызвать рвоту после применения препарата) имеют цисплатин, циклофосфамид, кармустин. Умеренный эметогенный потенциал (риск от 30 до 90%) имеют препараты цитарабин, дакарбазин, иринотекан. Низкий риск возникновения рвоты (от 10 до 30%) имеют метотрексат, этопозид, 5-фторурацил [1].

Усилия по профилактике и лечению индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты (CINV) обычно направлены на блокирование рецепторов нейротрансмиттеров в области *postrema*, которая является триггерной зоной для рвоты в ответ на химиопрепараты. В этой области мозга находятся дофаминовые, эндорфиновые, серотониновые и нейрокининовые рецепторы, которые являются мишенями для профилактики и лечения CINV. До недавнего времени комбинация антагонистов рецепторов серотонина и ( $5-HT_3$ ) и глюкокортикоида дексаметазона оставалась основной для профилактики и лечения

CINV, но эта комбинация не обладает достаточной эффективностью в профилактике отсроченной тошноты и рвоты, которая возникает через 24 часа от начала химиотерапии и может длиться несколько дней. Более десяти лет назад R.M. Navari с другими исследователями показал, что антагонисты рецепторов нейрокина-1 (NK<sub>1</sub>R) предупреждают и снижают тяжесть CINV [12]. Современные рекомендации по предупреждению тошноты и рвоты от химиотерапии рекомендуют использовать антагонисты NK<sub>1</sub>R в острой и отсроченной фазах CINV [1–5].

**NK<sub>1</sub> рецепторы в патогенезе эметического синдрома.** Патогенез рвоты изучен достаточно полно, однако детальные механизмы, лежащие в основе тошноты, дискуссионны. Это связано прежде всего с тем, что как в эксперименте на лабораторных животных, так и в клинической практике рвоту можно оценить объективно, в то время как тошнота является субъективным компонентом эметогенных реакций.

По современным представлениям, тошнота и рвота реализуются на двух уровнях: центральном и периферическом. Рвота является рефлексом, который интегрирует висцеральные афферентные и эфферентные пути в так называемом рвотном центре. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Этот центр получает импульсы от различных афферентов, в том числе от периферических структур желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5, 6].

Основные нейротрансмиттеры, которые принимают участие в развитии рвоты – это серотонин, дофамин и субстанция P. Важным медиатором в механизме развития рвоты является серотонин, который взаимодействует с периферическими и центральными серотониновыми 5HT<sub>3</sub>-рецепторами. Серотонин и некоторые другие транзиттеры освобождаются из энтерохромаффинных клеток ЖКТ и окончаний чувствительных нервов под действием токсичных веществ (например, химиотерапевтических противоопухолевых препаратов) или радиации. Рецепторы этих нейротрансмиттеров находятся не только в рвотном центре, но и в триггерной зоне рвотного центра (*area postrema*). Рецепторы зоны-триггер могут воспринимать и гуморальные факторы, циркулирующие в крови, так как эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [18].

Субстанция P-нейропептид, который обнаружили в 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum, реализует своё действие через нейрокининовые рецепторы. Субстанция P (SP) относится к тахикининам, состоит из 11 аминокислот и участвует во многих процессах в организме человека: кроветворении, микропроницаемости сосудистого русла, заживлении ран, нейрогенном воспалении, миграции лейкоцитов, выживаемости клеток и метастатической диссеминации. Представителями семейства тахикининов кроме субстанции P (SP) являются нейрокинин A (NKA) и нейрокинин B (NKB). SP и нейрокинин A кодируется геном TAC1, а нейрокинин B кодируется геном TAC3 [7]. Рецепторы нейрокина были разделены на три типа в соответствии с их аффинными лигандами NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub>. Порядок аффинности рецепторов тахикина по его агонистам таков: а) рецептор NK<sub>1</sub>: SP > NKA > NKB; б) рецептор NK<sub>2</sub>: NKA > NKB > SP; в) рецептор NK<sub>3</sub>: NKB > NKA > SP. Все три рецептора тахикина связаны с G-белком, они присутствуют как на периферии, так и в ЦНС и опосредуют различные фармакологические эффекты. Рецепторы тахикина

распределены неравномерно. Рецепторы NK<sub>1</sub> и NK<sub>3</sub> находятся в нервной системе и периферических тканях, а рецептор NK<sub>2</sub> обнаруживается только в периферических тканях (почки, легкие, плацента и скелетная мускулатура) [4, 7, 14, 17, 18]. NK<sub>1</sub> рецепторы и его агонист SP вовлечены во многие физиологические и патологические функции, такие как боль, воспаление, депрессия, эмоции, зуд, прогрессирование рака и рвота. NK<sub>1</sub> рецепторы и субстанция P были обнаружены в областях мозга, участвующих в рвотном рефлексе, *area postrema*, ядре солитарного тракта и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва [7, 18].

Агонисты NK<sub>1</sub> рецепторов участвуют в развитии тошноты и рвоты у человека и животных. Как периферические (блуждающий нерв и глоссофарингеальный нерв), так и центральные (кортикальные и мозжечковые) пути могут активировать ядра в стволе головного мозга и вызывать последовательность событий, которые ведут к возникновению рвоты. Считается, что антагонисты рецепторов серотонина 5-HT<sub>3</sub> оказывают своё действие преимущественно на периферические терминалы блуждающего нерва в желудочно-кишечном тракте и на хеморецепторы в триггерной зоне, которая расположена в *area postrema* вне гематоэнцефалического барьера. Таким образом, антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов блокируют эффекты серотонина, высвобождающего под действием химиопрепаратов. От хеморецепторов триггерной зоны сигналы идут в другую область, ядро солитарного тракта в стволе головного мозга, который также получает рвотные стимулы от высших мозговых центров (вестибулярных и корковых) и афферентов из желудочно-кишечного тракта, создаются паттерны активности в этой области мозга, которые обуславливают развитие тошноты и рвоты при химиотерапии [5–7,18]. В настоящее время использование антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов является одним из перспективных методов лечения и профилактики рефрактерной и отсроченной тошноты и рвоты при химиотерапии. В современных рекомендациях для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией у онкологических больных, применяются все три группы препаратов: антагонисты нейрокининовых рецепторов, антагонисты серотониновых рецепторов и глюкокортикоидные препараты в различных комбинациях и режимах [1–3].

В России зарегистрированы три препарата антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов: апрепитант, его водорастворимая форма для инъекций фосапрепитант и комбинированный препарат НЕПА, который состоит из антагониста NK<sub>1</sub> рецептора – нетупитанта и антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецептора палоносетрона.

**Апрепитант/фосапрепитант.** Апрепитант – селективный, высокоаффинный антагонист человеческого NK<sub>1</sub> рецептора (имеет небольшое сродство к 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам), который применяется в клинической практике дольше других антагонистов нейрокина. Первоначально апрепитант был разработан как антидепрессант, но клинические испытания не выявили у него антидепрессивного действия в нетоксических дозировках [6, 17].

В доклинических исследованиях апрепитант предотвращал рвоту, вызванную цисплатином, за счет центрального механизма действия. Центральное действие апрепитанта характеризовалось достаточно большой продолжительностью, причем он ингибировал как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванную химиотерапевтическими противоопухолевыми агентами (цисплатином), а также повышал противорвотный эффект антагонистов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (ондансетрона) и кортикостероидов (дексаметазона) [2, 6].

Апрепитант был одобрен FDA в 2003 г. для лечения и профилактики рвоты и тошноты у онкологических пациентов, получающих химиотерапию. В России он зарегистрирован с 2010 г. В настоящее время официальными показаниями для апрепитанта являются тошнота и рвота, вызванная химиотерапией, а также послеоперационная тошнота и рвота. Препарат характеризуется хорошей биодоступностью при пероральном приеме (60–65%) и достаточно длительным периодом полувыведения (9–13 ч), что позволяет применять его внутрь однократно в сутки. Апрепитант активно метаболизируется в печени системой микросомальных ферментов, на большей части с участием изофермента цитохрома P-450 CYP3A4. Выводится из организма преимущественно в виде метаболитов с калом, так что даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не требуется коррекция режима дозирования. Однако при применении апрепитанта следует учесть риск лекарственных взаимодействий, который может реализоваться не только на уровне микросомального метаболизма, но и связывания с белками плазмы крови, поскольку этот препарат имеет связь с белками плазмы более 90%.

Апрепитант является умеренным ингибитором фермента CYP3A4, а после трехдневного применения он вызывает индукцию фермента CYP2C9 и в меньшей степени – CYP3A4. Апрепитант может вступать в лекарственное взаимодействие с препаратами, являющимися субстратами вышеназванных ферментов. Наиболее важные взаимодействия апрепитанта с другими лекарственными средствами, которые часто встречаются у онкологических больных (противорвотные, обезболивающие, антикоагулянты, цитостатики и психоактивные препараты), приведены в таблице [19].

**Лекарственные взаимодействия апрепитанта с лекарственными средствами, часто назначаемыми онкологическим больным**

Препарат - субстрат CYP450	Фармакокинетическое взаимодействие	Клиническая значимость
Дексаметазон	увеличение AUC в 2,2 раза	снижение дозы на 50%
Ондансетрон (субстрат CYP3A4, CYP1A2 и CYP2D6)	не наблюдается	коррекции дозы не требуется
Циклофосфамид	замедление метаболизма, образование активного метаболита	коррекции дозы не требует
Иринотекан	незначительное увеличение максимальной концентрации и активного метаболита	коррекции дозы не требует
Эрлотиниб	увеличение в 2 раза концентрации в сыворотке	увеличение токсичности и эффективности. Снижение дозы
Оксикодон	значительное увеличение AUC оксиморфона (активного метаболита)	мониторинг за адверсивными реакциями, возможно коррекция дозы
Этинилэстрадиол и норэтиндрон	значительное снижение AUC (>60%) за счет индукции CYP3A4	рекомендован альтернативный метод контрацепции
Кветиапин	повышение концентрации в плазме	выраженная сонливость, требуется снижение дозы
Варфарин (субстрат CYP2C9)	снижение МНО на 14%	мониторинг МНО в течение 2-3 недель после введения апрепитанта

Фосапрепитант является водорастворимым фосфорилированным пролекарством апрепитанта для внутривенного введения. В организме фосапрепитант трансформируется до апрепитанта [5, 11, 16].

В клинических испытаниях апрепитант и фосапрепитант продемонстрировали более высокие показатели полного ответа (отсутствие отсроченной рвоты) в режимах фармакотерапии, включающих эти лекарственные препараты в дополнение к антагонистам 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов и кортикостероидам в сравнении со стандартными схемами лечения (55–75% vs. 47–61%). Мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых исследований пациентов, получающих высоко- и среднеэметогенную химиотерапию, продемонстрировал, что добавление апрепитанта или фосапрепитанта значительно улучшает показатели – снижает частоту рвоты, рвотных позывов, использование дополнительных противорвотных средств в сравнении со стандартной терапией [11]. В частности, для апрепитанта частота полного ответа (отсутствие рвоты) составила 64% против 50% при проведении стандартного лечения, включающего ондансетрон и дексаметазон. Метаанализ также показал, что режимы, включающие антагонисты NK<sub>1</sub> рецепторов, превосходят стандартные схемы лечения в отношении тошноты (отсутствие существенной тошноты в острой и отсроченной фазах) [13, 16].

Апрепитант/фосапрепитант были оценены в клинических исследованиях у пациентов с колоректальным раком, получавших оксалиплатин. Женщины, получавшие апрепитант, показали лучшие результаты по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе [5]. Фосапрепитант в дозе 150 мг внутривенно однократно до операции показал более высокую эффективность в предотвращении рвоты после операции с использованием общих анестетиков по сравнению с таковой при применении внутривенного ондансетрона в дозе 4 мг [11].

**Ролапитант.** В 2015 г. получил одобрение FDA новый антагонист NK<sub>1</sub> рецепторов ролапитант для профилактики тошноты и рвоты на фоне противоопухолевой химиотерапии. Ролапитант имеет более длительный период полувыведения (около 180 ч) и в соответствии с его фармакокинетическим профилем показывает более высокую эффективность в предотвращении как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты. В фазе III клинических испытаний на 1087 пациентах, которые получали высокоэметогенную химиотерапию на основе цисплатина, сравнивали эффективность схемы ролапитант–гранисетрон–дексаметазон со схемой плацебо–гранисетрон–дексаметазон. При анализе исследования в группах пациентов, получавших ролапитант, были более высокие показатели эффективности по сравнению с аналогичным показателем в группе без ролапитанта [8, 15].

Ролапитант является субстратом фермента CYP3A4 и выводится через печень. Период полувыведения составляет около семи дней. Ролапитант умеренно ингибирует фермент CYP2D6, а также ингибирует переносчик Р-гликопротеина (P-gp) и переносчик белка резистентности к раку молочной железы (BCRP). Следует избегать совместный прием ролапитанта с пимозидом или тиоридазином из-за удлинения интервала QT, что чревато фатальным нарушением ритма. Кроме того, не рекомендуется совместный прием ролапитанта с дигоксином (субстрат Р-gp) и метотрексатом, топотеканом и розувастинном (субстраты BCRP). Сильные индукторы CYP3A4 могут снизить эффект ролапитанта [8].

**Нетупитант+палонсетрон (НЕПА).** НЕПА – фиксированная комбинация нетупитанта и палонсетрона, воздействующая на патогенез рвоты, связанный с возбуждением как NK<sub>1</sub>-, так и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, получившая недавно одобрение FDA. В России эта лекарственная комбинация зарегистрирована под торговым названием «Акинезио».

Нетупитант способен длительно связываться с NK<sub>1</sub> рецепторами (период полувыведения – 90 ч). Палоносетрон и нетупитант продемонстрировали синергизм в предотвращении рвоты, опосредованной субстанцией Р. По-видимому, это связано с тем, что палоносетрон может вызывать интернализацию NK<sub>1</sub> рецепторов и снижение их плотности на мембране клеток, что усиливает эффект нетупитанта [15].

В нескольких рандомизированных двойных слепых исследованиях была оценена эффективность НЕПА по сравнению с палоносетроном для профилактики рвоты, индуцированной химиотерапией. Пациенты, получавшие химиотерапию на основе цисплатина, были разделены на несколько групп и получали различные дозировки НЕПА. Во всех исследуемых дозах НЕПА показал превосходство в управлении тошнотой и рвотой по сравнению с использованием только палоносетрона. НЕПА был значительно эффективнее по сравнению с палоносетроном и по сравнению с апрепитантом и ондансетроном для всех вторичных конечных точек (отсутствие рвоты, отсутствие значительной тошноты и полная защита) [15]. Нетупитант может вступать в лекарственные взаимодействия. Препарат, являясь субстратом CYP3A4, способен ингибировать данную изоформу цитохрома P-450, поэтому рекомендуется уменьшать дозу дексаметазона (также является субстратом CYP3A4) при комбинировании с нетупитантом. Взаимодействие с другими субстратами CYP3A4 (оральные контрацептивы, эритромицин, мидозолам) может приводить к увеличению концентрации последних в плазме крови [5, 6, 15].

**Безопасность антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов.** Как правило, антагонисты NK<sub>1</sub> рецепторов хорошо переносятся. Наиболее частыми нежелательными реакциями группы препаратов, описанными в клинических исследованиях, были головная боль, усталость, запоры и нейтропения для ролапитанта. Следует отметить, что содержащий палоносетрон НЕПА в клинических исследованиях не вызывал удлинения интервала QT на ЭКГ, о котором сообщалось для некоторых антагонистов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов [15]. Известно, что NK<sub>1</sub> рецепторы играют определенную роль в нейрогенном ответе на травму и его подавление может ослабить естественную защиту от инфекций, что может предрасполагать пациентов к большему риску заражения, однако частота и тяжесть инфекций не увеличивались с добавлением антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов [8, 15].

**Дополнительные эффекты антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов.** Субстанция Р имеет высокое сродство к NK<sub>1</sub> рецепторам, которые экспрессируются не только на нейронах ЦНС, но и на кератиноцитах, тучных клетках, фибробластах, эпидермальных дендритных клетках и эндотелиальных клетках. Активация NK<sub>1</sub> рецепторов на кератиноцитах и фибробластах стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-1b и 8, а на тучных клетках приводит к их дегрануляции и выходу гистамина, лейкотриена B<sub>4</sub>, простагландина D<sub>2</sub>, фактора некроза опухоли и эндотелиального фактора роста сосудов. Эти цитокины вызывают расширение сосудов, которое сопровождается отеком, эритемой и зудом. Считается, что субстанция Р играет значительную роль в патогенезе зуда при псориазе, atopическом дерматите и холестатазе, поскольку повышенная экспрессия NK<sub>1</sub> рецепторов на кератиноцитах и увеличение сывороточного субстанции Р регистрируются у больных хроническим зудом [9, 14]. В исследованиях *in vitro* с использованием синовицитов больных ревматоидным артритом апрепитант ингибировал экспрессию и секрецию провоспалительных цитокинов [10].



В последнее время клиницисты также описывают противозудные эффекты антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов. В 2009 г. сообщалось, что апрепитант приводил к уменьшению зуда у трех пациентов с синдромом Сезари [9, 14]. Кроме того, апрепитант имел противозудный эффект у больных с Т-клеточной лимфомой кожи, уменьшал паранеопластический, медикаментозный, брахио-радиальный зуд [9].

**Заключение.** Внедрение антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов расширило выбор препаратов для профилактики тошноты и рвоты в клинической практике. Эти препараты наиболее эффективны в комбинации с антагонистами 5-HT<sub>3</sub> рецепторов и дексаметазоном, в особенности с целью снижения тошноты и рвоты в отсроченную фазу. Выбор конкретного препарата этой группы должен учитывать множество факторов: переносимость препарата, тип химиотерапии, побочные реакции на химиотерапию, возможность лекарственных взаимодействий.

Исследование новых функций NK<sub>1</sub> рецепторов обозначило новые перспективы использования антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов в клинической практике.

#### Литература

1. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Кагоня Л.М., Королева И.А., Семглазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019. Т. 9, № 3s2. С. 566–575.
2. Королева И.А., Копп М.В., Королева А.М. Оценка эффективности апрепитанта для профилактики тошноты и рвоты у больных раком молочной железы // Медицинский совет. 2018. № 19. С. 116–121.
3. Румянцев А.А., Глазкова Е.В., Насырова Р.Ю., Игнатова Е.О. и др. Оланзапин и апрепитант в профилактике тошноты и рвоты: первые результаты рандомизированного исследования II фазы // Практическая онкология. 2018. Т. 19, № 4. С. 419–427.
4. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б., Манзюк Л.В., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии // Клиническая онкогематология. 2016. Т. 9, № 1. С. 75–83.
5. Aziz F. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*, 2012, vol. 1, pp. 130–136.
6. Bosnjak S.M., Gralla R.J., Schwatzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptor antagonists. *Support Care Cancer*, 2017, vol. 25, pp. 1661–1671.
7. Garcia-Recio S., Gascon P. Biological and Pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Bio-Med Research International*, 2015, Article ID 495704, 14 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/495704>.
8. Goldberg T., Cardinale S. Rolapitant (Varubi) a substance P/neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacy and Therapeutics*, 2017, vol. 42, no. 3, pp. 168–172.
9. He A., Alhariri J.M., Sweren R.J. et al. Aprepitant for the treatment of chronic refractory pruritus. *BioMed Research International*, 2017, Article ID 4790810, 6 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4790810>.
10. Liu X., Zhu Y., Zheng W., Qian T. et al. Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 1628–1634.
11. Murakami C., Kakuta N., Kume K., Sakai Y., Kasai A. et al. A Comparison of Fosaprepitant and Ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. *BioMed Research International*, 2017, Article ID 5703528, 5 p.
12. Navari R.M. Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 2004, vol. 4, no. 5, pp. 715–724.
13. Patel P., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Lee L. Dupuis. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *British journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 83, pp. 2148–2162.
14. Pojawa-Golab M., Jaworecka K., Reich A. NK-1 receptor antagonists and Pruritus: review of current literature. *Dermatol. Ther (Heidelb)*, 2019, vol. 9, pp. 391–405.
15. Rojas C., Slusher B.S. Mechanisms and latest clinical studies of new NK<sub>1</sub> receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer Treatment Reviews*, 2015, vol. 41, pp. 904–913.

16. Ruhlmann C.H., Christensen T.B., Dohn L.H., Paludan M. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomized, placebo-controlled, double, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2016, vol. 17, pp. 509–518.

17. Sandweiss J.A., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 2015, no. 6, pp. 93–102.

18. Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK<sub>1</sub> receptor in brainstem in the development of emesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2003, vol. 91, pp. 87–94.

19. Schoffelen R., Lankheet A.G., van Herpen C.M.L. et al. Drug-drug interactions with aprepitant in antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2018, vol. 76, no. 3, pp. 109–114.

---

**ШУМИЛОВА НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА** – старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (nadezhdaparadine@yandex.ru).

**ПАВЛОВА СВЕТЛАНА ИВАНОВНА** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pharmamail@yandex.ru).

---

Nadezhda A. SHUMILOVA, Svetlana I. Pavlova

#### ANTAGONISTS OF NEUROKININ RECEPTORS: THEIR USE IN CLINICAL PRACTICE AND NEW PERSPECTIVES

**Key words:** NK<sub>1</sub> neurokinin receptors, antiemetic agents, aprepitant, rolapitant, fosaprepitant, netupitant.

Vomiting and nausea can develop when various factors affect the human body. Taking certain xenobiotics, including medications such as antitumor chemotherapeutic agents and anaesthetic agents, causes nausea and vomiting. In addition, these symptoms may develop in kinetoses (motion sickness). But if nausea and vomiting in kinetoses are often successfully stopped by antihistamines, then the symptoms and signs induced by chemotherapy are controlled worse. To prevent nausea and vomiting induced by chemotherapy, 5HT<sub>3</sub> serotonin receptor antagonists and glucocorticoids are used. As practice shows, these drugs are good at controlling acute nausea and vomiting, but they do not successfully control delayed nausea and vomiting, which develops on the 2-3 day after chemotherapy. A new class of antiemetic drugs – antagonists of NK<sub>1</sub> receptors – more effectively controls delayed nausea and vomiting caused by chemotherapy. The article describes the role of neurokinin receptors and their antagonists in the development of emetogenic effects, provides additional pharmacological effects of this group of drugs, discusses their effectiveness and safety.

#### References

1. Vladimirova L.U., Gladkov O.A., Kogonij L.M., Koroleva I.A., Semiglazova T.U. *Prakticheskie rekomendacii po profilaktike v lechenii toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bolnykh* [Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients] *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO*, 2019, vol. 9, no. 3s2, pp. 566–575.

2. Koroleva I.A., Kopp M.V., Koroleva A.M. *Otsenka effektivnosti aprepitanta dlya profilaktiki toshnoty i rvoty* [Evaluation of the effectiveness of aprepitant for prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer]. *Medicinskiy sovet*, 2018, no. 19, pp. 116–121.

3. Romyancev A.A., Glazkova E.V., Nasyrova R.U. et al. *Olanzapin i aprepitant v profilaktike toshnoty i rvoty: pervye rezultaty randomizirovannogo issledovaniya II fazy* [Olanzapine versus aprepitant in patients receiving high-emetogenic chemotherapy: interim analysis of randomized phase II trial]. *Prakticheskaya onkologiya*, 2018, vol. 19, no. 4, pp. 419–427.

4. Snegovoi A.V., Larionova I.B., Kononenco I.B. et al. *Profilaktika toshnoty i rvoty v onkologii* [Prevention of nausea and vomiting in oncology]. *Klinicheskaya onkogematologiya*, 2016, vol. 9, no. 1, pp. 75–83.

5. Aziz F. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Palliat Med*, 2012, no. 1, pp. 130–136.

6. Bosnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptor antagonists. *Support Care Cancer*, 2017, vol. 25, pp. 1661–1671.



7. Garcia-Recio S., Gascon P. Biological and Pharmacological aspects of NK1-receptor. *BioMed Research International*, 2015, Article ID 495704, 14 pp. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/495704>.
8. Goldberg T., Cardinale S. Rolapitant (Varubi). A Substance P/Neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacy and Therapeutics*, 2017, vol. 42, no. 3, pp. 168–172.
9. He A., Alhariri J.M., Sweren R.J. et al. Aprepitant for the treatment of chronic refractory pruritus. *BioMed Research International*, 2017, Article ID 4790810, 6 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4790810>.
10. Liu X., Zhu Y., Zheng W., Qian T. et al. Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*, 2019, vol. 47, no. 1, pp. 1628–1634.
11. Murakami C., Kakuta N., Kume K., Sakai Y., Kasai A. et al. A Comparison of Fosaprepitant and Ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in moderate to high risk patients: a retrospective database analysis. *BioMed Research International*, 2017, article ID 5703528, 5 p.
12. Navari R. M. Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Anticancer Ther.*, 2004, vol. 4, no. 5, pp. 715-724.
13. Patel P., Leeder J.S., Piquette-Miller M., Lee L. Dupuis. Aprepitant and fosaprepitant drug interactions: a systematic review. *British journal of Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 83, pp. 2148–2162.
14. Pojawa-Golab M., Jaworecka K., Reich A. NK-1 receptor antagonists and Pruritus: review of current literature. *Dermatol. Ther (Heidelb)*, 2019, vol. 9, pp. 391–405.
15. Rojas C., Slusher B.S. Mechanisms and latest clinical studies of new NK<sub>1</sub> receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: Rolapitant and NEPA (netupitant/palonosetron). *Cancer Treatment Reviews*, 2015, vol. 41, pp. 904–913.
16. Ruhlmann C.H., Christensen T.B., Dohn L.H., Paludan M. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomized, placebo-controlled, double, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2016, vol. 17, pp. 509–518.
17. Sandweiss A.J., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 2015, no. 6, pp. 93–102.
18. Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK<sub>1</sub> receptor in brainstem in the development of emesis. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2003, vol. 91, pp. 87–94.
19. Schoffelen R., Lankheet A.G., van Herpen C.M.L. et al. Drug-drug interactions with aprepitant in antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *The Netherlands Journal of Medicine*, 2018, vol. 76, no. 3, pp. 109–114.

---

**NADEZHDA A. SHUMILOVA** – Senior Lecturer, Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary ([nadezhdaparadine@yandex.ru](mailto:nadezhdaparadine@yandex.ru)).

**SVETLANA I. PAVLOVA** – Doctor of Medical Sciences, Head of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary ([pharmamail@yandex.ru](mailto:pharmamail@yandex.ru)).

---