

Опыт применения комбинации нетупитант/палоносетрон у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию по поводу рака мочевого пузыря

А.А. Грицкевич^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, grekaa@mail.ru

Т.П. Байтман^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, bit.t@mail.ru

Т.А. Дмитриева¹, <https://orcid.org/0009-0006-4992-5487>, arust_tata@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, остаются одним из наиболее неприятных и опасных побочных эффектов. Нетупитант/палоносетрон (Акинзео) представляют собой эффективную и удобную в применении комбинацию лекарственных средств для профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию с умеренным или высоким эметогенным потенциалом.

Цель. Изучить эффективность применяемых в клинической практике схем профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоеemetогенной противоопухолевой химиотерапией рака мочевого пузыря (нетупитант/палоносетрон и апредитант/ондансетрон).

Материалы и методы. Проспективно проанализирован опыт сопроводительной антиэметической терапии 47 пациентов, получавших противоопухолевую химиотерапию рака мочевого пузыря по схеме «гемцитабин + цисплатин». Показатели ответа были рассчитаны в острой (0–24 ч), отсроченной (24–120 ч) и общей фазах первого цикла введения.

Результаты и обсуждение. Частота полного ответа при пероральном применении нетупитанта/палоносетрона и апредитанта/ондансетрона достигла 86,9% и 87,5% – в острой ($p = 0,2$), 82,6% и 75,0% – в отсроченной ($p = 0,02$) и 78,3% и 70,8% – в общей ($p = 0,04$) фазе соответственно. Прорывная рвота в течение 120 ч после введения цисплатина имела место у 17,4% пациентов группы нетупитанта/палоносетрона и у 20,8% пациентов группы апредитанта/ондансетрона ($p = 0,25$). Все случаи прорывной рвоты развивались с 3-х по 5-е сут. Частота развития нежелательных побочных явлений была сопоставимой между группами нетупитанта/палоносетрона (65,1%) и апредитанта/ондансетрона (62,3%). Большинство (95,7%) пациентов оценивали нежелательные побочные явления как легкой/умеренной интенсивности. За время наблюдения летальных исходов не было. Несмотря на малый объем выборки, полученные нами результаты соответствуют современным данным литературы.

Выводы. Нетупитант/палоносетрон обладают высокой эффективностью в профилактике индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты. Пероральная форма и однократный прием выгодно отличают препарат от более сложных схем антиэметической терапии предыдущего поколения. Современная антиэметическая профилактика позволяет улучшить качество жизни большинства пациентов, однако необходимо дальнейшее изучение проблемы индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цисплатин, нетупитант, палоносетрон, Акинзео, тошнота, рвота, профилактика

Для цитирования: Грицкевич АА, Байтман ТП, Дмитриева ТА. Опыт применения комбинации нетупитант/палоносетрон у пациентов, получающих противоопухолевую химиотерапию по поводу рака мочевого пузыря. *Медицинский совет*. 2025;19(21):81–87. <https://doi.org/10.21518/ms2025-492>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Netupitant/palonosetron combination in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with bladder cancer

Aleksander A. Gritskevich^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>, grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>, bit.t@mail.ru

Tata A. Dmitrieva¹, <https://orcid.org/0009-0006-4992-5487>, arust_tata@mail.ru

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Chemotherapy-induced nausea and vomiting remain among the most unpleasant and dangerous side effects. Netupitant/palonosetron (Akynezo) is an effective and convenient combination therapy for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy with moderate to high emetogenic potential.

Aim. To evaluate the efficacy of clinically used regimens for the prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic antitumor chemotherapy for bladder cancer (netupitant/palonosetron and aprepitant/ondansetron).

Materials and methods. We prospectively analyzed the experience of concomitant antiemetic therapy in 47 patients receiving gemcitabine-cisplatin antitumor chemotherapy for urothelial carcinoma of the bladder. Response rates were calculated in the acute (0–24 h), delayed (24–120 h), and overall phases of the first GC cycle.

Results and discussion. Complete response rates with oral netupitant/palonosetron and aprepitant/ondansetron were 86.9% and 87.5% in the acute ($p = 0.2$), 82.6% and 75.0% in the delayed ($p = 0.02$), and 78.3% and 70.8% in the overall ($p = 0.04$) phases, respectively. Breakthrough vomiting within 120 hours after cisplatin administration occurred in 17.4% of patients in the netupitant/palonosetron group and 20.8% in the aprepitant/ondansetron group ($p = 0.25$). All cases of breakthrough vomiting developed between days 3 and 5. The incidence of adverse events (AEs) was comparable between the netupitant/palonosetron (65.1%) and aprepitant/ondansetron (62.3%) groups. Most patients (95.7%) rated their AEs as mild to moderate. There were no deaths during the follow-up period. Despite the small sample size, our results are consistent with the current literature data.

Conclusions. Netupitant/palonosetron is highly effective in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Its oral administration and single dose make it unique, distinguishing it from more complex previous-generation antiemetic therapy regimens. Modern antiemetic prophylaxis can improve the quality of life of most patients; however, further study of the problem of chemotherapy-induced nausea and vomiting is needed.

Keywords: bladder cancer, cisplatin, netupitant, palonosetron, Akynezo, nausea, vomiting, prevention

For citation: Gritskovich AA, Baitman TP, Dmitrieva TA. Netupitant/palonosetron combination in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with bladder cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(21):81–87. (In Russ.)
<https://doi.org/10.21518/ms2025-492>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место по заболеваемости в общемировой структуре злокачественных новообразований (ЗНО). Согласно прогнозам, частота заболеваемости РМП может возрасти к 2050 г. на 42% [1]. В России РМП ежегодно занимает 10–12-е место в структуре онкологической заболеваемости, чаще встречаясь у мужчин. В 2024 г. стандартизованный показатель заболеваемости РМП в нашей стране составил 6,05 на 100 000 населения. Средний возраст пациентов с впервые выявленным РМП составлял 68,4 года [2].

В соответствии с современными стандартами, при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП в качестве 1-й линии терапии рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине, отличающиеся высокой токсичностью, и в частности высокой эметогенностью¹ [3, 4].

Несмотря на значительные достижения в разработке новых и эффективных профилактических антиэметических средств, тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ХТ), остаются одним из наиболее неприятных и опасных побочных эффектов. В среднем до 80% всех пациентов, получающих ХТ, сталкиваются с этим осложнением [5]. До сих пор до 10% больных отказываются от ХТ или прерывают ее преждевременно именно из-за развития этих нежелательных явлений [6]. Не контролируемые должным образом ХТ-индуцированные тошнота и рвота приводят к деидратации, электролитному дисбалансу и алиментарной недостаточности, а также отрицательно влияют на качество жизни пациентов и их приверженность к лечению [7, 8].

¹ https://guidelines.nccn.org/guidelines/Bladder2_2025.

Фармакодинамика

Острая (в течение 24 ч после ХТ) рвота детерминирована преимущественно воздействием на периферический путь, связанный с рецепторами 5-гидрокситриптомина (5-HT3). Отсроченная (2–5-е сут. после ХТ) рвота, как правило, обусловлена центральным путем, включающим рецепторы нейрокинина-1 (NK-1) [9].

Акинзео, действующими веществами которого являются нетупитант (селективный антагонист NK-1-рецепторов) и палоносетрон (селективный антагонист 5-HT3-рецепторов с длительным периодом полувыведения) (NEPA), стал одной из первых коммерчески доступных фармацевтических пероральных комбинаций антиэметических препаратов. Препарат действует на 2 основных сигнальных пути, участвующие в развитии рвоты, и отличается удобством применения (однократный пероральный прием), что повышает комплаентность [10]. В исследованиях фазы II и III было доказано, что нетупитант/палоносетрон эффективен и безопасен при использовании в качестве профилактики острой и отсроченной ХТ-индуцированной тошноты и рвоты [10–12].

Механизм действия палоносетрона обусловлен преимущественно блокадой серотониновых 5-HT3-рецепторов, участвующих в развитии острой рвоты^{2,3} [5]. В отличие от антагонистов 5-HT3-рецепторов I поколения (ондансетрон и гранисетрон), палоносетрон проявляет большую аффинность к 5-HT3-рецепторам [5].

Нетупитант подавляет взаимодействие между веществом Р и рецепторами NK1, таким образом, нарушая передачу сигналов, способствующих развитию отсроченной

² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/akynezo>.

³ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210493Orig1s002lbl.pdf.

рвоты. Через 6 ч после введения разовой дозы нетупитанта здоровым мужчинам активность рецепторов NK1 составляла $\geq 90\%$ в областях головного мозга, задействованных в развитии рвоты центрального генеза (затылочной и лобной коре, полосатом теле). По результатам мониторинга в течение 96 ч под действием нетупитанта отмечено постепенное снижение активности рецепторов.

Примечательно, что палоносетрон и нетупитант обладают синергизмом. Кроме того, комбинация этих препаратов обладает анксиолитическим и антидепрессивным эффектами [13].

Стандартные показания

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по профилактике ХТ-индуцированной тошноты и рвоты, в рутинной практике применяется сочетание антагониста 5-HT3-рецепторов и дексаметазона [14, 15]. В настоящее время комбинированные препараты (в т. ч. нетупитант/палоносетрон) рекомендуются только для высокоэметогенных схем ХТ, т. е. схем, вызывающих рвоту у 90% пациентов, в частности, содержащих цисплатин, антрациклин/циклофосфамид, доксорубицин и др. [14, 15].

В последние годы все чаще рассматривают роль индивидуальных факторов риска тошноты и рвоты у отдельных групп пациентов. Так, в руководствах MASCC/ESMO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology) пациенты в возрасте до 50 лет, получающие препараты платины, упоминаются как подгруппа высокого риска, а в руководствах NCCN (National Comprehensive Cancer Network) признаются дополнительные факторы риска (такие как более молодой возраст, женский пол, токсикоз при беременности в анамнезе или предшествующая нейротоксичность, вызванная ХТ) [14, 15]. Современная тенденция к персонализации антиэметической терапии обуславливает исходное назначение этой когорте пациентов антагонистов NK-1-рецепторов даже при ХТ умеренной степени эметогенности [14, 15].

Цель – изучить эффективность применяемых в клинической практике схем профилактики тошноты и рвоты, ассоциированных с высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапией рака мочевого пузыря. В данной статье представлены результаты антиэметической профилактики в острой, отсроченной и общей фазах первого цикла химиотерапии по схеме «гемцитабин + цисплатин».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 47 пациентов, проходивших противоопухолевую ХТ РМП по схеме «гемцитабин + цисплатин» (GC) за период с января 2019 г. по июль 2025 г. в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие до начала лечения.

В исследование вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет, с диагнозом «рак мочевого пузыря», общее состояние по

шкале ECOG составляло 0–2 балла. Ни один из пациентов ранее не получал ХТ, в т. ч. стандартную ХТ производными платины. Критериями невключение в исследование являлось метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз, первично-множественный синхронный рак, а также лучевая терапия, планируемая за неделю до или в течение 5 дней после введения цисплатина. Большинство пациентов составили мужчины (40 (85,1%)), женщин было 7 (14,9%). Средний возраст пациентов составил 67,3 (41–80) года. 18 (38,3%) пациентов получали неoadьювантную ХТ, 29 (61,7%) – ХТ по поводу впервые выявленного отдаленного метастатического поражения.

На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (или магнитно-резонансной диффузии всего тела), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, сканирования костей скелета. У всех пациентов на этапе включения и в процессе лечения оценивали показатели общего и биохимического анализа крови, показатели электрокардиографии (ЭКГ), динамику артериального давления.

В исследуемую группу вошло 23 пациента, получавших нетупитант/палоносетрон 300 + 0,5 мг, внутрь однократно, перед введением цисплатина, а также дексаметазон 8 мг, внутривенно за 30 мин до введения цисплатина. Группа контроля была представлена 24 пациентами, получавшими апрепитант 125 мг, и ондансетрон 8 мг, внутрь, 1 раз в день за 60 мин, а также дексаметазон 8 мг, внутривенно за 30 мин до введения цисплатина, затем – апрепитант по 80 мг внутрь утром 2-го и 3-го дня после введения химиотерапевтического препарата. Средняя доза цисплатина в сравниваемых группах была сопоставимой: 70 мг/м². Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам. Пациенты с дополнительными факторами риска тошноты и рвоты (в соответствии с критериями NCCN, возраст до 50 лет, женский пол, токсикоз при беременности в анамнезе) были относительно равномерно распределены: 4 (17,4%) – в группе нетупитанта/палоносетрона и 5 (20,8%) – в группе апрепитанта/ондансетрона.

В течение 5-дневного периода после введения цисплатина (0–120 ч) каждый пациент заполнял дневник, фиксируя эпизоды рвоты, выраженность тошноты и принимаемые препараты, включая антиэметики. Выраженность тошноты оценивали с помощью 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в диапазоне от «отсутствие тошноты» (0 баллов) до «тошнота настолько сильная, насколько это возможно» (10 баллов). Полный ответ на препарат расценивали как отсутствие рвоты и потребности в препаратах для купирования рвоты после последнего введения антиэметика, возможна слабая тошнота. Частичный эффект – один эпизод рвоты или тошнота средней и высокой степени тяжести. Показатели ответа были рассчитаны в острой (0–24 ч), отсроченной (24–120 ч) и общей фазах первого цикла введения GC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота полного ответа при пероральном применении нетупитанта/палоносетрона и а препитанта/ондансетрона достигла 86,9% и 87,5% – в острой ($p = 0,2$), 82,6% и 75,0% – в отсроченной ($p = 0,02$), 78,3% и 70,8% – в общей ($p = 0,04$) фазе соответственно. Таким образом, имела место тенденция к большей частоте полных ответов при приеме нетупитанта/палоносетрона, однако в связи с малым объемом выборки оценка ее значимости затруднена. Ежедневные показатели отсутствия рвоты и выраженной тошноты были схожи для нетупитанта/палоносетрона и а препитанта/ондансетрона в 1–2-е и 4–5-е сут. от введения цисплатина и значительно выше при применении нетупитанта/палоносетрона на 3-и сут. (86,9% против 75,0%, $p = 0,05$).

Прорывная рвота в течение 120 ч после введения цисплатина имела место у 17,4% пациентов группы нетупитанта/палоносетрона и 20,8% – у пациентов группы а препитанта/ондансетрона ($p = 0,25$). Все случаи прорывной рвоты развивались с 3-х по 5-е сут. При этом частота встречаемости прорывной рвоты была сопоставима для пациентов группы нетупитанта/палоносетрона и а препитанта/ондансетрона на 3-и (8,7% против 12,5%, $p = 0,08$), 4-е (17,4% против 16,7%, $p = 0,12$) и 5-е сут. (8,7% против 8,4%, $p = 0,23$). Аналогичные результаты наблюдались в отношении выраженной тошноты: на 3-й день (8,7% против 8,4 %, $p = 0,25$), 4-й день (13,0% против 16,7%, $p = 0,08$) и на 5-й день (4,3% против 4,2%, $p = 0,16$) в группах нетупитанта/палоносетрона и а препитанта/ондансетрона соответственно.

Среди пациентов с высоким индивидуальным риском чаще отмечалась более выраженная (в среднем на 2,5 балла выше по ВАШ) тошнота, чем в общей группе, однако тенденции к отличию по частоте развития рвоты не было выявлено.

Частота развития нежелательных побочных явлений (НПЯ) была сопоставимой между двумя группами: нетупитант/палоносетрон – 65,1%, а препитант/ондансетрон – 62,3%. Наиболее распространенными НПЯ были утомляемость (34,7% – нетупитант/палоносетрон и 29,1% – а препитант/ондансетрон), запор (13,0% – нетупитант/палоносетрон и 16,6% – а препитант/ондансетрон), головная боль (17,4% – нетупитант/палоносетрон, 16,6% – а препитант/ондансетрон). Большинство (95,7%) пациентов оценивали НПЯ как легкой/умеренной интенсивности. Изменения показателей биохимического анализа крови (повышение печеночных трансаминаз, повышение уровня креатинина) и изменения 12-канальной ЭКГ по сравнению с исходным уровнем были клинически незначимыми. За время наблюдения летальных исходов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным ограничением представленного исследования является малый объем выборки. Несмотря на это, полученные нами результаты сопоставимы с современными данными литературы.

Одними из первых оценили эффективность комбинации «нетупитант/палоносетрон», в сравнении с сочетанием а препитант/границетрон, L. Zhang et al. в 2018 г. в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы. Было доказано, что однократный режим нетупитанта/палоносетрона является не менее эффективным, чем трехдневный профилактический режим а препитанта/границетрона. В исследование были включены пациенты, получавшие высокоэметогенную ХТ на основе цисплатина. В 1-й группе пациенты получали нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг + дексаметазон 12 мг внутрь в первый день; далее во 2–4-й дни – по 8 мг дексаметазона внутрь ежедневно; во 2-й группе в первый день лечения пациенты получали 125 мг а препитанта, границетрон 3 мг в/в + дексаметазон 12 мг перорально, в последующие 2-й и 3-й дни – внутрь 80 мг а препитанта и 8 мг дексаметазона, на 4-й день – дексаметазон 8 мг. Средняя доза цисплатина в сравниваемых группах была сопоставимой. В составе используемых схем ХТ в равной степени присутствовали гемцитабин, пеметрексед, доцетаксел, этопозид. Эффективность режима «нетупитант + палоносетрон» оказалась сопоставимой с комбинацией «а препитант/границетрон»: частота полного ответа составила 73,8% и 72,4% соответственно (95% ДИ: 4,5–7,5%). При этом в группе нетупитанта/палоносетрона большее число больных не нуждались в дополнительном лечении (96,6% и 93,5% соответственно; 95% ДИ: 0,2–6,1%). Профиль безопасности нетупитанта/палоносетрона был схож с контрольным режимом: наиболее частыми жалобами стали запор (8% – в группе нетупитанта/палоносетрона и 6,3% – в группе а препитанта/границетрона) и икота (2,7 и 1,4% соответственно) [16].

J. Chang et al. в 2020 г. провели подробное, по суткам от начала лечения, сопоставление антиэметического эффекта нетупитанта/палоносетрона и а препитанта/границетрона в рамках одного цикла высокоэметогенной цисплатин-содержащей ХТ. В рандомизированном двойном слепом исследовании 667 пациентов с солидными опухолями, ранее не получавших ХТ, получали либо однократную дозу нетупитанта/палоносетрона перед ХТ на основе цисплатина, либо трехдневный курс а препитанта/границетрона в обеих группах с введением дексаметазона в 1–4-е сут. При этом 363 (54%) пациента получали высокую ($\geq 70 \text{ мг}/\text{м}^2$) дозу цисплатина. Несмотря на то что показатели полного ответа были схожими для нетупитанта/палоносетрона и а препитанта/границетрона во время острой, отсроченной и общей фазы, у значительно меньшего числа пациентов из 1-й группы имела место прорывная тошнота и рвота на 3–5-е сут. после начала терапии как в общей выборке, так и среди тех, кто получал высокие дозы цисплатина. Кроме того, в группе а препитанта/границетрона была отмечена более высокая частота встречаемости тяжелых осложнений, чем в группе нетупитанта/палоносетрона [17].

В метаанализе M. Prasad Singh et al. в 2025 г. было представлено сравнение нетупитанта/палоносетрона и антиэметической профилактики на основе а препитанта. Группы продемонстрировали сопоставимые

показатели полного ответа (78,6% и 72% соответственно, 95% ДИ: 1,00–1,11; $p = 0,04$). Исход «отсутствие значимой тошноты» был схожим как в группе нетупитанта/палоносетрона, так и в группе а препитанта (78,7% против 71%, 95% ДИ: 1,02–1,13; $p = 0,82$). Исход «отсутствие рвоты» был схожим: 77,1% против 74,5%, 95% ДИ: 0,98–1,10, $p = 0,23$ [18].

При анализе 7 рандомизированных клинических исследований, проведенных в 2014–2023 гг, выявлено, что комбинация «нетупитант/палоносетрон» и дексаметазон является одной из наиболее эффективных среди схем на основе антагонистов NK1 в сочетании с антагонистом рецептора 5HT3 и дексаметазоном в контроле тошноты (RR острой фазы 1,20; 95% ДИ: 1,05–1,36; отсроченной фазы – 1,21; 95% ДИ: 1,05–1,40) и снижении потребности в неотложной терапии (RR острой фазы 1,45; 95% ДИ: 1,07–1,95; RR отсроченной фазы 1,75; 95% ДИ: 1,10–2,78). Частота НПЯ была сопоставимой (RR 1,03; 95% ДИ: 0,96–1,10). Примечательно, что эффект нетупитанта/палоносетрона был особенно выражен на фоне групп сравнения при применении схем ХТ с умеренной эметогенностью: в общей и острой фазах умеренно эметогенной ХТ нетупитант/палоносетрон характеризовался значимо большей частотой достижения полного ответа (RR 1,31; 95% ДИ: 1,07–1,60 и RR 1,46; 95% ДИ: 0,94–2,28 соответственно), для отсроченной фазы эффективность была сопоставима [19].

Напротив, метаанализ индивидуальных клинических данных пациентов, проведенный R.M. Navari et al. в 2025 г, продемонстрировал статистически значимо более высокую частоту полного ответа в общей и отсроченной фазах для комбинаций «нетупитант/палоносетрон» (исследовали как пероральную, так и парентеральную формы) при сопоставимой эффективности «нетупитанта/палоносетрона» и комбинаций на основе а препитанта в острой фазе. Это преимущество также отражалось в более низкой частоте развития прорывной рвоты на 3, 4 и 5-й дни терапии, при этом у пациентов, получавших нетупитант/палоносетрон, наблюдалось значительно меньше рецидивов симптомов, чем у пациентов, получавших а препитант [20]. Авторы обосновали подобное различие особенностями распределения нетупитанта и а препитанта на рецепторах (RO) головного мозга, описанными M. Aapro et al. в 2024 г. При стандартных схемах применения снижение RO нетупитанта было более постепенным, чем таковое для а препитанта: RO оставалось высоким до 120 ч как для нетупитанта, так и для а препитанта, однако через 168 ч оно составляло 70% для нетупитанта и 39% – для а препитанта, а через 480 ч (20-е сут.) – 22% против 0% [21].

В свете современной тенденции к персонализации антиэметической профилактики особый интерес представляют фармакогенетические исследования, посвященные анализу индивидуального риска развития тошноты и рвоты. В настоящее время установлено, что полиморфизмы HTR3C и ABCB1 связаны с острой ХТ-индуцированной тошнотой и рвотой, ограниченные данные позволяют предположить, что TACR1 является генетическим

фактором риска отсроченной ХТ-индуцированной тошноты и рвоты [22–25]. В своем исследовании W. Yeo et al. в 2025 г. проводили комбинированную антиэметическую профилактику 129 пациенткам перед началом высокоэметогенной ХТ по поводу рака молочной железы: режимы А и В включали а препитант/ондансетрон/дексаметазон без/с оланзапином соответственно; режим С включал нетупитант/палоносетрон/дексаметазон. Генотипы пациенток анализировали по трем генам: *HTR3A*, *HTR3B* и *TACR1*. Было выявлено, что пациентки, гомозиготные по TT (р.129Tyr) несинонимичного варианта в *HTR3B* rs1176744 и гомозиготные по GG *TACR1* rs3821313, имели лучшие результаты при схеме лечения В. Анализ дигенного взаимодействия дополнительно выявил, что гомозиготы TT по rs1176744 и гомозиготы GG по rs3821313 достигли самого высокого уровня полных ответов при схеме лечения В (83% в отличие от 29% при схеме лечения А ($p = 0,0027$)). У гомозигот GG по гену *HTR3A* rs1176722 и гену *TACR1* rs3821313 наблюдался самый низкий ответ на схему А с частотой полного ответа 17%, тогда как у пациентов, получавших схему В, частота полного ответа была самой высокой (70%, $p = 0,0159$). С другой стороны, у пациентов с комбинациями генотипов rs1176744 (GG или GT) и rs3821313 (AA или GA) наблюдалась самая высокая частота полного ответа (67%) при режиме С по сравнению с режимом А (50%) или В (17%; $p = 0,2089$) [26].

ВЫВОДЫ

Полученные данные указывают на высокую эффективность при сопоставимом уровне токсичности нетупитанта/палоносетрона в профилактике ХТ-индуцированной тошноты и рвоты, что не противоречит результатам опубликованных ранее клинических исследований и метаанализов. Этот комбинированный препарат характеризуется одновременным воздействием на два ключевых механизма развития рвоты, что в большинстве случаев обеспечивает надежность однократного приема. Однократный прием в сочетании с высокой эффективностью и приемлемым профилем токсичности благоприятно влияет на общее состояние пациента и комплаентность к терапии. Синергетический эффект компонентов, пероральная форма и однократный прием определяют преимущество данного препарата перед более сложными схемами антиэметической терапии предыдущего поколения.

Современная антиэметическая профилактика позволяет улучшить качество жизни большинства пациентов, в т. ч. получающих высокоэметогенную ХТ, однако и сегодня проблема ХТ-индуцированной тошноты и рвоты не решена окончательно. Выявление индивидуальных факторов риска, развитие фармакогенетических исследований призваны обеспечить персонализированный подход к сопроводительной терапии.

Поступила / Received 16.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2025
Принята в печать / Accepted 12.11.2025

Список литературы / References

1. Weir HK, Thompson TD, Stewart SL, White MC. Cancer Incidence Projections in the United States Between 2015 and 2050. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:210006. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210006>.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2025. 178 с.
3. Румянцев АА, Булычkin ПВ, Волкова МИ, Гладков ОА, Зуков РА, Матвеев ВБ, Носов ДА. Рак мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли.* 2024;14(3s2):221–241. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09>.
Rumyantsev AA, Bulychkin PV, Volkova MI, Gladkov OA, Zukov RA, Matveev VB, Nosov DA. Bladder cancer. *Malignant Tumours.* 2024;14(3s2):221–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.2-09>.
4. Грицкевич АА, Байтман ТП, Мишугин СВ, Попов АЮ, Оганян ВА, Русаков ИГ, Костин АА. Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. *Медицинский совет.* 2022;16(22):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
Gritskovich AA, Baitman TP, Mishugin SV, Popov AYu, Oganyan VA, Rusakov IG, Kostin AA. Atezolizumab (Tecentriq) as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Meditinskij Sovet.* 2022;16(22):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
5. Кедрова АГ, Беришвили АИ. Комбинация нетупитант/палонсетрон (НЕПА; Акинзео®) в профилактике тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получающих антрациклиноводержащую химиотерапию. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2023;19(3):54–62. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62>.
Kedrova AG, Berishvili AI. Netupitant/palonosetron (NEPA; Akynezo®) combination in prevention of the nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracyclinebased chemotherapy. *Opuholi Zenskoj Reproduktivnoj Sistemy.* 2023;19(3):54–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-54-62>.
6. Багрова СГ, Артамонова ЕВ. Акинзео: простое решение сложной проблемы (новая высокоеффективная стратегия комбинированной антиэметической терапии). *Фармакология & Фармакотерапия.* 2023;(2):50–60.
Режим доступа: <https://ppmp-agency.ru/tpost/vfo25bi2o1-akinzeo-prostoe-reshenie-slozhnoi-proble>.
Bagrova SG, Artamonova EV. Akinzeo: a simple solution to a complex problem (a new highly effective strategy for combined antiemetic therapy). *Pharmacology & Pharmacotherapy.* 2023;(2):50–60. (In Russ.) Available at: <https://ppmp-agency.ru/tpost/vfo25bi2o1-akinzeo-prostoe-reshenie-slozhnoi-proble>.
7. Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Agarwal S, Nag S, Patil P et al. Expert Consensus on Effective Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: An Indian Perspective. *Front Oncol.* 2020;10:400. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00400>.
8. Gupta S, Mv C, Thomas B, Biswas G, Gupta S, Dattatreya PS et al. An Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Observational Study Evaluating the Safety and Effectiveness of Akynezo® in the Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in India. *Cureus.* 2024;16(3):e56447. <https://doi.org/10.7759/cureus.56447>.
9. Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer.* 2018;26(Suppl. 1):5–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4131-3>.
10. Vaswani B, Dattatreya PS, Bhagat S, Patil S, Barkate H. The effectiveness of NEPA in the prevention of chemotherapy-induced nausea vomiting among chemo naive patients in an Indian setting. *BMC Cancer.* 2021;21(1):601. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08342-1>.
11. Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, Bondarenko I, Sarosiek T, Oprean C et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron. *Support Care Cancer.* 2017;25(4):1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3502-x>.
12. Molassiotis A, Jordan K, Karthaus M, Dranitsaris G, Roeland EJ, Schwartzberg L et al. Personalised Antiemetic Prophylaxis with NEPA for Patients at High-Risk of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: Results from the Randomised, Multinational MyRisk Trial. *Ann Oncol.* 2025;S0923-7534(25)04964-6. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.10.017>.
13. Yang C, Xu P, Wu T, Fan Y, Li Q, Zhang J et al. Safety assessment of neurokinin-1 receptor antagonist: real-world adverse event analysis from the FAERS database. *Front Pharmacol.* 2024;15:1413709. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1413709>.
14. Scotté F, Schwartzberg L, Iihara H, Aapro M, Gralla R, Hesketh PJ et al. 2023 updated MASCC/ESMO Consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetic risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):45. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-08222-3>.
15. Владимирова ЛЮ, Гладков ОА, Королева ИА, Румянцев АА, Семиглазова ТЮ, Трякин АА и др. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):32–47. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02>.
Vladimirova LYu, Gladkov OA, Koroleva IA, Rumyantsev AA, Semiglazova TYu, Tryakin AA et al. Nausea and vomiting. *Malignant Tumors.* 2024;14(3s2):32–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02>.
16. Zhang L, Lu S, Feng J, Dechaphunkul A, Chang J, Wang D et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol.* 2018;29(2):452–458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx698>.
17. Chang J, Chen G, Wang D, Wang G, Lu S, Feng J et al. Efficacy of NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, vs a 3-day aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in Chinese patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) in a randomized Phase 3 study. *Cancer Med.* 2020;9(14):5134–5142. <https://doi.org/10.1002/cam4.3123>.
18. Prasad Singh M, Prakash Gurunthalingam M, Katiyara V, Kambley S. Efficacy of Netupitant–Palonosetron Combination Therapy Compared to Aprepitant-Based Regimens for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. *Indian J Gynecol Oncolog.* 2025;23:61. <https://doi.org/10.1007/s40944-025-00991-5>.
19. Luo WT, Chang CL, Huang TW, Gautama MSN. Comparative effectiveness of netupitant-palonosetron plus dexamethasone versus aprepitant-based regimens in mitigating chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2025;30(2):oyae233. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae233>.
20. Navari RM, Tyler T, Inui N, Iihara H, Bonizzoni E, Park YH et al. Individual patient data meta-analysis of NEPA versus aprepitant-based antiemetic regimens for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Future Oncol.* 2025;21(21):2823–2833. <https://doi.org/10.1080/14796694.2025.2542108>.
21. Aapro M, Iihara H, Olivari Tilola S, Bernareggi A. Model-predicted Neurokinin-1 (NK1) receptor occupancy of netupitant versus aprepitant over an extended time period: implications for controlling nausea and vomiting associated with Antibody-Drug Conjugates (ADCs). *Clin Cancer Res.* 2025;31(12 Suppl):P1-04-03. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.SABCs24-P1-04-03>.
22. Eliason A, Dalhoff K, Mathiasen R, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Schelde AB et al. Pharmacogenetics of antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;149:102939. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102939>.
23. Eliason A, Kornholt J, Mathiasen R, Wadt K, Stoltze U, Brok J et al. Background sensitivity to chemotherapy-induced nausea and vomiting and response to antiemetics in paediatric patients: A genetic association study. *Pharmacogenet Genomics.* 2022;32(2):72–78. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000460>.
24. Tsuji D, Matsumoto M, Kawasaki Y, Kim YL, Yamamoto K, Nakamichi H et al. Analysis of pharmacogenomic factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;87(1):73–83. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04177-y>.
25. Ghorbani M, Namazi S, Dehghani M, Razi F, Khalvati B, Dehshahri A. Gene polymorphisms of TACR1 serve as the potential pharmacogenetic predictors of response to the neurokinin-1 receptor antagonist-based antiemetic regimens: A candidate-gene association study in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2024;94(2):237–250. <https://doi.org/10.1007/s00280-024-04661-9>.
26. Yeo W, Mo FKF, Huang J, Yeo HL, Ko WH, Li LV et al. Personalized Prophylactic Antiemetic Regimens for Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting by Pharmacogenetic Analysis of Three Receptor Genes: HTR3A, HTR3B, TACR1. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2400858. <https://doi.org/10.1200/PO-24-00858>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман

Написание текста – Т.П. Байтман

Сбор и обработка материала – Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева

Обзор литературы – Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева

Анализ материала – Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева

Редактирование – А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, Т.А. Дмитриева

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Грицкевич

Contribution of the authors:

The concept of the article – Aleksander A. Gritskevich, Tatiana P. Baitman

Writing the text – Tatiana P. Baitman

Collection and processing of the material – Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva

Literature review – Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva

Analysis of the material – Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva

Editing – Aleksander A. Gritskevich, Tatiana P. Baitman, Tata A. Dmitrieva

Approval of the final version of the article – Aleksander A. Gritskevich

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; greka@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, к.м.н., научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; bit.t@mail.ru

Дмитриева Татевик Александровна, врач-онколог отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского, 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; arust_tata@mail.ru

Information about the authors:

Aleksander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, the Head of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncurology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; greka@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with course of Oncurology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; bit.t@mail.ru

Tata A. Dmitrieva, Oncologist, Chemotherapy Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; arust_tata@mail.ru