

Нетупитант/палоносетрон в комбинации с дексаметазоном в качестве профилактики тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования: опыт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова

Н.Е. Мочкин, Н.С. Шорохов, В.О. Саржевский, В.С. Богатырев, А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Мамедова, Ю.В. Протопопова, В.Я. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203 Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контакты: Никита Евгеньевич Мочкин nickmed@yandex.ru

Цель исследования – оценить способность нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Материалы и методы. Пациенты старше 18 лет, которым диагностирована множественная миелома и запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в соответствии с критериями Международной рабочей группы, получили профилактику тошноты и рвоты с помощью комбинации нетупитанта/палоносетрона (однократно 300 мг нетупитанта и 0,5 мг палоносетрона за 1 ч до начала кондиционирования (–3-й день)) и дексаметазона (12 мг в –3-й день и 8 мг в –2...0-й дни). Метоклопрамид использовали при необходимости в качестве терапии «спасения». Эпизоды тошноты и рвоты регистрировали на протяжении 12 дней после инфузии гемопоэтических стволовых клеток. Выраженность тошноты и рвоты фиксировали с помощью цифровой оценочной шкалы согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 4.03. Первичной конечной точкой была частота полного ответа (без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Вторичными конечными точками были частота полного ответа в острую (0–24 ч) и отсроченную (25–120 ч) фазы от начала введения мелфалана. Также оценивали профиль токсичности нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном. В исследование включены 20 пациентов. Медиана возраста составила 53,5 (37–67) года.

Результаты. Профилактика тошноты и рвоты с помощью нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном продемонстрировала высокую эффективность. Первичная конечная точка достигнута у 70 % пациентов в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Полный ответ в острую фазу составил 70 % (14 пациентов), в отсроченную – 95 % (19 пациентов). Тошнота и рвота I степени отмечены у 70 % (14 пациентов), II степени – у 30 % (6 пациентов), III–IV степени не зарегистрировано. Потребность в терапии «спасения» с помощью метоклопрамида составила 30 % (6 пациентов).

Заключение. Впервые в российской реальной практике оценена способность нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Ключевые слова: множественная миелома, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мелфалан, тошнота, рвота, нетупитант, палоносетрон

Для цитирования: Мочкин Н.Е., Шорохов Н.С., Саржевский В.О. и др. Нетупитант/палоносетрон в комбинации с дексаметазоном в качестве профилактики тошноты и рвоты у пациентов с множественной миеломой, которым

запланировано выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования: опыт Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. Онкогематология 2025;20(1):146–53.
DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-146-153>

Netupitant/palonosetron with dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience

N.E. Mochkin, N.S. Shorokhov, V.O. Sarzhevskiy, V.S. Bogatyrev, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsyn, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, A.A. Mamedova, Yu.V. Protopopova, V.Ya. Melnichenko

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow 105203, Russia

Contacts: Nikita Evgenievich Mochkin nickmed@yandex.ru

Aim. To assess efficacy of netupitant/palonosetron with dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in 20 patients with multiple myeloma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Materials and methods. The inclusion criteria were patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of multiple myeloma, eligible for transplantation and a favorable response (according to the International Myeloma Working Group criteria after induction therapy). Netupitant/palonosetron was administered at a dose of 1 capsule (300 mg netupitant; 0.5 mg palonosetron) 1 h before the start of chemotherapy conditioning (day –3) and dexamethasone was administered at day –3 (12 mg), day –2...0 (8 mg). Intravenous metoclopramide 10 mg was used as a rescue antiemetic when needed. Patients were evaluated every day for up to 12 days after autologous hematopoietic stem cell transplantation. The primary endpoint was the rate of complete response (no emesis and no rescue medication during 120 h after conditioning). Secondary endpoints were defined as the rate of complete response during the acute phase (0–24 h) and delayed phase (25–120 h) from the start of high-dose melphalan. The safety of combination was also evaluated. 20 patients were included. The median age was 53.5 (37–67) years.

Results. Netupitant/palonosetron with dexamethasone prophylaxis showed a high efficacy in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting during the high-dose melphalan conditioning period. The primary outcome was largely achieved with a complete response observed in 14 (70 %) patients at 120 h. The complete response rate during the acute phase was 70 % ($n = 14$). During the delayed phase, the complete response rate was 95 % ($n = 19$). Grade 1 nausea and vomiting were experienced by 70 % of the patients, grade 2 – by 30 % of patients. No patients had grade 3–4 nausea or vomiting. Intravenous metoclopramide 10 mg was used in 30 % (6 patients).

Conclusion. Firstly in Russia we assess efficacy of netupitant/palonosetron with dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in 20 patients with multiple myeloma who received high-dose melphalan for autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: multiple myeloma, autologous hematopoietic stem cell transplantation, melphalan, nausea, vomiting, netupitant, palonosetron

For citation: Mochkin N.E., Shorokhov N.S., Sarzhevskiy V.O. et al. Netupitant/palonosetron with dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(1): 146–53. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-1-146-153>

Введение

Высокоэметогенная химиотерапия широко используется в качестве предтрансплантационного кондиционирования перед аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при множественной миеломе (ММ) [1]. Среди побочных эффектов данного лечения тошнота и рвота, вызванные химиотерапией (ТРВХ), больше всего влияют на качество жизни. Тошноту отмечают >50 % пациентов, которым проводится ауто-ТГСК [2]. Проблема контроля ТРВХ при проведении ауто-ТГСК далека от решения [3]. Причина возникновения ТРВХ в процессе выполнения ауто-ТГСК связана с множеством факторов, к которым можно отнести пол, возраст,

число предшествующих линий химиотерапии, использование профилактических антибиотиков и наркотических анальгетиков при мукозитах [4, 5]. На частоту и выраженность ТРВХ также влияют факторы, связанные с лечением основного заболевания. К ним относят режим предтрансплантационного кондиционирования, способ введения, дозировку, режим введения и дополнительные эффекты некоторых цитостатиков [6]. Неконтролируемая ТРВХ может быть чрезвычайно опасна для пациента и способна приводить к метаболическим нарушениям, таким как дегидратация, электролитный дисбаланс, недоедание, и, следовательно, препятствовать соблюдению пациентами жизненно важных рекомендаций.

Мелфалан остается наиболее часто используемым препаратом для проведения предтрансплантационного кондиционирования как при аллогенной, так и при ауто-ТГСК. Это связано с его миелоаблативным алкилирующим эффектом [7]. ММ остается главным показанием для выполнения ауто-ТГСК в мире [8, 9]. Текущий стандарт выполнения ауто-ТГСК при ММ предполагает назначение высоких доз мелфалана (200 мг/м^2) за исключением пациентов старше 70 лет и со значимой патологией почек, которым мелфалан назначается в сниженной дозе (140 мг/м^2) [10, 11]. Несмотря на то что мелфалан используется для проведения предтрансплантационного кондиционирования на протяжении десятилетий, данные о его влиянии на вероятность развития тошноты и рвоты разрозненны и немногочисленны [12]. Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) недавно были дополнены мелфаланом в дозе $\geq 140 \text{ мг/м}^2$ как схемой высокого эметогенного потенциала и $< 140 \text{ мг/м}^2$ как схемой умеренного эметогенного потенциала [13].

Палоносетрон в комбинации с апрепитантом, низкими дозами дексаметазона и оланзапином использовался для профилактики тошноты и рвоты у пациентов с ММ, которым выполнялась ауто-ТГСК [14–16]. Наряду с низкой частотой острой рвоты (0–41 %) исследователи отмечали высокую частоту отсроченной рвоты (12–66 %), несмотря на адекватную профилактику [17, 18]. В работе A. Tendas и соавт. показано, что 3-компонентная схема (апрепитант + антагонист серотониновых рецепторов (5HT₃RA) + дексаметазон) превосходит по эффективности 2-компонентную (антагонист серотониновых рецепторов (5HT₃RA) + дексаметазон) без увеличения частоты побочных эффектов при проведении ауто-ТГСК с помощью мелфалана у пациентов с ММ [12].

Нетупитант/палоносетрон (НЕПА) — первая пероральная фиксированная комбинация высокоселективного антагониста нейрокининового рецептора 1 (NK1) и антагониста серотониновых рецепторов (5HT₃RA) 2-го поколения (палоносетрон). НЕПА показала преимущество в профилактике ТРВХ у пациентов, которым проводилась химиотерапия с включением цисплатина, антрациклинов и циклофосфамида [19, 20].

Исследования, посвященные эффективности НЕПА в профилактике тошноты и рвоты у пациентов, получающих ауто-ТГСК, немногочисленны. N. Di Renzo и соавт. опубликовали результаты использования НЕПА без дексаметазона у 82 пациентов, которым выполнена ауто-ТГСК по поводу неходжкинских лимфом [21]. V. Arolito и соавт. приводят данные 70 пациентов, которым назначена комбинация НЕПА и дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне назначения мелфалана перед ауто-ТГСК [22]. B. Loteta и соавт. оценивали эффективность НЕПА без дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне назначения мелфалана перед ауто-ТГСК

[23]. В российской клинической практике данные об эффективности НЕПА в различных комбинациях для профилактики тошноты и рвоты у пациентов, которым выполняется ауто-ТГСК с применением мелфалана, отсутствуют.

Цель исследования — оценить способность НЕПА в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с ММ, которым запланировано выполнение ауто-ТГСК с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое открытое проспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности НЕПА в комбинации с дексаметазоном для профилактики острой и отсроченной ТРВХ у пациентов, получающих высокодозный мелфалан с последующей ауто-ТГСК. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали форму информированного согласия в соответствии с нормативными требованиями надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения.

Пациенты

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, диагностированная ММ, возможность выполнения ауто-ТГСК, показания к выполнению ауто-ТГСК (в соответствии с критериями Международной рабочей группы), статус 0–3 согласно Всемирной организации здравоохранения.

Лечение

Все пациенты получали бортезомибсодержащие протоколы индукции (преимущественно в комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном (VCD)). Мобилизацию периферических кроветворных стволовых клеток осуществляли с помощью циклофосфамида ($1,5\text{--}2 \text{ г/м}^2$), цитарабина (400 мг/м^2 в 1–3-й дни) или этопозида (375 мг/м^2 в 1–2-й дни). На этапе ауто-ТГСК пациенты находились в режиме изоляции в специализированных боксированных палатах. Всем пациентам установлен центральный венозный катетер. Кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м^2 проводили в –3...–2-й дни в течение 30 мин, реинфузию периферических кроветворных стволовых клеток — в 0-й день. В период аплазии осуществляли профилактику инфекционных осложнений ацикловиром (200 мг 3 раза в сутки), ко-тримоксазолом (480 мг 2 раза в сутки) и флуконазолом (100 мг 2 раза в сутки). В соответствии с локальными стандартами учреждения антибактериальную профилактику не назначали. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (филграстим) назначали с 4-го дня в дозе 5 мкг/кг .

Трансфузии эритроцитов и тромбоцитов выполняли для поддержания уровня гемоглобина >80 г/л и тромбоцитов $>20 \times 10^9$ /л или при возникновении симптоматической анемии и синдрома кровоточивости. Время до восстановления уровня нейтрофилов определяли как интервал между 0-м и первыми 3 последовательными днями, когда число нейтрофилов превышало $0,5 \times 10^9$ /л. Время до восстановления уровня тромбоцитов определяли как интервал между 0-м и первым днем, когда уровень тромбоцитов превышал 20×10^9 /л без трансфузий тромбоцитов в предшествующие 7 дней.

Профилактика тошноты и рвоты

Нетупитант/палонсетрон назначали в дозе 1 капсула однократно (300 мг нетупитанта и 0,5 мг палонсетрона) за 1 ч до начала кондиционирования (–3-й день), дексаметазон назначали в дозе 12 мг в –3-й день и 8 мг в –2...0-й дни. Метоклопрамид использовали в качестве терапии «спасения» при необходимости. Всем пациентам также проводили криопротекцию слизистой полости рта.

На протяжении 12 дней после инфузии периферических кроветворных стволовых клеток регистрировали эпизоды тошноты и рвоты. С помощью цифровой оценочной шкалы также фиксировали выраженность тошноты. Степень выраженности классифицировали согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) версии 4.03.

Конечные точки и статистический анализ

Первичной конечной точкой была частота полного ответа (без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Вторичными конечными точками были частота полного ответа в острую (0–24 ч) и отсроченную (25–120 ч) фазы от начала введения мелфалана. Также оценивали профиль токсичности НЕПА. Качественные данные представлены в виде частот и процентных соотношений и оценены с использованием χ^2 -критерия. Анализ проводили с помощью IBM SPSS Statistics для Windows (версия 19.0, IBM Corp.).

Результаты

В исследование включены 20 пациентов (табл. 1). Медиана возраста составила 53,5 (37–67) года. Девять (45 %) пациентов были мужчинами; статус ≤ 1 по шкале Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) зарегистрирован у 19 (95 %). Медиана массы тела составила 76 (56–108) кг. Смертность, обусловленная ауто-ТГСК, не зарегистрирована. Профилактика ТРВХ комбинацией НЕПА и дексаметазона продемонстрировала высокую эффективность. Первичная конечная точка (полный ответ – без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») достигнута у 70 % пациентов

в течение 120 ч после завершения кондиционирования. Полный ответ в острую фазу составил 70 % (14 пациентов), в отсроченную – 95 % (19 пациентов) (рис. 1). Тошнота и рвота I степени отмечены у 70 % (14 пациентов), II степени – у 30 % (6 пациентов), III–IV степени не зарегистрировано (рис. 2). Потребность в терапии «спасения» с помощью метоклопрамида составила 30 % (6 пациентов).

Обсуждение

Неконтролируемые тошнота и рвота остаются значимой проблемой для пациентов, получающих химиотерапию. При неэффективной профилактике они могут привести к серьезным осложнениям, таким как снижение массы тела, электролитные нарушения, дегидратация и слабость. Все эти осложнения значительно влияют на качество жизни пациентов. Профилактика ТРВХ представляется серьезным вызовом для специалиста, поскольку имеющиеся рекомендации сложны для применения [24–26]. На протяжении последних лет проведено несколько клинических исследований, посвященных оценке эффективности 3-компонентной схемы профилактики ТРВХ, включая 5НТ3РА, NK1РА и дексаметазон [20, 27]. Несмотря на высокую эффективность данных схем, приверженность международным рекомендациям (Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC)/Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO)) остается низкой, что выражается в неэффективной профилактике ТРВХ [17]. NCCN относит высокодозный мелфалан к высокоэметогенным схемам лечения (частота тошноты >90 %) [13, 26]. Вследствие этого профилактика ТРВХ должна включать 3- (апрепитант,

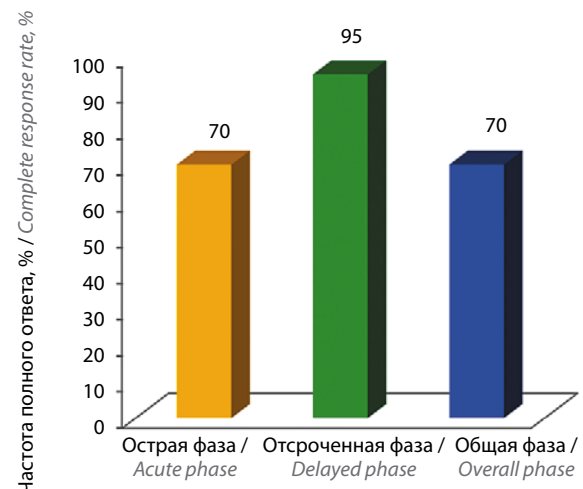


Рис. 1. Частота полного ответа (без эпизодов рвоты и потребности в терапии «спасения») в течение 120 ч после завершения кондиционирования в острую (0–24 ч), отсроченную (25–120 ч) и общую (0–120 ч) фазы

Fig. 1. Proportions of patients with complete response (no emesis and no rescue medication) within 120 h after conditioning in acute (0–24 h), delayed (25–120 h), and overall (0–120 h) phases

Таблица 1. Характеристики исследуемой группы

Table 1. Patients' characteristics

Характеристика Characteristic	Значение Value
Число пациентов Number of patients	20
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	53,5 (37–67)
Медиана массы тела (диапазон), кг Median weight (range), kg	76 (56–108)
Пол, <i>n</i> (%): Gender, <i>n</i> (%): мужской male женский female	9 (45) 11 (55)
Сумма баллов по шкале ECOG, <i>n</i> (%): ECOG status, <i>n</i> (%): 0–1 2–3	19 (95) 1 (5)
Индукционная терапия, <i>n</i> (%): Induction therapy, <i>n</i> (%): бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone бортезомиб, леналидомид, дексаметазон bortezomib, lenalidomide, dexamethasone другое other	17 (85) 2 (10) 1 (5)
Схема мобилизации, <i>n</i> (%): Mobilization scheme, <i>n</i> (%): цитарабин 400 мг/м ² в 1–3-й дни + Г-КСФ cytarabine 400 mg/m ² 1–3 days + G-CSF циклофосфан 1,5 г/м ² однократно + Г-КСФ cyclophosphamide 1,5 g/m ² once + G-CSF Г-КСФ G-CSF этопозид 200 мг/м ² в 1–3-й дни + Г-КСФ etoposide 200 mg/m ² 1–3 days + G-CSF винорелбин 35 мг/м ² однократно + Г-КСФ vinorelbine 35 mg/m ² once + G-CSF	10 (50) 5 (25) 3 (15) 1 (5) 1 (5)
Кондиционирование, <i>n</i> (%): Conditioning, <i>n</i> (%): мелфалан 200 мг/м ² melphalan 200 mg/m ² мелфалан 140 мг/м ² melphalan 140 mg/m ² мелфалан + даратумаб melphalan + daratumumab	18 (90) 1 (5) 1 (5)
Статус заболевания перед ауто-ТГСК, <i>n</i> (%): Disease status before auto-HSCT, <i>n</i> (%): строгий полный ответ stringent complete response полный ответ complete response очень хороший частичный ответ very good partial response частичный ответ partial response	1 (5) 4 (20) 11 (55) 4 (20)
Медиана количества CD34 ⁺ -клеток (диапазон), 10 ⁶ /кг Median of CD34 ⁺ infused (range), 10 ⁶ /kg	4,1 (2,1–29)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Частота фебрильной нейтропении, % Incidence of febrile neutropenia, %	75
Частота мукозита ротовой полости по шкале Всемирной организации здравоохранения, <i>n</i> (%): Mucositis according to the World Health Organization scale, <i>n</i> (%): 0–1 2–3	12 (60) 8 (40)
Частота энтеропатии по шкале Всемирной организации здравоохранения, <i>n</i> (%): Enteropathy according to the World Health Organization scale, <i>n</i> (%): 0–1 2–3	5 (25) 15 (75)
Частота трансфузий, <i>n</i> (%): Transfusions, <i>n</i> (%): эритроциты red blood cell transfusions тромбоциты platelet transfusions	7 (35) 11 (55)
Медиана времени восстановления уровня нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9$ /л (диапазон), дней Median days to ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ /L (range)	6 (4–10)
Медиана времени восстановления уровня тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9$ /л (диапазон), дней Median days to reach platelet count $\geq 20 \times 10^9$ /L (range)	7,5 (1–15)
Медиана длительности госпитализации (диапазон), дней Median days to discharge (range)	18 (17–25)

Примечание. ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; G-CSF – granulocyte colony stimulating factor; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation.

5HT3RA, дексаметазон) или 4-компонентную (оланзапин, апрепитант 5HT3RA, дексаметазон) схему в соответствии с рекомендациями для пациентов, которым запланирована ауто-ТГСК [12].

В контексте высоких доз мелфалана перед трансплантацией проводилась оценка эффективности профилактики ТРВХ такими препаратами, как палонсетрон [15, 18, 27–29], гранисетрон [6, 14, 30, 31] и ондансетрон [16, 17, 32]. Ни одно из этих исследований не было рандомизированным, и все перечисленные препараты могут считаться эквивалентными в отношении эффективности профилактики ТРВХ. При сравнении побочных эффектов палонсетрон обладает наилучшим профилем безопасности, не характеризуется кардиотоксичностью (в особенности удлинением интервала QTc) [33]. А. Tendas и соавт. опубликовали обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности профилактики ТРВХ во время

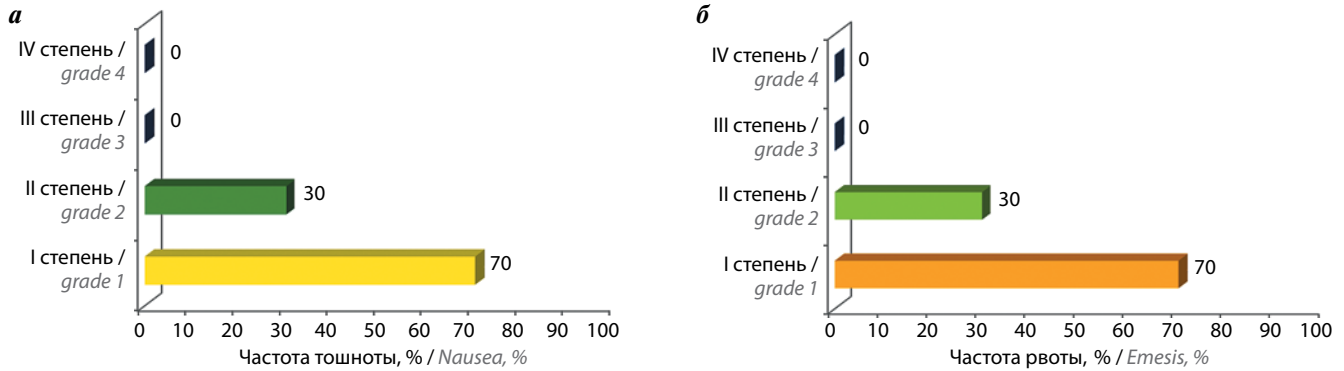


Рис. 2. Частота тошноты (а) и рвоты (б) I–IV степени в общую фазу (0–120 ч) согласно Общим терминологическим критериям для оценки нежелательных явлений версии 4.03

Fig. 2. The histograms show the proportions of patients with grade 1–4 of nausea (a) and emesis (б) during overall phase (120 h) according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03

ауто-ТГСК с высокими дозами мелфалана, где сделали вывод, что 3-компонентная схема с включением апрепитанта является схемой выбора для профилактики ТРВХ у пациентов данной категории, хотя и отметили, что гетерогенность проанализированных результатов исследований не позволяет сделать однозначного вывода [12].

Дексаметазон также рекомендован для профилактики ТРВХ в комбинации с 5НТЗРА и апрепитантом. Механизм действия дексаметазона связан с его иммуносупрессивным эффектом, что сопровождается повышенным риском инфекционных осложнений, расстройствами метаболизма, надпочечниковой недостаточностью с подавлением гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [34, 35].

Рекомендации по профилактике ТРВХ также включают назначение оланзапина при высокоэметогенных схемах, однако роль данного препарата в контексте ауто-ТГСК не ясна [10, 13, 16].

В. Loteta и соавт. оценивали эффективность НЕПА (в –1, 2 и 4-й дни) без дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне назначения мелфалана перед ауто-ТГСК. Отмечены безопасность данного подхода и отличный контроль ТРВХ. Частота полного ответа при назначении НЕПА во время острой, отсроченной и общей фаз составила 94,3; 95,2 и 93,3 % соответственно [23]. В схожем исследовании V. Apolito и соавт. пациенты получали НЕПА в комбинации с дексаметазоном в дозе 10 мг только в 1-й день, что может объяснить значительную разницу в эффективности профилактики ТРВХ: полный ответ достигнут только у 56 % пациентов [22]. В. Loteta и соавт., исследовавшие НЕПА в монотерапии, отмечают положительный эффект отмены дексаметазона у пред-

леченных и иммунокомпрометированных пациентов [23]. Как отмечено в рекомендациях ESMO по сопроводительной терапии, назначение дексаметазона пациентам с онкологическими заболеваниями в пандемическую эпоху должно быть пересмотрено [26].

Целью нашего исследования была оценка безопасности и эффективности комбинации НЕПА (однократно за 1 ч до начала кондиционирования (–3-й день)) и дексаметазона (12 мг в –3-й день и 8 мг в –2... 0-й дни). Профилактика ТРВХ комбинацией НЕПА и дексаметазона продемонстрировала высокую эффективность. Полный ответ в острую фазу составил 70 %, в отсроченную – 95 %. Полученные результаты превосходят данные V. Apolito и соавт. [22], что, судя по всему, объясняется различиями в режиме назначения дексаметазона (4 дня вместо 1). Вместе с тем данные, опубликованные В. Loteta и соавт., исследовавшими НЕПА в монотерапии, говорят о потенциально большей эффективности многократного назначения НЕПА в период кондиционирования и последующего наблюдения [23]. Данный подход, однако, сопряжен с увеличением финансовой токсичности лечения. В связи с этим перспективным представляется назначение НЕПА в комбинации с метоклопрамидом, что позволит увеличить эффективность профилактики ТРВХ и избежать побочных эффектов дексаметазона.

Заключение

Впервые в российской реальной практике оценена способность НЕПА в комбинации с дексаметазоном предотвращать развитие тошноты и рвоты у пациентов с ММ, которым запланировано выполнение ауто-ТГСК с мелфаланом в качестве предтрансплантационного кондиционирования.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Child J., Morgan G., Davies F. et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(18):1875–83. DOI: 10.1056/NEJMoa022340
- Larsen J., Nordström G., Ljungman P., Gardulf A. Symptom occurrence, symptom intensity, and symptom distress in patients undergoing high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation. *Cancer Nurs* 2004;27(1):55–64. DOI: 10.1097/00002820-200401000-00007
- López-Jiménez J., Martín-Ballesteros E., Sureda A. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting in acute leukemia and stem cell transplant patients: results of a multicenter, observational study. *Haematologica* 2006;91(1):84–91.
- 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
- Pastore D., Bruno B., Carluccio P. et al. Antiemetic prophylaxis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter survey of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) transplant programs. *Ann Hematol* 2020;99(6):867–75. DOI: 10.1007/s00277-020-03945-3
- Navari R. Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting – two new agents. *J Support Oncol* 2003;1(2):89–103.
- Bayraktar U., Bashir Q., Qazilbash M. et al. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(4):344–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.011
- D'Souza A., Fretham C., Lee S. et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(10):e177–82. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.006
- Passweg J., Baldomero H., Chabannon C. et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):1604–13. DOI: 10.1038/s41409-020-0826-4
- Giral S. 200 mg/m² melphalan – the gold standard for multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(8):490–1. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.104
- Martino M., Olivieri A., Olfani M. et al. Addressing the questions of tomorrow: melphalan and new combinations as conditioning regimens before autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(6):619–34. DOI: 10.1517/13543784.2013.788643
- Tendas A., Marchesi F., Mengarelli A. et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan and stem cell transplantation: review of the evidence and suggestions. *Support Care Cancer* 2019;27(4):793–803. DOI: 10.1007/s00520-018-4594-2
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 2.2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- Jordan K., Jahn F., Jahn P. et al. The NK-1 receptor-antagonist aprepitant in high-dose chemotherapy (high-dose melphalan and high-dose T-ICE: paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, etoposide): efficacy and safety of a triple antiemetic combination. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(11):784–9. DOI: 10.1038/bmt.2010.205
- Musso M., Scalone R., Crescimanno A. et al. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):123–7. DOI: 10.1038/bmt.2009.114
- Trifilio S., Welles C., Seeger K. et al. Olanzapine reduces chemotherapy-induced nausea and vomiting compared with aprepitant in myeloma patients receiving high-dose melphalan before stem cell transplantation: a retrospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(7):584–9. DOI: 10.1038/bmt.2009.114
- Bechtel T., McBride A., Crawford B. et al. Aprepitant for the control of delayed nausea and vomiting associated with the use of high-dose melphalan for autologous peripheral blood stem cell transplants in patients with multiple myeloma: a phase II study. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2911–6. DOI: 10.1007/s00520-014-2248-6
- Deauna-Limayo D., Aljitawi O., Ganguly S. et al. Combined use of multiday palonosetron with aprepitant and low-dose dexamethasone in prevention of nausea and emesis among patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant: a pilot study. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(4):263–9. DOI: 10.1177/1078155213502103
- Aapro M., Rugo H., Rossi G. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(8):1328–33. DOI: 10.1093/annonc/mdu101
- Hesketh P., Rossi G., Rizzi G. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1340–6. DOI: 10.1093/annonc/mdu110
- Di Renzo N., Musso M., Scimè R. et al. Efficacy and safety of multiple doses of NEPA without dexamethasone in preventing nausea and vomiting induced by multiple-day and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation: a phase IIa, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(11):2114–20. DOI: 10.1038/s41409-020-0909-2
- Apolito V., Giaccone L., Ferrero S. et al. Netupitant-palonosetron to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in multiple myeloma patients receiving high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2020;99(12):2197–9. DOI: 10.1007/s00277-020-04180-6
- Loteta B., Paviglianiti A., Naso V. et al. Netupitant/palonosetron without dexamethasone for preventing nausea and vomiting in patients with multiple myeloma receiving high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation: a single-center experience. *Support Care Cancer* 2022;30:585–91. DOI: 10.1007/s00520-021-06472-7
- Tendas A., Niscola P., Perrotti A. et al. Chemotherapy induced nausea and vomiting in bone marrow transplant: the unmet need. *Support Care Cancer* 2015;23(10):2211. DOI: 10.1007/s00520-015-2711-z
- Tendas A., Sollazzo F., Bruno A. et al. Obstacles to managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in high-dose chemotherapy with stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2012;20(7):891–2. DOI: 10.1007/s00520-012-1411-1
- Razvi Y., Chan S., McFarlane T. et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer* 2019;27(1):87–95. DOI: 10.1007/s00520-018-4464-y
- Isoda A., Saito R., Komatsu F. et al. Palonosetron, aprepitant, and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: a phase II study. *Int J Hematol* 2017;105(5):478–84. DOI: 10.1007/s12185-016-2152-6
- Giral S.A., Mangan K.F., Maziarz R.T. et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2011;22(6):939–46. DOI: 10.1093/annonc/mdq457
- Mirabile A., Celio L., Magni M. et al. Evaluation of an every-other-day palonosetron schedule to control emesis in multiple-day high-dose chemotherapy. *Future Oncol* 2014;10(18):2569–78. DOI: 10.2217/fon.14.132
- Uchida M., Ikesue H., Miyamoto T. et al. Effectiveness and safety of antiemetic aprepitant in Japanese patients receiving high-dose

chemotherapy prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Pharm Bull* 2013;36(6):819–24. DOI: 10.1248/bpb.b12-01012

31. Schmitt T., Goldschmidt H., Neben K. et al. Aprepitant, granisetron, and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation for multiple myeloma: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3413–20. DOI: 10.1200/JCO.2013.55.0095
32. Clark S., Clemmons A., Schaack L. et al. Fosaprepitant for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving BEAM or high-dose melphalan before autologous hematopoietic

stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract* 2016;22(5):416–22. DOI: 10.1177/1078155215585190

33. Gonullu G., Demircan S., Demirag M.K. et al. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20(10):1435–9. DOI: 10.1007/s00520-011-1226-5
34. Decramer M., Lacquet L.M., Fagard R., Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):11–6. DOI: 10.1164/ajrccm.150.1.8025735
35. Schakman O., Gilson H., Thissen J.P. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008;197(1):1–10. DOI: 10.1677/JOE-07-0606

Вклад авторов

Н.Е. Мочкин, Н.С. Шорохов, В.О. Саржевский, В.Я. Мельниченко: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка данных, предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка и окончательное одобрение статьи; В.С. Богатырев, А.А. Самойлова, А.А. Рукавицын, Е.Г. Смирнова, А.Е. Банникова, А.А. Мамедова, Ю.В. Протопопова: предоставление материалов исследования, окончательное одобрение статьи.

Authors' contributions

N.E. Mochkin, N.S. Shorokhov, V.O. Sarzhevskiy, V.Ya. Melnichenko: concept and design development, data collection and analysis, provision of research materials, data analysis and interpretation, article writing, final article approval; V.S. Bogatyrev, A.A. Samoylova, A.A. Rukavitsyn, E.G. Smirnova, A.E. Bannikova, A.A. Mamedova, Yu.V. Protopopova: provision of research materials, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Мочкин / N.E. Mochkin: <https://orcid.org/0000-0001-5622-0828>
Н.С. Шорохов / N.S. Shorokhov: <https://orcid.org/0000-0003-4442-289X>
В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevskiy: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>
В.С. Богатырев / V.S. Bogatyrev: <https://orcid.org/0000-0001-6061-9428>
А.А. Самойлова / A.A. Samoylova: <https://orcid.org/0000-0002-3876-3869>
А.А. Рукавицын / A.A. Rukavitsyn: <https://orcid.org/0000-0002-5027-6932>
Е.Г. Смирнова / E.G. Smirnova: <https://orcid.org/0000-0003-1114-2592>
А.Е. Банникова / A.E. Bannikova: <https://orcid.org/0000-0003-3697-6876>
А.А. Мамедова / A.A. Mamedova: <https://orcid.org/0000-0002-7296-9190>
Ю.В. Протопопова / Yu.V. Protopopova: <https://orcid.org/0000-0001-8960-6241>
В.Я. Мельниченко / V.Ya. Melnichenko: <https://orcid.org/0000-0002-6728-6264>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 5 от 19.05.2021).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the local ethics committee of N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia (protocol No. 5 dated 19.05.2021).

All patients gave written informed consent to participate in the study.