

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения

Н.В. Жуков^{1,2}, Л.Л. Казакова¹, Г.А. Новичкова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Несмотря на то, что тошнота и рвота (ТИР), индуцированные цитостатической терапией, редко носят жизнеугрожающий характер, с точки зрения пациентов, это одно из наиболее тяжело переносимых осложнений, зачастую имеющее мучительный характер. Кроме того, ТИР могут усугублять течение других осложнений и патологических состояний. Современная антиэметическая профилактика позволяет значительно снизить частоту развития ТИР у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию, однако до настоящего времени в детской популяции неадекватный контроль ТИР наблюдается значимо чаще, чем у взрослых, а арсенал противорвотных препаратов в силу регуляторных особенностей исследований лекарственных средств в детской практике обновляется с запозданием. Целью данной статьи является ознакомление с современными стандартами профилактики и лечения ТИР у детей и подростков, а также с возможными путями их совершенствования.

Ключевые слова: тошнота и рвота, индуцированные цитостатической терапией, противорвотная терапия, дети, подростки, антиэметики, эметогенность

Жуков Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 205–223.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223

The prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving cancer treatment: the current status and possibilities for improvement

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Kazakova¹, G.A. Novichkova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Even though chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) rarely become life-threatening, they are regarded by patients as one of the most unbearable complications and can often cause great suffering. CINV may also be an aggravating factor for other complications and pathological conditions. The currently available antiemetic prophylaxis can greatly reduce the incidence of CINV in children and adolescents receiving cancer treatment. However, inadequate management of CINV is still much more common in children than in adults, and the integration of new antiemetic drugs into pediatric care is delayed because of specific regulatory requirements for drug studies in children. The aim of this article is to present current standards for prevention and treatment of CINV in children and adolescents as well as to suggest ways to improve them.

Key words: chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetic therapy, children, adolescents, antiemetics, emetogenicity

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 205–223.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223

Тошнота и рвота (ТИР) – одно из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии, и хотя они не несут непосредственной угрозы для жизни, однако выраженно снижают ее качество, зачастую усугубляют течение других осложнений и состояний. За последние десятилетия в области профилактики и лечения ТИР был достигнут большой прогресс, позволивший значимо снизить остроту проблемы. Однако и в настоящее время эти осложнения встречаются еще достаточно часто, что

требует дальнейшего совершенствования методов их профилактики и лечения.

Разработка и оптимизация методов профилактики и лечения ТИР у детей является отдельной и не решенной до настоящего времени проблемой, что обусловлено особенностями детской популяции (малочисленность пациентов, интенсивные многодневные режимы противоопухолевой терапии, трудности объективной оценки ТИР и т. д.) и регуляторными особенностями внедрения новых препара-

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.09.2020
Принята к печати 15.10.2020

Контактная информация:

Казакова Лилия Леонидовна, врач-детский онколог отделения гематологии и онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 17.09.2020

Accepted 15.10.2020

Correspondence:

Lilia L. Kazakova, pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

ратов и методик в педиатрии. Так, например, еще чуть более 10 лет назад валидированные методы оценки ТИР у детей отсутствовали, что значительно затрудняло проведение педиатрических исследований противорвотной терапии, в результате чего большинство рекомендаций по профилактике ТИР в педиатрии являлись копией таковых для взрослых [1]. Однако недавно такие инструменты (рисунок 1А, Б) для стандартизированной оценки ТИР в детской практике были разработаны и валидированы [2, 3], это позволяет проводить полноценные исследования в педиатрии и, соответственно, вырабатывать педиатрические рекомендации уже на основании «детских» исследований. На настоящий момент наиболее всеобъемлющие и периодически обновляемые рекомендации по профилактике и лечению ТИР у детей разработаны Канадской педиатрической онкологической группой (Pediatric Oncology Group of Ontario, POGO). В последующем эти рекомендации были адаптированы и опубликованы Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG) в виде 4 отдельных статей, посвященных классификации препаратов по степени эметогенности [4], профилактике и лечению острой [5] и предшествующей [6] ТИР, лечению прорывной и рефрактерной ТИР [7]. Другой вариант рекомендаций по профилактике и лечению ТИР в педиатрии был разработан Американской ассоциацией клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и в качестве самостоятельного раздела включен в общее для детей и взрослых руководство [8]. Однако количество педиатрических исследований в области профилактики и лечения ТИР, как и число включаемых в них пациентов, по-прежнему невелико, скорость внедрения новых препаратов ограничена необходимостью их повторной регистрации для использования в педиатрической практике, что во многом служит поводом для некоторого «отставания» детских рекомендаций.

Цель работы: представить основные понятия и принципы профилактики и лечения ТИР у детей и подростков, а также пути возможного увеличения их эффективности.

Основные понятия

Эметогенность

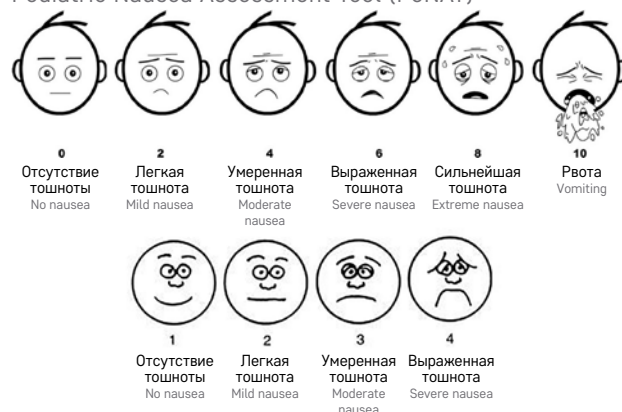
Эметогенность – показатель, характеризующий вероятность развития рвоты после однократного применения противоопухолевого препарата без профилактического использования антиэметиков. Выделяют минимальную (шанс на развитие рвоты < 10%), низкую (10–30%), среднюю (31–90%) и высокую (> 90%) эметогенность. В случае, если при определении уровня эметогенности все же используется противорвотная профилактика (когда исходя из предварительных данных использовать препарат

Рисунок 1

А – графическая шкала оценки ТИР Бакстера; Б – шкала оценки детской тошноты (PeNAT)

Figure 1

A – The Baxter Animated Retching Faces scale; Б – The Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT)



без профилактики невозможно по этическим или другим соображениям), то наличие на ее фоне рвоты у 10% пациентов и более считается неудачей и препарат относят к более высокому уровню эметогенности (рисунок 2). Если не отмечено особо, то при использовании комбинированной профилактики эметогенность определяется по наиболее эметогенному препарату, входящему в ее состав. Однако для некоторых комбинаций существует суммарная оценка степени их эметогенности, которая и должна использоваться.

Необходимо отметить, что по сравнению с рекомендациями COG от 2011 г. [9], являвшимися копией «взрослой» классификации степени эметогенности от 2006–2007 гг., современные рекомендации этой группы от 2019 г. [4] опираются уже на «детские» исследования и отличаются от предыдущих как по набору препаратов, так и по оценке уровня их эметогенности (таблица 1). Однако с учетом того, что в настоящее время значительное число противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для использования только во взрослой практике, начинают применяться у детей и подростков, они могут пока отсутствовать в «детском» списке и, соответственно, для них уровень эметогенности может быть определен лишь по «взрослым» рекомендациям, обновляющимся пока более регулярно [8], тем более что ASCO в отличие от COG продолжает использовать единую классификацию эметогенности для взрослых и детей (таблица 1).

Отдельно рекомендации ASCO предусматривают определение эметогенности для препаратов, принимаемых *per os*, разделяя их на 2 группы (умеренно высокая – шанс на развитие ТИР ≥ 30% и низкая – минимальная – менее 30%). Подобное деление вызвано методологическими проблемами с определением эметогенности пероральной терапии. К препаратам с умеренно высокой эметогенностью

последние рекомендации ASCO относят: абемациклиб, авапритиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кризотиниб, циклофосфамид, назитиниб, федратиниб, гексаметилмеламин, иматиниб, левантиниб, ломустин, мидостаурин, нирапариб, прокарбазин, рибоциклиб, рукапариб, селинексор, TAS-102 (трифлуридин + типирацил), темозоломид, винорелбин. Соответственно, другие противоопухолевые препараты для приема *per os* относят к низкому-минимальному классу эметогенности.

Виды тошноты и рвоты

В настоящий момент выделяют 2 основных вида ТИР, непосредственно индуцируемых проведением

противоопухолевой терапии, которые различаются между собой по времени наступления, выраженности, подлежащим механизмам и ответу на доступные противорвотные препараты: острую ТИР, развивающуюся в первые 24 ч после введения цитостатиков, и отсроченную – развивающуюся в более поздние сроки. Ведущими в инициальном развитии острой и отсроченной ТИР являются биологически активные субстанции, выделяющиеся в ответ на введение цитостатиков и различными путями стимулирующие рвотный центр, однако их спектр различается между этими 2 типами ТИР. В последующем при неэффективном инициальном контроле к причинам развития

Рисунок 2

Алгоритм классификации эметогенности химиотерапии

Figure 2

Chemotherapy emetogenicity classification algorithm

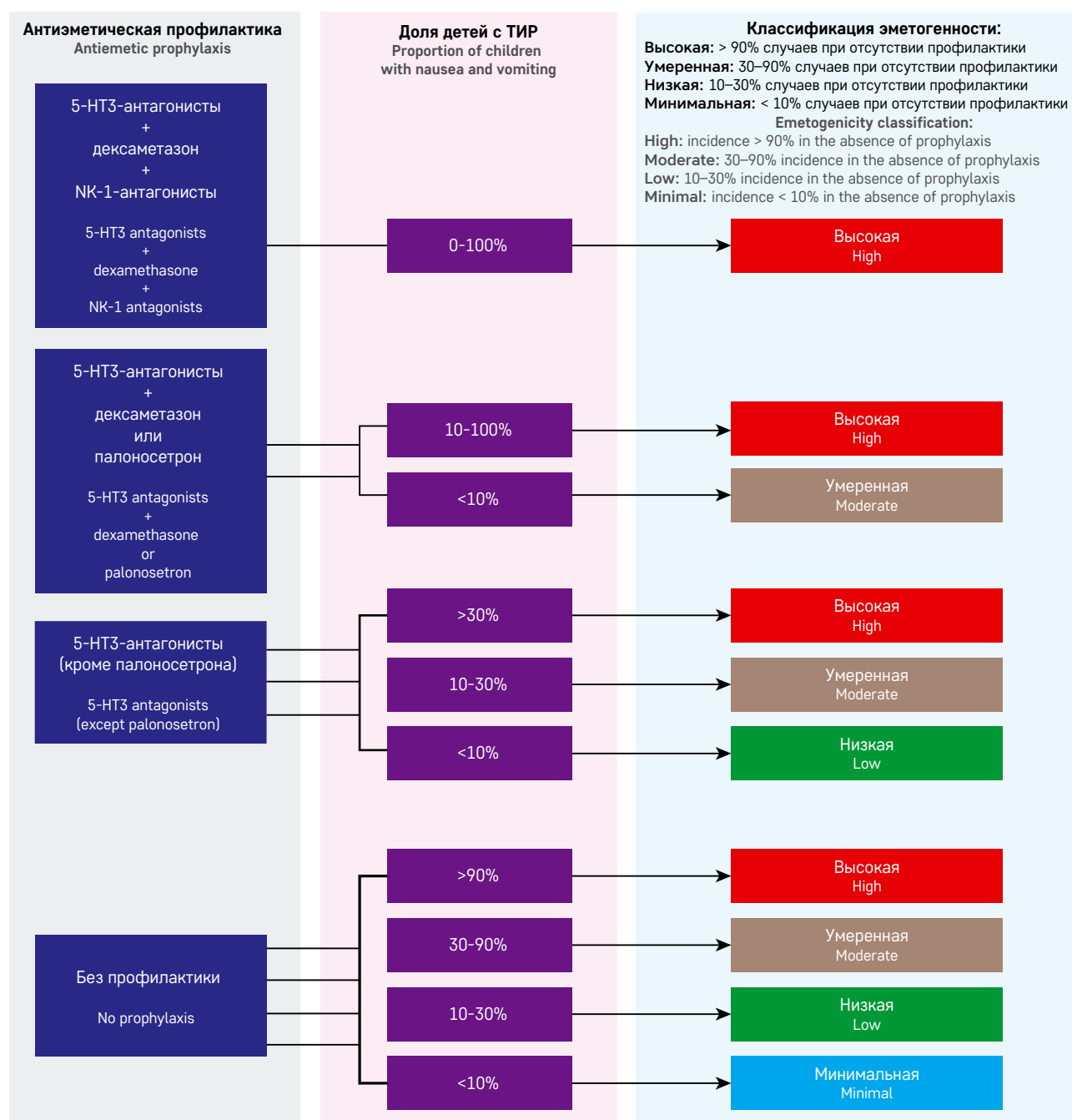


Таблица 1

Определение уровня эметогенности противоопухолевой терапии для педиатрической и взрослой практики

Table 1

The emetogenicity of antineoplastic agents in pediatric and adult patients

Вид терапии Type of therapy	Рекомендации COG 2019 г. (педиатрические) COG 2019 guidelines (for pediatric patients)	Рекомендации ASCO 2020 г. (общие для взрослых и детей) ASCO 2020 Guidelines (for adults and children)
Высокая степень эметогенности (> 90%) High emetogenicity (> 90%)		
Монотерапия Monotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Аспарагиназа (Erwinia) (в/в) $\geq 20\,000$ МЕ/м² Asparaginase (Erwinia) (IV) $\geq 20,000$ IU/m² Бусульфан (в/в) $\geq 0,8$ мг/кг Busulfan (IV) ≥ 0.8 mg/kg Бусульфан (per os) ≥ 1 мг/кг Busulfan (per os) ≥ 1 mg/kg Карбоплатин (в/в) ≥ 175 мг/м² Carboplatin (IV) ≥ 175 mg/m² Цисплатин (в/в) ≥ 12 мг/м² Cisplatin (IV) ≥ 12 mg/m² Циклофосфамид (в/в) ≥ 1200 мг/м² Cyclophosphamide (IV) $\geq 1,200$ mg/m² Цитарабин (в/в) ≥ 3 г/м²/сут Cytarabine (IV) ≥ 3 g/m²/day Дактиномицин (в/в) $\geq 1,35$ мг/м² Dactinomycin (IV) ≥ 1.35 mg/m² Доксорубин (в/в) ≥ 30 мг/м² Doxorubicin (IV) ≥ 30 mg/m² Идарубин (per os) ≥ 30 мг/м² Idarubicin (per os) ≥ 30 mg/m² Мелфалан (в/в) Melphalan (IV) Метотрексат (в/в) ≥ 12 г/м² Methotrexate (IV) ≥ 12 g/m² 	<p>Внутривенно (в/в): Intravenously (IV):</p> <p>Цисплатин Cisplatin</p> <p>Кармустин Carmustine</p> <p>Циклофосфамид ≥ 1500 мг/м² Cyclophosphamide $\geq 1,500$ mg/m²</p> <p>Дакарбазин Dacarbazine</p> <p>Мехлорэтамин Mechlorethamine</p> <p>Стрептозоцин Streptozocin</p>
Комбинированные режимы Combination regimens	<ul style="list-style-type: none"> Циклофосфамид ≥ 600 мг/м² + дактиномицин ≥ 1 мг/м² Cyclophosphamide ≥ 600 mg/m² + dactinomycin ≥ 1 mg/m² Циклофосфамид ≥ 400 мг/м² + доксорубин ≥ 40 мг/м² Cyclophosphamide ≥ 400 mg/m² + doxorubicin ≥ 40 mg/m² Цитарабин (в/в) ≥ 90 мг/м² + метотрексат (в/в) ≥ 150 мг/м² Cytarabine (IV) ≥ 90 mg/m² + methotrexate (IV) ≥ 150 mg/m² Цитарабин (в/в) + тенипозид (в/в) Cytarabine (IV) + teniposide (IV) Дакарбазин (в/в) ≥ 250 мг/м² + доксорубин (в/в) ≥ 60 мг/м² Dacarbazine (IV) ≥ 250 mg/m² + doxorubicin (IV) ≥ 60 mg/m² Дактиномицин (в/в) ≥ 900 мкг/м² + ифосфамид (в/в) ≥ 3 г/м² Dactinomycin (IV) ≥ 900 µg/m² + ifosfamide (IV) ≥ 3 g/m² Этопозид (в/в) ≥ 60 мг/м² + ифосфамид (в/в) $\geq 1,2$ г/м² Etoposide (IV) ≥ 60 mg/m² + ifosfamide (IV) ≥ 1.2 g/m² Этопозид (в/в) ≥ 250 мг/м² + тиотепа (в/в) ≥ 300 мг/м² Etoposide (IV) ≥ 250 mg/m² + thiotepa (IV) ≥ 300 mg/m² 	<p>Антрациклины (в/в) + циклофосфамид (в/в) Anthracyclines (IV) + cyclophosphamide (IV)</p>
Умеренная степень эметогенности (31–90%) Moderate emetogenicity (31–90%)		
Монотерапия Monotherapy	<ul style="list-style-type: none"> Циклофосфамид (в/в) 1000 мг/м² Cyclophosphamide (IV) 1000 mg/m² Цитарабин (в/в) 75 мг/м² Cytarabine (IV) 75 mg/m² Дактиномицин (в/в) 10 мкг/кг Dactinomycin (IV) 10 µg/kg Доксорубин (в/в) 25 мг/м² Doxorubicin (IV) 25 mg/m² Гемтузумаб (в/в) 3–9 мг/м² Gemtuzumab (IV) 3–9 mg/m² Иматиниб (per os) > 260 мг/м²/сут Imatinib (per os) > 260 mg/m²/day Интерферон альфа (в/в) 15–30 млн МЕ/м²/сут Interferon alpha (IV) 15–30 million IU/m²/day Иксабепилон (в/в) 3–10 мг/м² Ixabepilone (IV) 3–10 mg/m² Метотрексат (в/в) 5 г/м² Methotrexate (IV) 5 g/m² Метотрексат (интратекально) Methotrexate (intrathecal) Топотекан (per os) 0,4–2,3 мг/м²/сут Topotecan (per os) 0.4–2.3 mg/m²/day 	<p>В/в: IV:</p> <p>Алемтузумаб Alemtuzumab</p> <p>Триоксид мышьяка Arsenic trioxide</p> <p>Азацитидин Azacitidine</p> <p>Бендамустин Bendamustine</p> <p>Бусульфан Busulfan</p> <p>Карбоплатин Carboplatin</p> <p>Клофарабин Clofarabine</p> <p>Циклофосфамид < 1500 мг/м² Cyclophosphamide $< 1,500$ mg/m²</p> <p>Цитарабин > 1000 мг/м² Cytarabine $> 1,000$ mg/m²</p> <p>Даунорубин Daunorubicin</p> <p>Даунорубин и цитарабин (липосомальная форма) Daunorubicin and cytarabine liposome</p> <p>Доксорубин Doxorubicin</p> <p>Эпирубин Epirubicin</p> <p>Фам-трастузумаб дерукстекан Fam-trastuzumab deruxtecane</p> <p>Идарубин Idarubicin</p> <p>Ифосфамид Ifosfamide</p> <p>Иринотекан Irinotecan</p> <p>Липосомальный иринотекан для инъекций Irinotecan liposomal injection</p> <p>Оксалиплатин Oxaliplatin</p>

		Ромидепсин Romidepsin Темозоломид Temozolomide Тиотепа Thiotepa Трабектин Trabectedin
Комбинированные режимы Combination regimens	<ul style="list-style-type: none"> • Цитарабин (в/в) 100 мг/м² + даунорубин (в/в) 45 мг/м² + этопозид (в/в) 100 мг/м² + преднизолон (per os) + тиогуанин (per os) (в/в) 80 мг/м² Cytarabine (IV) 100 mg/m² + daunorubicin (IV) 45 mg/m² + etoposide (IV) 100 mg/m² + prednisolone (per os) + thioguanine (per os) 80 mg/m² • Цитарабин 60 или 90 мг/м² + метотрексат 120 мг/м² Cytarabine 60 or 90 mg/m² + methotrexate 120 mg/m² • Липосомальный доксорубин (в/в) 20–50 мг/м² + топотекан (per os) 0,6 мг/м²/сут Liposomal doxorubicin (IV) 20–50 mg/m² + topotecan (per os) 0.6 mg/m²/day 	
Низкая степень эметогенности (10–30%) Low emetogenicity (10–30%)		
Монотерапия Monotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Циклофосфамид (в/в) 500 мг/м² Cyclophosphamide (IV) 500 mg/m² • Циклофосфамид (per os) 2–3 мг/кг Cyclophosphamide (per os) 2–3 mg/kg • Дазатиниб (per os) (в/в) 60–120 мг/м² Dasatinib (per os) 60–120 mg/m² • Эрлотиниб (per os) 35–150 мг/м²/сут Erlotinib (per os) 35–150 mg/m²/day • Эверолимус (per os) 0,8–9 мг/м²/сут Everolimus (per os) 0.8–9 mg/m²/day • Гефитиниб (per os) 150–500 мг/м²/сут Gefitinib (per os) 150–500 mg/m²/day • Иматиниб (per os) 260 мг/м²/сут Imatinib (per os) 260 mg/m²/day • Мафосфамид (интратекально) 1–6,5 мг Mafosfamide (intrathecal) 1–6.5 mg • Мелфалан (per os) 0,2 мг/кг Melphalan (per os) 0.2 mg/kg • Меркаптопурин (per os) ≤ 4,2 мг/кг Mercaptopurine (per os) ≤ 4.2 mg/kg • Метотрексат (в/в) 38–83 мг/м² Methotrexate (IV) 38–83 mg/m² • Митоксантрон (в/в) ≤ 33 мг/м² Mitoxantrone (IV) ≤ 33 mg/m² • Прокарбазин (per os) 50–100 мг/м²/сут Procarbazine (per os) 50–100 mg/m²/day • Руксолитиниб (per os) 15–21 мг/м² Ruxolitinib (per os) 15–21 mg/m² • Селуметиниб (per os) 20–30 мг/м² Selumetinib (per os) 20–30 mg/m² • Сорафениб (per os) 150–325 мг/м² Sorafenib (per os) 150–325 mg/m² • Темозоломид (per os) 200 мг/м² Temozolomide (per os) 200 mg/m² 	В/в: IV: Афлиберцепт Aflibercept Аксикабтаген силолейсел Axicabtagene ciloleucel Белиностаг Belinostat Блинатумомаб Blinatumomab Бортезомиб Bortezomib Брентуксимаб Brentuximab Кабазитаксел Cabazitaxel Карфилзомиб Carfilzomib Катумаксомаб Catumaxumab Цетуксимаб Cetuximab Копанлизиб Copanlisib Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² Cytarabine ≤ 1,000 mg/m ² Децитабин Decitabine Доцетаксел Docetaxel Элотузумаб Elotuzumab Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin Эрибулин Eribulin Этопозид Etoposide Флюороурацил Fluorouracil Гемцитабин Gemcitabine Гемтузумаб озогамин Gemtuzumab ozogamicin Инотузумаб озогамин Inotuzumab ozogamicin Иксабепилон Ixabepilone Метотрексат Methotrexate Митомин Mitomycin Митоксантрон Mitoxantrone Моксетумаб пасудотокс Moxetumab pasudotox Наб-паклитаксел Nab-paclitaxel Нецитумаб Necitumumab Неларабин Nelarabine Паклитаксел Paclitaxel Панитумаб Panitumumab Пегилированный липосомальный доксорубин Pegylated liposomal doxorubicin Пеметрексед Pemetrexed Пертузумаб Pertuzumab

		Таграксифосфат Tagraxofusp Темсирилимус Tamsirrolimus Тисагенлеклейсел Tisagenlecleucel Топотекан Topotecan Трастузумаб эмтанзин Trastuzumab-emtansine Винфлунин Vinflunine
Комбинированная терапия Combination therapy	Цитарабин (в/в) 60 мг/м ² + метотрексат (в/в) 90 мг/м ² Cytarabine (IV) 60 mg/m ² + methotrexate (IV) 90 mg/m ²	
Минимальная степень эметогенности (< 10%) Minimal emetogenicity (< 10%)		
Монотерапия Monotherapy	<ul style="list-style-type: none"> • Аспарагиназа (<i>E. coli</i>) (внутримышечно, в/м) ≤ 6000 МЕ/м² Asparaginase (<i>E. coli</i>) (intramuscularly, IM) ≤ 6000 IU/m² • Аспарагиназа (<i>Erwinia</i>) (в/м) ≤ 25 000 МЕ/м² Asparaginase (<i>Erwinia</i>) (IM) ≤ 25 000 IU/m² • Хлорамбуцил (<i>per os</i>) ≤ 0.2 мг/кг/сут Chlorambucil (<i>per os</i>) ≤ 0.2 mg/kg/day • Доксорубин (в/в) 10 мг/м² Doxorubicin (IV) 10 mg/m² • Липосомальный доксорубин (в/в) ≤ 50 мг/м² Liposomal doxorubicin (IV) ≤ 50 mg/m² • Меркаптопурин (<i>per os</i>) ≤ 4.2 мг/кг Mercaptopurine (<i>per os</i>) ≤ 4.2 mg/kg • Метотрексат (<i>per os</i>) ≤ 10 мг/м² Methotrexate (<i>per os</i>) ≤ 10 mg/m² • Працинонат (<i>per os</i>) 25–45 мг/м² Pracinostat (<i>per os</i>) 25–45 mg/m² • Винкристин (в/в) ≤ 1.5 мг/м² Vincristine (IV) ≤ 1.5 mg/m² 	В/в: IV: Атезолизумаб Atezolizumab Авелумаб Avelumab Бевацизумаб Bevacizumab Блеомицин Bleomycin Цемиплимаб Cemiplimab 2-хлородеоксиаденозин 2-chlorodeoxyadenosine Кладрибин Cladribine Даратумумаб Daratumumab Дурвалумаб Durvalumab Эмапалумаб Emapalumab Флударабин Fludarabine Ипилимумаб Ipilimumab Ниволумаб Nivolumab Обинутуумаб Obinutuzumab Офатумумаб Ofatumumab Пембролизумаб Pembrolizumab Пиксантрон Pixantrone Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin Пралатрексат Pralatrexate Рамуцирумаб Ramucirumab Ритуксимаб Rituximab Трастузумаб Trastuzumab Винбластин Vinblastine Винкристин Vincristine Винорелбин Vinorelbine
Комбинированные режимы Combination regimens	<ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин ≤ 60 мг/м² (в/в) + доксорубин ≤ 30 мг/м² (в/в) Cisplatin (IV) ≤ 60 mg/m² + doxorubicin (IV) ≤ 30 mg/m² • Цисплатин ≤ 60 мг/м² (в/в) + пирарубин ≤ 30 мг/м² (в/в) Cisplatin (IV) ≤ 60 mg/m² + pirarubicin (IV) ≤ 30 mg/m² • Меркаптопурин (<i>per os</i>) ≤ 2.5 мг/кг + метотрексат (<i>per os</i>) ≤ 0.1 мг/кг/сут Mercaptopurine (<i>per os</i>) ≤ 2.5 mg/kg + methotrexate (<i>per os</i>) ≤ 0.1 mg/kg/day 	

острой и отсроченной ТИР может присоединяться психогенный компонент.

Особую клиническую ситуацию представляют собой многодневные циклы химиотерапии – крайне распространенные в педиатрии и гораздо более редко используемые во взрослой практике. Во 2-й и последующие дни многодневных режимов у пациента одновременно могут присутствовать медиаторы,

отвечающие как за острую, так и за отсроченную ТИР (т. е. и генез рвоты и, соответственно, ее профилактика имеют смешанный характер).

Разделение ТИР на острую и отсроченную хотя и является условным по временной границе в 24 ч, однако хорошо отражает различные механизмы развития ТИР в зависимости от времени, прошедшего с момента введения цитостатиков. Впервые

этот феномен был описан для одного из самых высокоэметогенных препаратов – цисплатина, когда в рамках регистрационного исследования введение первого из антагонистов серотониновых рецепторов 3-го типа (5-НТЗ-антагонисты) – ондансетрона значительно снизило интенсивность и частоту развития рвоты в первые 24 ч после применения [10]. Однако оказалось, что препарат (как и вся группа 5-НТЗ-антагонистов при дальнейших исследованиях) недостаточно эффективно предотвращает отсроченную рвоту даже при дополнительных введениях, и для ее профилактики требуются препараты с другим механизмом действия [11]. Обращает на себя внимание то, что рекомендации COG включают разделы, посвященные всем вариантам ТИР (острая, предшествующая, прорывная и рефрактерная), кроме отсроченной, в то время как «взрослые» рекомендации уделяют проблеме отсроченной ТИР очень большое внимание, отмечая, что это гораздо более проблемный вид в отношении эффективности профилактики.

Также выделяют так называемую предшествующую ТИР, или ТИР ожидания (в английской литературе – anticipatory emesis), – клиническую ситуацию, при которой ТИР возникает до введения противоопухолевых препаратов и предположительно не связана с выделением биологически активных субстанций, а носит психогенный (условно-рефлекторный) характер. Предшествующая ТИР чаще всего возникает в ответ на стимулы, ассоциированные с индивидуальным опытом введения цитостатиков – визит в клинику или даже мысли о нем, больничная палата, внутривенное введение чего-либо, обонятельные раздражители и др. Данная реакция преимущественно развивается у пациентов, имевших неадекватный контроль ТИР на предшествующих курсах терапии. Как было сказано выше, условно-рефлекторный компонент может присутствовать и в развитии острой или отсроченной ТИР у пациентов, не имевших их адекватного контроля ранее. Таким образом, в связи с тем, что неадекватный инициальный контроль острой и отсроченной ТИР значительно повышает риск развития и тяжесть этих осложнений при следующих циклах терапии, проведение адекватной противорвотной профилактики с первого же курса лечения является крайне важным, что отмечается как во «взрослых», так и в «педиатрических» рекомендациях.

Также существуют понятия прорывной и рефрактерной ТИР. Под прорывной понимаются ТИР, возникающие, несмотря на прописанную в рекомендациях стандартную профилактику. Рефрактерная – сохранение ТИР, несмотря на использование дополнительных препаратов для купирования прорывной ТИР и/или усиление противорвотной профилактики

на последующих курсах. В данном случае классификация проводится не по механизму развития (прорывная и рефрактерная ТИР может быть как острой, так и отсроченной или предшествующей), а по факту неудачи стандартных профилактических мер. Механизм развития прорывной и рефрактерной ТИР не изучен, однако можно предположить, что в основе лежит либо меньшая чувствительность рецепторов-мишеней к стандартно используемым для профилактики препаратам (соответственно, в качестве терапии «спасения» эмпирически могут быть использованы дополнительные дозы тех же препаратов или другие препараты из той же группы), либо в их развитии задействованы альтернативные эметогенные пути, не «перекрываемые» стандартной профилактикой (в этом случае логично использование препаратов с альтернативным механизмом действия). Чаще всего при рефрактерной рвоте эмпирически используют оба подхода, хотя, к сожалению, за редким исключением эффект подобной терапии «спасения» невелик.

Факторы риска развития тошноты и рвоты

Кроме дозы, вида и режима введения цитостатиков существуют и другие факторы, ассоциированные с риском развития ТИР. Однако относительно хорошо они описаны лишь для взрослой популяции – женский пол, молодой возраст, неадекватный инициальный контроль ТИР, наличие ТИР у соседей по палате, отсутствие или малое употребление алкоголя в анамнезе и т. д. [12–14]. К сожалению, в педиатрии нам известно лишь одно достаточно большое исследование в этой области [15], выявившее, что фактором риска для развития острой ТИР является небелая раса, для отсроченной – неадекватный контроль острой рвоты, экстракраниальные опухоли и использование цисплатина.

Основные группы препаратов и подходы, применяемые для профилактики и лечения тошноты и рвоты

Основным направлением использования противорвотных препаратов у больных, получающих противоопухолевую терапию, является профилактика развития ТИР. Развитие ТИР и необходимость их лечения рассматриваются как неудача профилактической терапии. Так, согласно рекомендациям COG, основной целью применения антиэметиков является полное предотвращение развития ТИР – полный контроль ТИР, описываемый как «отсутствие тошноты, рвоты, сухих позывов на рвоту, потребности в дополнительной (кроме входящей в режим профилактики) противорвотной терапии, а также отсутствие изменений аппетита и диеты вследствие этих осложнений».

Как уже говорилось ранее, использование стандартно рекомендованной (в зависимости от уровня эметогенности) противорвотной профилактики является оптимальным подходом и должно начинаться с первого же цикла терапии, так как лечение уже развившихся ТИР гораздо менее эффективно, чем их профилактика. И во взрослой, и в детской практике базовыми средствами для профилактики и лечения ТИР до недавнего времени являлись 3 группы препаратов: 5-НТЗ-антагонисты, кортикостероиды и антагонисты нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK-1-антагонисты). Это обусловлено их высокой эффективностью и широким терапевтическим индексом, подтвержденным в рамках многочисленных исследований у взрослых, а в последующем и у детей. Однако в настоящее время к стандартной трехкомпонентной профилактике ТИР после высокоэметогенной терапии (5-НТЗ-антагонист, NK-1-антагонист и кортикостероид) у взрослых был добавлен четвертый компонент – оланзапин (препарат из группы атипичных нейролептиков), показавший способность значимо потенцировать ее эффективность.

Антагонисты серотониновых рецепторов 3-го типа

В настоящее время выделено большое число медиаторов, отвечающих за развитие ТИР, однако наиболее важным из них является серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ), что обусловлено и подтверждается высокой эффективностью 5-НТЗ-антагонистов в отношении ТИР [16, 17]. В мире зарегистрировано для клинического применения 5 препаратов из этой группы – ондансетрон, тропisetрон, гранisetрон, доласетрон и палонсетрон, однако, как показали индивидуальные клинические исследования (некоторые частично или полностью состоящие из пациентов детского возраста) и их систематический анализ, в рекомендованных дозах все эти препараты имеют сопоставимые эффективность и безопасность [18]. Возможно, наиболее длительно действующий представитель класса – палонсетрон имеет определенные преимущества при проведении многодневной химиотерапии или невозможности использовать кортикостероиды и/или NK-1-антагонисты [19–21], однако в большинстве случаев они не являются решающими при выборе 5-НТЗ-антагониста в педиатрической практике. Современные педиатрические рекомендации перечисляют этот препарат наравне с другими 5-НТЗ-антагонистами, не отдавая предпочтения, за исключением ситуаций, когда для профилактики ТИР, обусловленной высоко- или среднеэметогенной терапией, не могут быть использованы ни кортикостероиды, ни NK-1-антагонисты. С момента регистрации для лечения взрослых пациентов в 1991 г.

ондансетрона 5-НТЗ-антагонисты остаются базовыми препаратами для профилактики ТИР. Их использование позволило значимо сократить риск развития и выраженность ТИР по сравнению с отсутствием профилактики и оказалось гораздо более переносимым, чем ранее использовавшиеся подходы (например, высокие дозы метоклопрамида). Однако для большинства больных монотерапии 5-НТЗ-антагонистами оказалось недостаточно даже для полной профилактики острой рвоты (в отношении которой они наиболее эффективны), вызываемой высоко- и среднеэметогенной химиотерапией. Отсроченные же ТИР, в большей степени обусловленные другими медиаторами, вообще достаточно плохо контролируются препаратами из этой группы [11].

Кортикостероиды

Хотя точные механизмы противорвотной активности кортикостероидов до настоящего времени неизвестны, с 1980-х годов и по сей день эти препараты активно используются для профилактики ТИР, индуцированных противоопухолевой терапией. Кортикостероиды (наиболее часто дексаметазон или метилпреднизолон) могут применяться в качестве самостоятельного средства профилактики у больных, получающих низкоэметогенную химиотерапию, однако при более эметогенных режимах их самостоятельной активности недостаточно и они входят в комбинацию с другими базовыми препаратами (5-НТЗ- и NK-1-антагонистами). Несмотря на небольшую самостоятельную противорвотную активность эти препараты обладают значимым потенцирующим воздействием на эффективность 5-НТЗ-антагонистов, обуславливая до 20–30% дополнительного шанса на предотвращение развития ТИР [22, 23]. При этом в отличие от 5-НТЗ-антагонистов, высокоактивных только при острой ТИР, кортикостероиды активны в отношении как острых, так и отсроченных ТИР [24–26]. В дозировке, необходимой для реализации противорвотного эффекта, эти препараты обладают хорошей переносимостью, что позволяет безопасно использовать их у большинства пациентов.

Антагонисты нейрокининовых рецепторов 1-го типа

NK-1-антагонисты являются относительно новым классом противорвотных препаратов, первый представитель которого – апрепитант был зарегистрирован для клинического применения у взрослых только в 2003 г., регистрация для использования у детей произошла гораздо позднее. В большом количестве исследований препараты из этой группы показали противорвотную эффективность в комбинации с ранее использовавшейся терапией (5-НТЗ-антагонисты и кортикостероиды), особенно в отношении профилактики отсроченной ТИР [27–29]. Препараты

из этой группы хорошо переносятся, однако в связи с воздействием на систему цитохрома могут иметь выраженные лекарственные взаимодействия. Клинически важной является необходимость 50% редукции дозы кортикостероидов при совместном использовании с NK-1-антагонистами [30]. Также необходимо помнить о возможном лекарственном взаимодействии NK-1-антагонистов с ифосфамидом, широко применяемым в детской практике, с увеличением риска нейротоксичности последнего.

Другие препараты и методики, применяемые для профилактики и лечения тошноты и рвоты

Кроме вышеперечисленных групп препаратов существует еще ряд лекарственных средств, также обладающих определенной противорвотной активностью (блокатор допаминовых рецепторов метоклопрамид, нейролептики, каннабиноиды, анксиолитики). Однако современная профилактика ТИР, основанная на 3 ранее перечисленных базовых группах препаратов, обладает достаточно высокой эффективностью, позволяя добиться контроля ТИР у многих больных. Одновременно препараты из других групп, обладающие противорвотной активностью, имеют гораздо более узкий терапевтический индекс, чем 5-HT₃-антагонисты, NK-1-антагонисты и кортикостероиды. В связи с этим препараты из других групп не используются в качестве средств для рутинной инициальной профилактики ТИР даже при проведении высокоэметогенной терапии, а рассматриваются в качестве вариантов спасения при ее неудаче. Также в качестве терапии прорывной и рефрактерной ТИР применяются различные немедикаментозные методики – акупунктура, психотерапия, гипноз, изменение пищевого поведения и т. д. К сожалению, эффективность как медикаментозной, так немедикаментозной терапии «спасения» при неудаче стандартной антиэметической профилактики за редким исключением крайне невелика. Таким исключением стал один из представителей группы нейролептиков – оланзапин, изначально рассматривавшийся в качестве терапии «спасения», однако в последующем (по мере накопления информации о его достаточно высокой активности, а также после доказательства эффективности низкой дозы, обладающей гораздо меньшей выраженностью побочных эффектов, но схожей противорвотной эффективностью [31]) вошедший в рекомендации в качестве стандартного компонента профилактики ТИР после высокоэметогенной терапии у взрослых. К сожалению, на пути широкого использования этого препарата в качестве профилактики ТИР даже у взрослых в нашей стране стоит отсутствие регистрации по этому показанию и исходно «психиатрический» профиль показаний, относящий его к спискам лекарств с ограниченной доступностью («наркотический список»). Однако

ряд клиник и в Российской Федерации разработали алгоритм, позволяющий назначать препарат в целях рутинной профилактики ТИР в рамках существующего законодательства.

Противорвотная терапия в зависимости от уровня эметогенности

Высокоэметогенная терапия

В настоящее время для профилактики ТИР после высокоэметогенной химиотерапии в педиатрии рекомендуется использовать тройную комбинацию, состоящую из 5-HT₃-антагониста, дексаметазона и NK-1-антагониста (апрепитант). Подобная комбинация достаточно эффективна и безопасна, так как препараты из этих групп имеют разный механизм действия, обладают аддитивным противорвотным эффектом и при этом не имеют перекрещивающейся токсичности. В целом педиатрические рекомендации во многом до сих пор повторяют «взрослые» рекомендации ASCO, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) и Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2006–2007 гг. по использованию тройной профилактики при проведении высокоэметогенной и некоторых вариантов среднеэметогенной терапии [32–35]. Однако теперь это уже не просто копирование за неимением собственных исследований, а самостоятельно выработанные рекомендации на основе анализа результатов «детских» протоколов. Несмотря на то, что «детские» исследования показали ту же тенденцию, что и «взрослые» в отношении взаимного потенцирования эффекта 3 основных групп противорвотных препаратов при совместном применении, они же показали, что даже при использовании тройной комбинации эффективность профилактики ТИР у детей значимо ниже, чем у взрослых. Согласно данным исследований, во взрослой популяции использование тройной комбинации у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию с включением высоких доз цисплатина, позволило добиться полного контроля острой ТИР у 80–90% больных (по сравнению с 70–80% при использовании только 5-HT₃-антагонистов в комбинации с дексаметазоном). Эффективность контроля отсроченной рвоты была ниже как для тройной комбинации (70–75%), так и для группы контроля (50–55%), однако и здесь добавление NK-1-антагониста давало статистически значимое преимущество. В целом можно сказать, что во «взрослых» исследованиях использование NK-1-антагонистов позволило увеличить частоту достижения полного контроля острой ТИР примерно на 10%, а отсроченной – примерно на 20%. Однако из этих же исследований видно, что даже тройной комбинации не хватает для того, чтобы полностью предотвратить развитие

острой ТИР у 10–20% взрослых пациентов, неудача в отношении профилактики отсроченной ТИР наблюдается у 25–30% больных [36, 37]. Большой метаанализ 17 рандомизированных исследований, посвященных роли апрепитанта в профилактике ТИР после высокоэметогенной терапии у взрослых, показал, что суммарно (в период от 0 до 120 ч после введения цитостатиков) полного контроля ТИР удается добиться у 72% больных, получающих тройную комбинацию, против 54%, принимающих лишь 5-НТЗ-антагонист и кортикостероид [38]. В связи с тем, что длительное время эффективность и безопасность апрепитанта у детей были неизвестны, в первых педиатрических руководствах использование тройной комбинации ограничивалось детьми 12 лет и старше [39]. Однако в 2015 г. были опубликованы результаты 2 самостоятельных педиатрических исследований, которые показали эффективность и безопасность использования апрепитанта у детей младшего возраста (6 месяцев и более). В первое из них, проведенное индийскими авторами [40], были включены 93 ребенка в возрасте от 5 до 18 лет, получавших высокоэметогенную терапию. Все пациенты ранее не получали противоопухолевую терапию, в рамках исследования проводились однодневные (> 60% больных) или трехдневные режимы химиотерапии, цисплатин-содержащую терапию получали лишь около 30% больных. В качестве профилактики развития ТИР пациенты методом рандомизации распределялись на получение ондансетрона и дексаметазона (в/в до введения цитостатиков с последующей пероральной терапией этими же препаратами до 48 ч от окончания химиотерапии) с дополнительным назначением апрепитанта или плацебо. Первичной целью исследования было сокращение частоты развития острой умеренной и тяжелой рвоты (более 2 эпизодов в сутки в течение цикла химиотерапии и первых 24 ч после ее окончания). Добавление апрепитанта позволило значительно улучшить эффективность в отношении этого показателя – умеренная или выраженная острая рвота наблюдалась у 72% больных из контрольной группы против 38% больных, получавших апрепитант ($p > 0,001$). Также апрепитант повысил частоту достижения полного контроля над рвотой (отсутствие рвоты и сухих позывов на рвоту на протяжении всего цикла химиотерапии) с 12% в контрольной группе до 48% в группе апрепитанта. Таким образом, было показано, что частота контроля ТИР при проведении высокоэметогенной химиотерапии (в рамках существовавшего на тот момент ее определения) была значимо выше в группе тройной комбинации, хотя как в контрольной, так и в экспериментальной группах достигалась значительно реже, чем в аналогичных «взрослых» исследованиях, несмотря на то, что в них в отличие от педиатриче-

ских исследований 100% больных получали высокие дозы цисплатина. Во второе, более крупное ($n = 307$) исследование [41], проведенное в европейских и американских центрах, включались пациенты в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, получавшие средне- или высокоэметогенную химиотерапию (согласно классификации NCCN для взрослых), которые методом рандомизации распределялись на профилактику ондансетроном в стандартных возрастных дозировках в комбинации с апрепитантом или плацебо. Профилактическое использование дексаметазона и продолжение терапии ондансетроном в последующие дни введения цитостатиков (при многодневных режимах) и после окончания химиотерапии оставалось на усмотрение врача. Добавление апрепитанта существенно повысило шанс достижения полного контроля отсроченной рвоты (51% против 26% в контрольной группе), что являлось первичной целью исследования, а также острой рвоты (66% против 32%). С 20 до 40% увеличилась и доля больных с полным контролем ТИР на протяжении всего цикла химиотерапии (имелся полный контроль острой и отсроченной ТИР на протяжении 120 ч с момента начала введения цитостатиков). Очевидно, что и в этом исследовании, несмотря на явный выигрыш от добавления апрепитанта, частота достижения полного контроля ТИР была значимо ниже, чем у взрослых. Разумеется, прямое сравнение затруднено в связи с особенностями педиатрической популяции и дизайна исследования. Так, например, во втором цитируемом педиатрическом исследовании более 80% больных получали многодневные циклы химиотерапии (большинство – трехдневные), в то время как во «взрослых» исследованиях все пациенты получали однодневные циклы лечения. Кроме того, возможностью добавить кортикостероиды к 5-НТЗ-антагонистам в рамках исследования воспользовались лишь у 29% больных. Таким образом, в большей степени это исследование представляет собой сравнение монотерапии 5-НТЗ-антагонистами и двойной комбинации 5-НТЗ-антагониста и NK-1-антагониста, причем в режиме, предусмотренном для однодневных, а не многодневных циклов химиотерапии (во взрослой практике при проведении многодневных циклов химиотерапии в каждый день введения цитостатиков предусматривается профилактика и острой, и отсроченной ТИР, кроме того, профилактика отсроченной ТИР продолжается в течение 2–3 дней с момента окончания химиотерапии). Вероятно, именно поэтому, даже несмотря на добавление апрепитанта, 60% детей в рамках этого исследования имели рвоту или требовали дополнительной противорвотной терапии на протяжении цикла. Возможно, дополнительным фактором, обуславливающим столь значимую частоту неудачи

профилактики ТИР, могло быть и то, что во «взрослые» исследования включались только пациенты, ранее не получавшие цитостатическую терапию, в то время как подавляющее большинство больных из второго педиатрического исследования были уже предлечены цитостатиками (как было сказано выше, неполный контроль ТИР на предшествующих курсах может быть фактором, увеличивающим шанс на их развитие в дальнейшем). Однако хотя и меньшее по объему индийское исследование показало столь же (если не более) низкую частоту контроля ТИР, несмотря на то, что пациенты не были предлечены, большинство получали однодневные режимы химиотерапии, не включающие цисплатин, и аналогичную взрослым тройную (в основной группе) или двойную (в контроле) профилактику развития ТИР. Таким образом, как нам кажется, в целом эти исследования подтверждают ранее имевшиеся данные о том, что препараты, используемые для профилактики ТИР у взрослых, обладают противорвотным эффектом и у детей, однако на фоне аналогичной профилактики в детской популяции развитие ТИР встречается гораздо чаще, чем у взрослых [42–44]. Уже после составления рекомендаций COG второй препарат из группы NK-1-антагонистов – фосапрепитант показал свою эффективность и безопасность при использовании для профилактики ТИР у детей ($n = 163$), получающих средне- (70% больных) и высокоэметогенную химиотерапию в рамках рандомизированного исследования III фазы. Препарат (или плацебо) в качестве однократной инфузии перед проведением химиотерапии добавлялся к комбинации ондансетрона и дексаметазона, которые использовались на протяжении всего цикла химиотерапии и дополнительно в течение 48 ч после его окончания [45]. Частота полного контроля рвоты на протяжении всего цикла терапии в данном исследовании составила 70% в группе, получавшей фосапрепитант, против 40% в контрольной группе. В то же время, скорее всего, более высокая частота контроля (по сравнению с исследованиями с пероральным апрепитантом) обусловлена не типом NK-1-антагониста, а вариантом химиотерапии (большинство больных в исследовании с фосапрепитантом получали умеренно эметогенную терапию, практически никто не принимал цисплатин, обладающий наибольшим эметогенным эффектом) и адекватным для многодневных циклов режимом применения базовой антиэметической терапии (5-НТЗ-антагонист и дексаметазон). Это исследование позволило включить фосапрепитант в список препаратов, рекомендуемых ASCO (так как эти рекомендации были обновлены позже, чем рекомендации COG) для профилактики ТИР у детей, получающих высоко- и среднеэметогенную терапию, а также зарегистрировать препарат по педиатрическим показаниям в США.

Появление подобной опции является важным для детей в связи с возможностью более точного дозирования у детей с малой массой и применения у пациентов с нарушенным глотанием (в том числе из-за развития ТИР).

Таким образом, современным стандартом профилактики ТИР после проведения высокоэметогенной терапии у детей и подростков является тройная комбинация 5-НТЗ-антагониста, NK-1-антагониста и кортикостероида (рисунок 3). В случае невозможности использования апрепитанта или кортикостероида может быть использована двойная комбинация (5-НТЗ-антагонист с дексаметазоном или апрепитантом соответственно). В случае, если невозможно применение ни кортикостероидов, ни NK-1-антагонистов, профилактика проводится с использованием только 5-НТЗ-антагониста, в качестве которого в данной клинической ситуации рекомендовано использовать палонсетрон. Дозы и режимы противорвотных препаратов, используемых для профилактики ТИР после высокоэметогенной терапии, представлены в таблице 2.

Умеренно эметогенная терапия

Для профилактики ТИР после химиотерапии с умеренной эметогенностью у детей и подростков рекомендуется применение двойной комбинации, состоящей из 5-НТЗ-антагониста (ондансетрон, гранисетрон или палонсетрон) и дексаметазона. В отсутствие возможности применения кортикостероида в качестве альтернативы может быть использован апрепитант (рисунок 4). В основу выбора предпочтительной комбинации противорвотной терапии легли 5 педиатрических исследований [45–49], демонстрирующих достижение контроля над ТИР при применении 5-НТЗ-антагониста в сочетании с дексаметазоном. Апрепитант не включен в эту рекомендацию в качестве предпочтительного варианта терапии, а является лишь заменой дексаметазона при невозможности его применения, так как нет прямых качественных доказательств, свидетельствующих о превосходстве апрепитанта над кортикостероидами для профилактики ТИР у детей, получающих умеренно эметогенную терапию. Обоснованием его применения при невозможности использования кортикостероидов является рандомизированное исследование [41], в котором большая доля пациентов, получавших среднеэметогенную терапию, достигла контроля ТИР при добавлении апрепитанта к 5-НТЗ-антагонистам в сравнении с плацебо. При невозможности использования ни кортикостероидов, ни NK-1-антагонистов профилактика проводится с применением только 5-НТЗ-антагониста, в качестве которого рекомендуется использовать палонсетрон. Дозы и режимы вышеперечисленных комбинаций приведены в таблице 2.

Таблица 2
Дозы и режимы противорвотных препаратов (рекомендации COG)

Table 2
The regimens and doses of antiemetic agents (COG guidelines)

Степень эметогенности Emetogenicity	Режимы Regimens	Дозы Doses
Высокая High	Оптимальная комбинация Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + дексаметазон + NK-1-антагонист The optimal combination Any 5-HT ₃ antagonist + dexamethasone + NK-1 antagonist	I. Дексаметазон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 6 мг/м ² в/в/per os каждые 6 ч. При одновременном применении с апрепитантом уменьшение дозы дексаметазона на 50%. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: S тела ≤ 0,6 м ² : 2 мг в/в/per os каждые 12 ч; S тела > 0,6 м ² : 4 мг в/в/per os каждые 12 ч. При одновременном применении с апрепитантом необходимо уменьшение дозы дексаметазона на 50%. I. Dexamethasone 1. Children receiving highly emetogenic chemotherapy: 6 mg/m ² IV/per os every 6 h. If given concurrently with aprepitant, the dexamethasone dose should be reduced by 50%. 2. Children receiving moderately emetogenic chemotherapy: Body surface area ≤ 0.6 m ² : 2 mg IV/per os every 12 h; Body surface area > 0.6 m ² : 4 mg IV/per os every 12 h. If given concurrently with aprepitant, the dexamethasone dose should be reduced by 50%.
	При невозможности назначить NK-1-антагонист Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + дексаметазон If NK-1 receptor antagonists cannot be used Any 5-HT ₃ antagonist + dexamethasone	II. 5-HT₃-антагонисты Гранисетрон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 40 мкг/кг в/в однократно. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной или низкой эметогенной активностью: 40 мкг/кг в/в однократно или 40 мкг/кг per os каждые 12 ч. 3. Дети, получающие химиотерапию с низкой эметогенной активностью: 40 мкг/кг в/в однократно или 40 мкг/кг per os каждые 12 ч. Ондансетрон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 5 мг/м ² (0,15 мг/кг) в/в/per os перед терапией однократно, а затем каждые 8 ч. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: 5 мг/м ² (0,15 мг/кг, максимум 8 мг) в/в/per os перед терапией однократно, а затем каждые 12 ч. 3. Дети, получающие химиотерапию с низкой эметогенной активностью: 10 мг/м ² (0,3 мг/кг, максимум 16 мг в/в или 24 мг per os) до начала терапии однократно. Палонсетрон 1. Дети от 1 месяца до 17 лет: 0,02 мг/кг, максимум 1,5 мг в/в однократно перед терапией. 2. Дети 17 лет и старше: 0,5 мг per os однократно перед терапией II. 5-HT₃ antagonists Granisetron 1. Children receiving highly emetogenic chemotherapy: 40 mcg/kg IV as a single dose 2. Children receiving low or moderately emetogenic chemotherapy: 40 mcg/kg IV as a single dose 40 mcg/kg per os every 12 h 3. Children receiving low emetogenic chemotherapy: 40 mcg/kg IV as a single dose or 40 mcg/kg per os every 12 h Ondansetron 1. Children receiving highly emetogenic chemotherapy: 5 mg/m ² (0.15 mg/kg) IV/per os as a single dose before therapy and then every 8 h 2. Children receiving moderately emetogenic chemotherapy: 5 mg/m ² (0.15 mg/kg, maximum: 8 mg) IV/per os as a single dose before therapy and then every 12 h 3. Children receiving low emetogenic chemotherapy: 10 mg/m ² (0.3 mg/kg, maximum: 16 mg IV or 24 mg per os) as a single dose before therapy.
	При невозможности назначить дексаметазон Палонсетрон (в качестве предпочтительного 5-HT ₃ -антагониста) +/- NK-1-антагонист (при возможности назначения) If dexamethasone cannot be used Palonosetron (the preferred 5-HT ₃ antagonist) +/- NK-1 antagonist (if possible)	III. NK-1-антагонисты Апрепитант Дети старше 6 месяцев: - 1-й день: 3 мг/кг (максимум 125 мг) per os 1 раз в сутки; - 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум 80 мг) per os 1 раз в сутки. Фосапрепитант (согласно инструкции для США и рекомендациям ASCO, не входит в рекомендации COG) 1. Дети от 6 месяцев до 2 лет: 5 мг/кг (максимум 150 мг) в/в в течение 60 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день; 2. Дети от 2 до 12 лет: 4 мг/кг (максимум 150 мг) в/в в течение 60 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день; 3. Дети от 12 до 17 лет: 150 мг в/в в течение 30 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день Комбинация апрепитант + фосапрепитант (согласно инструкции для США и рекомендациям ASCO, не входит в рекомендации COG) 1. Дети от 6 месяцев до 12 лет: - 3 мг/кг (максимум 115 мг) в/в в течение 60 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день; - 2 мг/кг (максимум 80 мг) per os, дни 2, 3; 2. Дети от 12 до 17 лет: - 115 мг в/в в течение 30 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день - 80 мг per os, дни 2, 3 III. NK-1 antagonists Aprepitant Children > 6 months old: Day 1: 3 mg/kg (maximum: 125 mg) per os once a day; Days 2 and 3: 2 mg/kg (maximum: 80 mg) per os once daily Fosaprepitant (according to the U.S. prescribing information and ASCO guidelines; the drug is not included in the COG guidelines) 1. Children aged 6 months to < 2 years: 5 mg/kg (maximum: 150 mg) IV over 60 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; 2. Children aged 2 to < 12 years: 4 mg/kg (maximum: 150 mg) IV over 60 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; 3. Children aged > 12 to 17 years: 150 mg IV over 30 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1
Умеренная Moderate	Оптимальная комбинация Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + дексаметазон The optimal combination Any 5-HT ₃ antagonist + dexamethasone	
	При невозможности назначить дексаметазон Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + NK-1-антагонисты If dexamethasone cannot be used Any 5-HT ₃ receptor antagonist + NK-1 antagonists	
	При невозможности назначить и дексаметазон, и NK-1-антагонист Палонсетрон (в качестве предпочтительного 5-HT ₃ -антагониста) If neither dexamethasone nor NK-1 receptor antagonists can be used Palonosetron (the preferred 5-HT ₃ antagonist)	

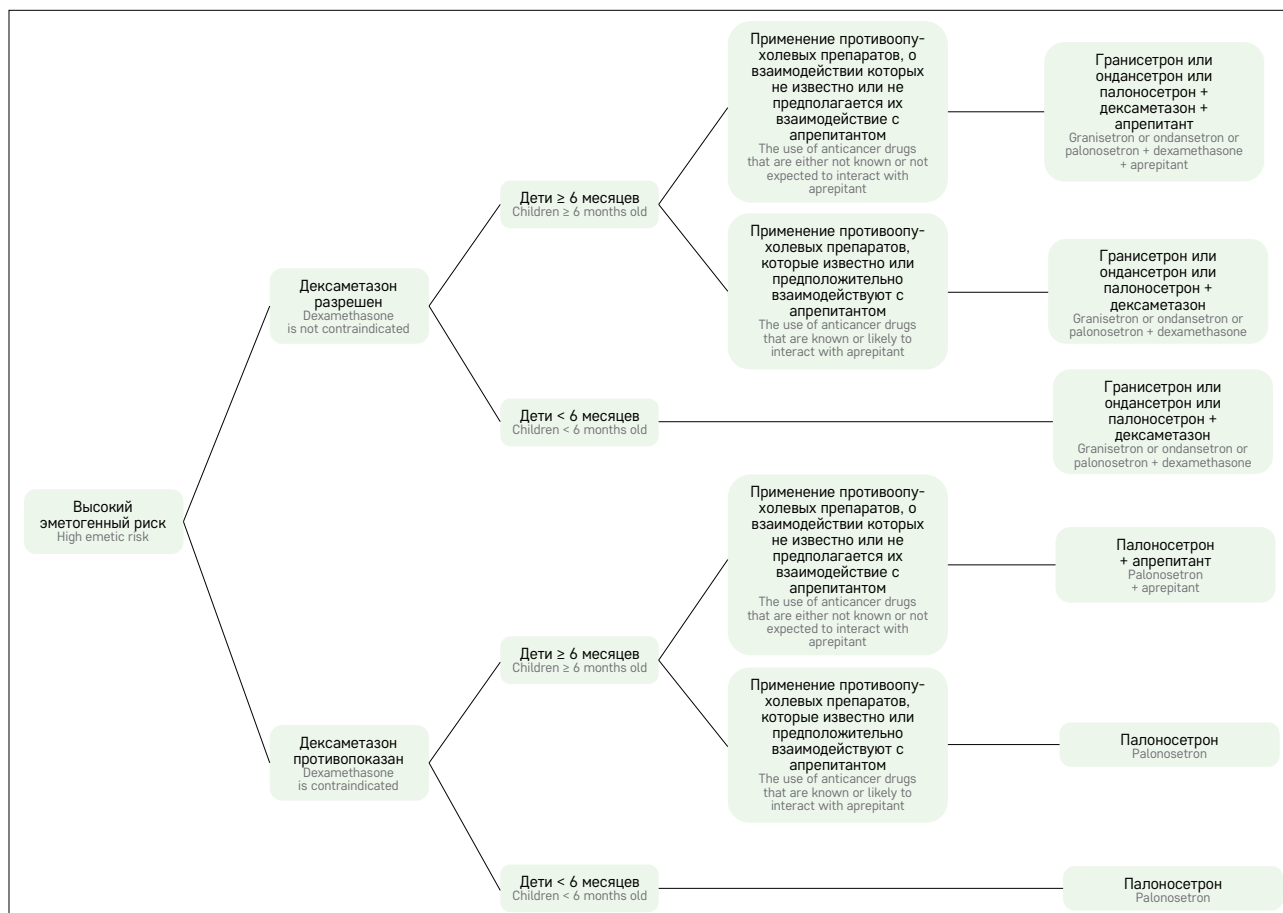
Низкая Low	Ондансетрон или гранисетрон Ondansetron or granisetron	Aprepitant + fosaprepitant (according to the U.S. prescribing information and ASCO guidelines; the combination is not included in the COG guidelines) 1. Children aged 6 months to < 12 years: - 3 mg/kg (maximum: 115 mg) IV over 60 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; - 2 mg/kg (maximum: 80 mg) <i>per os</i> on Days 2 and 3; 2. Children aged > 12 to 17 years: - 115 mg IV over 30 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; - 80 mg <i>per os</i> on Days 2 and 3
Минимальная Minimal	Не рекомендована рутинная профилактика Routine prophylaxis is not recommended	

Рисунок 3

Краткое изложение рекомендаций по выбору противорвотных средств для профилактики ТИР после химиотерапии с высокой эметогенной активностью у детей

Figure 2

A summary of recommendations for the choice of antiemetic drugs for the prevention of nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy in children



Низко- и минимально эметогенная терапия

Профилактика ТИР после низко- и минимально эметогенной химиотерапии изучена слабо, крупных педиатрических исследований в этой области до настоящего времени нет. Рекомендации по противорвотной терапии в этих группах в большей мере основаны на исследованиях, посвященных умеренно эметогенной химиотерапии, и включают в себя однокомпонентную профилактику при низкоэметогенной терапии или же вовсе ее отсутствие в случае химиотерапии с минимальной эметогенной активностью (таблице 2).

Прорывная и рефрактерная тошнота и рвота

Как видно из приведенных выше данных, а также рутинной клинической практики, развитие прорывной и рефрактерной ТИР у детей и подростков, получа-

ющих противоопухолевую терапию, является весьма частым событием. Доступные варианты профилактики ТИР не позволяют полностью избежать их развития у большинства пациентов. Возможно, именно поэтому руководство по лечению прорывной и рефрактерной ТИР выделено в самостоятельный раздел рекомендаций COG [7]. Однако, увы, он не столь богат возможными опциями, которые можно свести к следующим:

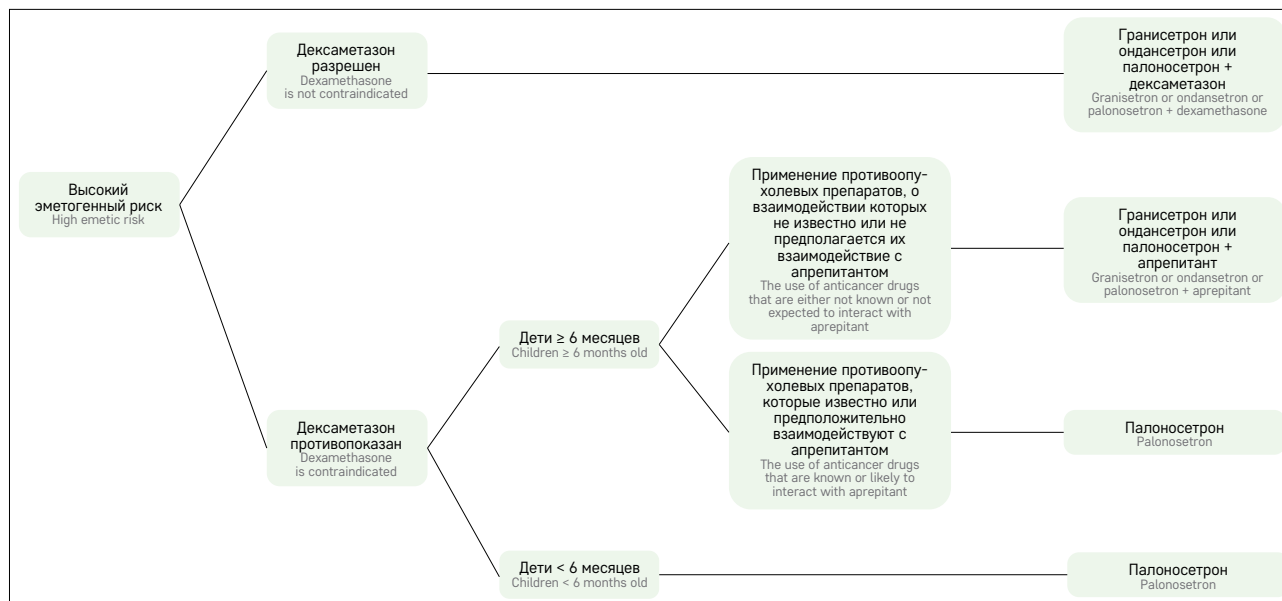
1. Если прорывная ТИР возникла на фоне цитостатической терапии (и соответственно профилактики), относящейся к минимально, низко- или среднеэметогенному уровню, то необходимо использовать препараты, предусмотренные следующим, более высоким уровнем профилактики. Например, если при проведении среднеэметогенной химиотерапии и соответствующего ей уровня профилактики

Рисунок 4

Краткое изложение рекомендаций по выбору противорвотных средств для профилактики ТИР после умеренной эметогенной химиотерапии у детей

Figure 4

A summary of recommendations for the choice of antiemetic drugs for the prevention of nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy in children



у пациента возникает ТИР, то он должен получить противорвотные препараты, предусмотренные для высокоэметогенной терапии.

2. Если пациент и так получает профилактику, предусмотренную для высокоэметогенной терапии, то при возникновении прорывной ТИР необходимо добавить оланзапин. При невозможности использовать оланзапин в качестве альтернативы может быть применен левомепромазин или метоклопрамид.

3. В случае, если у пациента наблюдается рефрактерная ТИР и он еще не получает максимальный уровень профилактики, то необходимо провести эскалацию противорвотной терапии. Если рефрактерная ТИР наблюдается на фоне максимального уровня профилактики, возможна замена используемого 5-HT₃-антагониста на палонсетрон. При неудаче этих подходов к профилактике рекомендуется на постоянной основе добавить оланзапин, метоклопрамид или другие препараты, показавшие у пациента эффективность при лечении прорывной рвоты. Также могут быть использованы немедикаментозные методы, например акупунктурное воздействие на точку Nei Guan (P6).

К сожалению, все эти рекомендации основаны в большей степени на консенсусном мнении экспертов, чем на результатах исследований, которые либо вообще отсутствуют, либо имеют очень низкий уровень доказательности (ретроспективные исследования, небольшие серии наблюдений и т. д.). Однако в свете ранее упомянутых особенностей взрослой практики особое внимание мы хотели бы обратить на использование оланзапина.

Оланзапин является атипичным антипсихотическим агентом, обладающим ингибирующей активностью в отношении 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-рецепторов, дофаминовых рецепторов (D1–4), H1-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе. Препарат широко используется в терапии шизофрении, рефрактерной депрессии, маниакальных эпизодов умеренной и средней степени тяжести [50, 51].

С учетом фармакодинамического профиля активности данного препарата (спектра ингибируемых им рецепторов, многие из которых задействованы в развитии ТИР), а также его хорошей переносимости при применении по основным показаниям во взрослой популяции были проведены серии клинических испытаний в целях оценки его эффективности и безопасности для профилактики и лечения ТИР после химиотерапии с высоким эметогенным потенциалом.

Одной из ключевых работ в этой области является рандомизированное исследование III фазы, результаты которого опубликованы в 2011 г. [52]. В данном исследовании сопоставлены эффективность и безопасность оланзапина и апрепитанта для профилактики ТИР после однодневной высокоэметогенной терапии во взрослой популяции ($n = 241$). В качестве базовой антиэметической терапии все больные, включенные в исследование, получали комбинацию палонсетрона и дексаметазона, к которым добавлялся либо оланзапин (10 мг/сут в дни 1–4 внутрь), либо апрепитант в стандартном режиме. Исследо-

вание показало равную эффективность обоих препаратов в отношении профилактики рвоты, полный ответ был зафиксирован у 77% пациентов в группе оланзапина и у 73% – в группе апрепитанта. Однако оланзапин, по результатам данного исследования, значимо превосходил апрепитант в контроле тошноты (полный контроль в течение всего цикла терапии – 69% и 38% соответственно), в первую очередь это было обусловлено лучшим контролем тошноты в отсроченном периоде.

В последующем были опубликованы результаты метаанализа 43 исследований, посвященных сравнению эффективности трехкомпонентных режимов, содержащих оланзапин или NK-1-антагонисты (апрепитант, касопитант, ролапиптан, нетупитант), для профилактики ТИР, индуцированной высокоэметогенной химиотерапией. Результаты метаанализа подтвердили, что оланзапин при сопоставимой с NK-1-антагонистами эффективности в отношении контроля рвоты значимо превосходит их в отношении профилактики развития тошноты [53].

В 2016 г. R.M. Navari и соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы, посвященного изучению эффективности добавления оланзапина к стандартной трехкомпонентной противорвотной профилактике [54]. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия 5-НТЗ-антагонистами (палонсетрон, гранисетрон или ондансетрон) и дексаметазоном в сочетании с апрепитантом/фосапрепитантом. Рандомизация осуществлялась в группу оланзапина в дозе 10 мг/сут в дни 1–4 химиотерапии или соответствующего ему плацебо. Данное исследование показало выраженную эффективность в первой группе, получавшей помимо основной трехкомпонентной терапии и оланзапин. Показатели контроля тошноты в группе оланзапина в остром, отсроченном и общем периодах составили 73,8%, 42,2% и 37,3% соответственно по сравнению с 45,3%, 25,4% и 21,9% соответственно в группе плацебо. Полный контроль рвоты также статистически и клинически значимо чаще отмечался в группе, получавшей оланзапин – 86% против 65% в остром периоде, 67% против 52% в отсроченном, и 64% против 41% в течение всего цикла терапии суммарно ($p < 0,001$).

Основываясь на результатах этих исследований, четырехкомпонентный режим (NK-1-антагонист, 5-НТЗ-антагонист, кортикостероид и оланзапин) был рекомендован несколькими международными группами (NCCN, ASCO, ESMO) в качестве стандарта профилактики ТИР после высокоэметогенных схем противоопухолевой терапии у взрослых [55–58].

Стоит отметить, что у взрослых пациентов серьезные побочные явления, связанные с приме-

нением оланзапина, практически не отмечались. Наиболее частыми нежелательными явлениями в рамках клинических исследований были седация, усталость, запоры, анорексия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, однако они в большинстве своем имели I–II степень выраженности и легко корректировались изменением дозы. Более того, в дальнейшем было проведено исследование, показавшее, что снижение дозы оланзапина вдвое (с 10 до 5 мг на прием) позволяет при сохранении противорвотной эффективности значимо снизить частоту развития и выраженность побочных эффектов препарата [59].

На момент создания последних педиатрических рекомендаций COG не существовало проспективных исследований, оценивающих оланзапин в профилактике ТИР, вызванных химиотерапией у детей и подростков. Безопасность препарата могла быть косвенно оценена по результатам исследований, проводившихся при его назначении по зарегистрированным у детей показаниям в психиатрической практике [60]. Систематический обзор, включивший данные 387 больных [61], показал, что основными побочными явлениями препарата у детей являлись увеличение массы тела (78%), седация (48%), значимо реже наблюдались экстрапирамидные явления (9%) и нарушения на электрокардиограмме (14%). В подавляющем числе случаев они, как и у взрослых, имели малую выраженность, хотя и встречались несколько чаще. До недавнего времени единственной работой, оценивающей эффективность и безопасность препарата у детей с онкологическими заболеваниями, было многоцентровое ретроспективное исследование, включавшее 60 пациентов, получавших оланзапин в целях профилактики и лечения индуцированных цитостатической терапией ТИР в различных клинических ситуациях (в подавляющем большинстве случаев – при прорывной или рефрактерной ТИР) [62]. Исследование подтвердило безопасность и удовлетворительную переносимость препарата, при этом, как и у взрослых, использование более низких доз не сопровождалось уменьшением эффективности, однако имело меньшую токсичность. Эффективность препарата была достаточно велика (особенно с учетом того, что речь шла о пациентах с прорывной или рефрактерной рвотой), полного контроля рвоты удалось добиться у 68% больных, получавших препарат с первого дня цитостатической терапии. На основании этого исследования препарат был включен в рекомендации COG по лечению прорывной и рефрактерной рвоты у детей.

При этом исследования, появившиеся уже после публикации рекомендаций COG, свидетельствуют о весьма высокой противорвотной активности и удовлетворительной переносимости препарата при использовании в качестве профилактики и лечения ТИР в детской популяции.

Прежде всего необходимо отметить большое (для педиатрии) рандомизированное исследование ($n = 80$) индийских авторов, сравнивающее эффективность и безопасность метоклопрамида (0,15 мг/кг, каждые 8 ч) и оланзапина 2,5–5 мг (в зависимости от массы тела) 1 раз в день в качестве терапии «спасения» при прорывной и рефрактерной рвоте у больных, уже получающих тройную комбинацию для профилактики ТИР. Исследование показало статистически и клинически значимое преимущество оланзапина – полного контроля рвоты удалось добиться у 72% больных против 39% в группе, получавшей метоклопрамид, полный контроль ТИР наблюдался у 59% и 34% больных соответственно [63]. Исследование не принесло новых данных в отношении безопасности оланзапина.

Кроме того, в 2018 г. J. Flank и соавт. опубликовали проспективное исследование ($n = 15$), основной задачей которого являлась оценка переносимости профилактической противорвотной терапии оланзапином у детей, однако в качестве вторичной цели оценивалась и эффективность препарата [64]. В качестве базовой профилактики все больные получали 5-НТЗ-антагонист, использование кортикостероидов и NK-1-антагонистов оставалось на усмотрение лечащего врача. Оланзапин назначался всем больным 1 раз в день из расчета 0,14 мг/кг (максимальная доза 10 мг) в период проведения химиотерапии и в течение максимум 4 дней после ее окончания. Из побочных эффектов «особого внимания» заслуживает седация I–II степени, развившаяся у 6 пациентов и разрешившаяся после снижения дозы оланзапина или введения его перед сном, незначительная ортостатическая гипотензия у 1 больного. У 2 пациентов препарат был отменен в связи с нежелательными явлениями (обратимые снижение четкости зрения I степени и увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови III степени). Единственным побочным эффектом IV степени, развившимся у пациента, включенного в исследование, была гиперглицидемия. Несмотря на то, что лишь 3 из 15 больных, включенных в исследование, получили полную базовую антиэметическую профилактику (у 4 был использован только 5-НТЗ-антагонист, у 8 – в комбинации с дексаметазоном, но без апрепитанта), все больные были ранее предлечены и получали многодневные режимы химиотерапии, полного контроля рвоты удалось добиться у 8 (53%) из 15 больных.

Из вышеизложенного, как нам кажется, очевидна эффективность и безопасность оланзапина в лечении рефрактерной и прорывной ТИР (и отчасти в профилактике развития ТИР после высокоэметогенной терапии) у детей. Однако, к сожалению, до сих пор даже при лечении прорывной и рефрактерной

ТИР в Российской Федерации (как во взрослой, так и в детской практике) используют препараты с гораздо меньшей эффективностью или узким терапевтическим профилем (метоклопрамид, аминазин, бензодиазепины), но более «привычные». При этом многие из них, так же как и оланзапин, входят в «наркотический список» и не имеют такого показания, как профилактика или лечение ТИР, обусловленных цитостатической терапией у детей. Возможно, адаптация новых подходов, рекомендованных международными онкологическими организациями, для рутинной клинической практики позволила бы улучшить переносимость противоопухолевой терапии у многих наших пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в области профилактики и лечения ТИР, обусловленных противоопухолевой терапией у детей и подростков, эти осложнения продолжают представлять существенную клиническую проблему для наших пациентов, при этом зачастую оставаясь за пределами внимания детских онкологов. Эффективность стандартной антиэметической терапии не позволяет добиться полного контроля ТИР у половины или даже более детей, получающих высоко- и среднеэметогенную химиотерапию. В то же время даже адаптации уже имеющихся и доступных опций с доказанной эффективностью и безопасностью хватило бы для купирования прорывной и рефрактерной ТИР у многих из них. Кроме того, остро необходимо исследование переносимости и эффективности новых подходов к профилактике ТИР, уже адаптированных у взрослых, в педиатрической популяции.

И эти данные были получены к моменту, когда статья была уже дописана. В электронной версии *Journal of Clinical Oncology*, которая стала доступной членам ASCO до официальной публикации, приведены результаты рандомизированного контролируемого исследования R.D. Naik и соавт. [65], показавшего статистически и клинически значимое преимущество добавления оланзапина к трехкомпонентной профилактической противорвотной терапии (5-НТЗ-антагонист + дексаметазон в течение всего цикла химиотерапии и 2 дней после его окончания, апрепитант в стандартном 3-дневном режиме вне зависимости от длительности цикла химиотерапии) у детей в возрасте 5 лет и старше ($n = 240$), получающих высокоэметогенную терапию. Добавление оланзапина (0,14 мг/кг/сут, максимальная доза 10 мг, в течение всего цикла химиотерапии и 3 дней после его окончания) позволило увеличить полный контроль острой рвоты с 59 до 78%, отсроченной – с 47 до 74%. В течение всего цикла терапии (острая и отсроченная

фазы) рвота не наблюдалась у 64% больных, получавших профилактику с оланзапином, против 38% в контрольной группе (все различия $p \leq 0,001$). Полный контроль ТИР наблюдался практически с той же частотой – у 64% больных, получавших оланзапин, против 37% в контрольной группе ($p < 0,001$). Таким образом, очевидно, что дополнительно почти каждый третий маленький пациент не имел ТИР благодаря использованию оланзапина в составе режима антиэметической профилактики. Нежелательных явлений выше II степени выраженности, ассоциированных с приемом оланзапина, в рамках этого большого рандомизированного исследования отмечено не было, наиболее частым побочным явлением была сонливость I–II степени выраженности (35% против 11% в контрольной группе). Таким образом, теперь мы имеем однозначные доказательства эффективности и безопасности использования оланзапина в

качестве профилактики ТИР после высокоэметогенной химиотерапии у детей и, как нам кажется, в ближайшее время можно ожидать обновления международных клинических рекомендаций в этой области. В нашем учреждении также начата работа по изменению подходов к профилактике ТИР на основании новых исследований в этой области.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Жуков Н.В. Профилактика тошноты и рвоты, обусловленных проведением химиотерапии и лучевой терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010; 9 (2): 13–22.
2. Baxter A., Watcha M., Baxter W., Leong T., Wyatt M. Development and validation of a pictorial nausea rating scale for children. Pediatrics 2011; 127 (6): e1542–9. DOI: 10.1542/peds.2010-1410
3. Dupuis L.L., Taddio A., Kerr E.N., Kelly A., MacKeigan L. Development and validation of a pediatric nausea assessment tool (PeNAT) for use by children receiving antineoplastic agents. Pharmacotherapy 2006; 26 (9): 1221–31. DOI: 10.1592/phco.26.9.1221
4. Paw Cho Sing E., Robinson P.D., Flank J., Holdsworth M., Thackray J., Freedman J., et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. Pediatr Blood Cancer 2019; 66 (5): e27646. DOI: 10.1002/pbc.27646
5. Patel P., Robinson P.D., Thackray J., Flank J., Holdsworth M.T., Gibson P., et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. Pediatr Blood Cancer 2017; 64 (10). DOI: 10.1002/pbc.26542
6. Dupuis L.L., Robinson P.D., Boodhan S., Holdsworth M., Portwine C., Gibson P., et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 (8): 1506–12. DOI: 10.1002/pbc.25063
7. Flank J., Robinson P.D., Holdsworth M., Phillips R., Portwine C., Gibson P., et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer. Pediatr Blood Cancer 2016; 63 (7): 1144–51. DOI: 10.1002/pbc.25955
8. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. J Clin Oncol 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.01296
9. Dupuis L., Boodhan S., Sung L., Portwine C., Hain R., McCarthy P., et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer 2011; 57 (2): 191–8. DOI: 10.1002/pbc.23114
10. De Mulder P.H., Seynaeve C., Vermorcken J.B., van Liessum P.A., Mols-Jevdevic S., Allman E.L., et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. Ann Intern Med 1990; 113 (11): 834–40. DOI: 10.7326/0003-4819-113-11-834
11. Olver I., Paska W., Depierre A., Seitz J.F., Stewart D.J., Goedhals L., et al. A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron Delayed Emesis Study Group. Ann Oncol 1996; 7 (9): 945–52. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010798
12. Warr D.G., Street J.C., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. Support Care Cancer 2011; 19 (6): 807–13. DOI: 10.1007/s00520-010-0899-5
13. Hesketh P.J., Aapro M., Street J., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer 2010; 18 (9): 1171–7. DOI: 10.1007/s00520-009-0737-9
14. Roscoe J.A., Bushunnow P., Morrow G.R., Hickok J.T., Kuebler P.J., Jacobs A., et al. Patient experience is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. Cancer 2004; 101 (11): 2701–8. DOI: 10.1002/cncr.20718
15. Dupuis L.L., Tamura R.N., Kelly K.M., Krischer J.P., Langevin A.M., Chen L., et al. Risk factors for chemotherapy-induced nausea in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27584.
16. Leslie R.A., Shah Y., Thejomayen M., Murphy K.M., Robertson H.A. The neuropharmacology of emesis: the role of receptors

- in neuromodulation of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68 (2): 279–88. DOI: 10.1139/y90-042
17. Endo T., Minami M., Hirafuji M., Ogawa T., Akita K., Nemoto M., et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis – the role of serotonin. *Toxicology* 2000; 153 (1–3): 189–201. DOI: 10.1016/S0300-483X(00)00314-0
 18. Tricco A.C., Blondal E., Veroniki A.A., Soobiah C., Vafaei A., Ivory J., et al. Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14 (1): 216. DOI: 10.1186/s12916-015-0379-3
 19. Kovács G., Wachtel A.E., Basharova E.V., Spinelli T., Nicolas P., Kabickova E. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, noninferiority study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (3): 332–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00520-3
 20. Chaudhary N.K., John R.R., Boddu D., Mahasampath G., Nesadeepam N., Mathew L.G. Palonosetron is a better choice compared with ondansetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a resource-limited pediatric oncology center: results from a randomized control trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (4): 294–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001357
 21. Tan J., Wang S., Liang X., Li C.C., Zhang J., Zhao Z., et al. Palonosetron is noninferior to ondansetron in acute phase but provides superior antiemetic control in delayed phase for pediatric patients administered highly emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (2). DOI: 10.1002/pbc.26815
 22. Alvarez O., Freeman A., Bedros A., Call S.K., Volsch J., et al. Randomized double-blind crossover ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17 (2): 145–50. DOI: 10.1097/00043426-199505000-00008
 23. Phillips R., Gopaul S., Gibson F., et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1–87. Art. No.: CD007786. DOI: 10.1002/14651858.CD007786.pub2
 24. The Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 2937–42. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.9.2937
 25. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22 (4): 725–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.040
 26. Roila F., Ruggeri B., Ballatori E., del Favero A., Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (2): 101–6.
 27. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112–9.
 28. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–30.
 29. Gore L., Chawla S., Petrilli A., Hemenway M., Schissel D., Chua V., et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 242–7.
 30. Apro M.S., Walko C.M. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010; 21 (12): 2316–23.
 31. Hashimoto H., Abe M., Tokuyama O., Mizutani H., Uchitomi Y., Yamaguchi T., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 242–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3
 32. Kris M.G., Hesketh P.J., Somerfield M.R., Feyer P., Clark-Snow R., Koeller J.M., et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2932–47. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9591
 33. Ettinger D.S., Bierman P.J., Bradbury B., Comish C.C., Ellis G., Ignoffo R.J., et al. Antiemesis. *J Natl Compr Cancer Netw* 2007; 5 (1): 12–33. DOI: 10.6004/jnccn.2007.0004
 34. Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J.; Antiemetic Subcommittee of the Multina-
 - tional Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–8.
 35. Herrstedt J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 2): ii83–5.
 36. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4112–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
 37. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Ma G.J., Eldridge K., Hipple A., et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97 (12): 3090–8. DOI: 10.1002/cncr.11433
 38. dos Santos L.V., Souza F.H., Brunetto A.T., Sasse A.D., da Silveira Nogueira Lima J.P. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (17): 1280–92. DOI: 10.1093/jnci/djs335
 39. Dupuis L., Boodhan S., Holdsworth M., Robinson P.D., Hain R., Portwine C., et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1073–82. DOI: 10.1002/pbc.24508
 40. Bakhshi S., Batra A., Biswas B., Dhanwan D., Paul R., Sreenivas V. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2015; 23 (11): 3229–37. DOI: 10.1007/s00520-015-2714-9
 41. Kang H.J., Loftus S., Taylor A., DiCristina C., Green S., Zwaan C.M. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 385–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70061-6
 42. Small B.E., Holdsworth M.T., Raisch D.W., Winter S.S. Survey ranking of emetogenic control in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 125–32.
 43. Dupuis L.L., Nathan P.C. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic

- therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 51–61.
44. Holdsworth M.T., Raisch D.W., Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 2006; 106: 931–40.
 45. Kovacs G., Wachtel A.E., Basharova E.V., Spinelli T., Nicolas P., Kabickova E. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (3): 332–44.
 46. Nadaraja S., Mamoudou A.D., Thomassen H., Wehner P.S., Rosthøj S., Schroeder H. Palonosetron for the prevention of nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high dose methotrexate. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 870–3.
 47. Patil V., Prasada H., Prasad K., Shenoy U.V. Comparison of antiemetic efficacy and safety of palonosetron vs ondansetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *J Community Support Oncol* 2015; 13 (6): 209–13.
 48. Ripaldi M., Parasole R., De Simone G., D'Amico M.R., Migliorati R., Zanotta G., et al. Palonosetron to prevent nausea and vomiting in children undergoing BMT: efficacy and safety. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (11): 1663–4. DOI: 10.1038/bmt.2010.23
 49. Varrasso G., De Grazia A., Mollace M.G., Megaro G., Paiano M., Suraci S. Antiemetic efficacy of palonosetron in children receiving moderately emetogenic chemotherapy: preliminary results. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 174.
 50. Bymaster F.P., Falcone J.F., Bauzon D., Kennedy J.S., Schenck K., DeLapp N.W., et al. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001; 430 (23): 341–9. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01399-1
 51. Srivastava M., Brito-Dellán N., Davis M.P., Leach M., Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 (6): 578–782. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00143-X
 52. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188–95.
 53. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y. Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Oncologist* 2018; 23 (5): 603–16.
 54. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375 (2): 134–142. DOI: 10.1056/NEJMoA1515725
 55. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3240–61. DOI:10.1200/JCO.2017.74.4789
 56. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J., Kris M.G., Feyer P.C., Somerfield M.R., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189–98.
 57. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5 (1): 32–43. DOI: 10.1038/ncponc1021
 58. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E., et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v119–33. DOI: 10.1093/annonc/mdw270
 59. Hashimoto H., Abe M., Tokuyama O., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 242–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3
 60. Samsel C., Kearney J., Meadows A.L., Abrams A., Hirst J.M., Muriel A.C. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea: Lessons learned from child and adolescent psychiatry. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (10): e27289. DOI:10.1002/pbc.27289
 61. Flank J., Sung L., Dvorak C.C., Spettigue W., Dupuis L.L. The safety of olanzapine in young children: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2014; 37 (10): 791–804. DOI: 10.1007/s40264-014-0219-y
 62. Flank J., Thackray J., Nielson D., August A., Schechter T., Alexander S., et al. Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in: A retrospective, multi-center review. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 496–501.
 63. Radhakrishnan V., Pai V., Rajaraman S., Mehra N., Ganesan T., Dhanushkodi M., et al. Olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced vomiting in children: An open-label, randomized phase 3 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2020; e28532. DOI: 10.1002/pbc.28532.
 64. Flank J., Schechter T., Gibson P., Johnston D.L., Orsey A.D., Portwine C., et al. Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents: a multi-center, feasibility study. *Support Care Cancer* 2018; 26: 549–55. DOI: 10.1007/s00520-017-3864-8
 65. Naik R.D., Vishnubhatla S., Singh V., Pillai A.S., Dhawan D., Bakhshi S. Olanzapine for Prevention of Vomiting in Children and Adolescents Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Investigator-Initiated, Randomized, Open-Label Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (32): 3785–93. doi: 10.1200/JCO.20.00871