

Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема

Л.Л. Рабаева¹, Н.В. Жуков^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Лилия Леонидовна Рабаева lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Введение. Несмотря на значимые успехи в области профилактики, тошнота и рвота (ТИР), вызываемые цитостатической терапией, продолжают представлять существенную клиническую проблему для пациентов онкогематологического профиля, при этом зачастую оставаясь за пределами зоны внимания детских онкологов и гематологов.

Цель исследования – проведение сравнения частоты встречаемости ТИР согласно данным, полученным из первичной медицинской документации (ретроспективная группа), и данным, полученным в процессе оценки ТИР с использованием модифицированного опросника и специализированных шкал (проспективная группа).

Материалы и методы. В ретроспективную группу вошли 52 пациента, получивших 178 циклов высокоэметогенной противоопухолевой терапии со стандартной антиэметической профилактикой с 01.02.2020 по 01.08.2020, в проспективную – 88 больных, получивших 456 циклов аналогичной противоопухолевой терапии со стандартной профилактикой ТИР с 01.10.2020 по 01.07.2021.

Результаты. Несмотря на то, что группы были сопоставимы по основным характеристикам пациентов, режимам химиотерапии и режиму профилактики ТИР, частота полного контроля ТИР между ними значимо отличалась: при анализе первичной документации выяснилось, что полный контроль ТИР в остром, отсроченном и общем периодах наблюдается в 82 %, 86 %, 82 % циклов соответственно, в то время как при оценке ТИР при помощи специализированных опросников отсутствие этих осложнений отмечено лишь в 68 %, 52 %, 43 % циклов соответственно. Таким образом, если ориентироваться на стандартные инструменты фиксации осложнений (дневниковые записи, листы назначений), более чем у 80 % детей, получающих высокоэметогенную цитостатическую терапию, удается достигнуть полного контроля ТИР, и данное осложнение действительно не представляет клинически значимой проблемы. Однако при использовании опросника и специализированных шкал становится очевидным, что половины детей продолжают страдать от ТИР, несмотря на проводимую стандартную профилактику этого осложнения.

Выводы. Проведенный анализ показывает, что частота развития ТИР при проведении рутинной антиэметической профилактики явно недооценена, и отчасти из-за этого ТИР остается за пределами внимания детских онкологов и гематологов. Для адекватной оценки истинной частоты развития ТИР и соответственно определения потребности в улучшении существующих подходов к их профилактике, ключевую роль должны играть специализированные опросники и шкалы, которые в полной мере позволяют «визуализировать» данное осложнение.

Ключевые слова: тошнота и рвота, индуцированные цитостатической терапией, противорвотная терапия, антиэметики, шкалы и опросники для оценки тошноты и рвоты, дети и подростки

Для цитирования: Рабаева Л.Л., Жуков Н.В. Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):46–53.

Информация об авторах

Л.Л. Рабаева: врач-детский онколог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305

Вклад автора

Л.Л. Рабаева: сбор данных, анализ полученных данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Н.В. Жуков: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, научное редактирование статьи, составление резюме

The chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. Hidden problem

L.L. Rabaeva¹, N.V. Zhukov^{1,2}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Despite significant advances in prevention, chemotherapy-induced (cytostatic therapy) nausea and vomiting (CINV) continues present a significant clinical problem for patients oncohematological profile, while often remaining outside areas of attention of pediatric oncologists and hematologists.

The aim of the study – frequency comparison of occurrence CINV according to data obtained from the medical database documentation (retrospective group) and data obtained in the process assessment of CINV using a modified questionnaire and specialized scales (prospective group).

Materials and methods. The retrospective group included 52 patients who received 178 cycles of highly emetogenic anticancer therapy with standard antiemetic prophylaxis from 02/01/2020 to 08/01/2020, in prospective – 88 patients who received 456 cycles of a similar anticancer therapy with standard CINV prophylaxis from 10/01/2020 until 07/01/2021.

Results. Although the groups were comparable in terms of key patient characteristics, chemotherapy regimens, and regimen prevention of CINV, the frequency of complete control of CINV between them is significantly was different: when analyzing the primary documentation, it turned out that the complete control of CINV in the acute, delayed and general periods is observed in 82 %, 86 %, 82 % cycles, while when assessing CINV using specialized questionnaires, the absence of these complications was noted only in 68 %, 52 %, 43 % of cycles. Thus, if we focus on standard tools fixing complications (diary entries, prescription lists), in more than 80 % of children receiving highly emetogenic cytostatic therapy it is possible to achieve complete control of CINV, and this complication does not really pose a clinically significant problem. However, when using a questionnaire and specialized scales, it becomes obvious that that more than half of children continue to suffer from CINV despite the standard prophylaxis of this complication.

Conclusion. In this way, the analysis performed shows that the frequency of development of CINV during routine antiemetic prophylaxis is clearly underestimated, and, in part, due to this CINV and remains outside the attention of pediatric oncologists and hematologists. For an adequate assessment of the true incidence of CINV and, accordingly, determining the need for improvement of existing approaches to their prevention, a key role should be played specialized questionnaires and scales that fully allow “visualize” this complication.

Key words: nausea and vomiting induced by cytostatic therapy, antiemetic therapy, antiemetics, scales and questionnaires for assessments of nausea and vomiting, children and adolescents

For citation: Rabaeva L.L., Zhukov N.V. The chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. Hidden problem. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):46–53.

Information about the authors

L.L. Rabaeva: Pediatric Oncologist Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of Russia, Assistant Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

Authors' contribution

L.L. Rabaeva: data collection, analysis of the data obtained, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

N.V. Zhukov: article design development, review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, writing the text of the article, scientific edition of the article, composing a resume

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.

Введение

Тошнота и рвота (ТИР) – наиболее частые осложнения противоопухолевой терапии. За последние десятилетия в области профилактики и лечения ТИР достигнут большой прогресс, позволивший значимо снизить остроту проблемы, однако и в настоящее время в детской практике она далека от окончательного решения.

Одной из ключевых проблем в разработке и оптимизации профилактики и лечения ТИР у детей долгое время являлось отсутствие возможности проведения крупных исследований с учетом трудности объективной оценки данных осложнений противоопухолевой терапии в педиатрической практике. Так, например, еще десять с небольшим лет назад валидированные методы оценки ТИР у детей отсутствовали, что значимо затрудняло проведение педиатрических исследований противорвотной терапии, в результате чего большинство рекомендаций по профилактике ТИР в педиатрии являлись копией таковых для взрослых [1].

Оценка ТИР у взрослых пациентов является относительно простым событием. Взрослые могут описать интенсивность, продолжительность и частоту ТИР, ориентируясь на свои ощущения [2–4]. Дети же, как показывают исследования [5–7], не могут в полной мере охарактеризовать ТИР. К сожалению, и рутинная оценка ТИР другими лицами, вовлеченными в процесс наблюдения за детьми, получающими противоопухолевое лечение (родители и врачи), согласно имеющимся публикациям [8–11], также показала весомую недооцененность проблемы.

Очевидно, что для возможности стандартизированной оценки ТИР у детей, получающих противоопухолевую терапию, необходимы ориентированные на детский возраст опросники и шкалы, позволяющие адекватно оценивать ТИР. И недавно такие специализированные инструменты были разработаны и валидированы [12, 13], что позволило проводить полноценные исследования в детской практике и разработать педиатрические рекомендации [14–17] уже на основании «детских» исследований.

Цель нашего исследования – проведение сравнения данных, полученных с помощью современного модифицированного опросника и специализированных шкал, с данными, извлеченными из стандартной медицинской документации пациентов, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) для оценки эффективности существующих методов оценки ТИР у детей в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование проведено в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В исследование включены все пациенты, которые находились в отделении с 01.02.2020 по 01.07.2021 и получали высокоэметогенную химиотерапию (ХТ) (вероятность развития рвоты без профилактического использования антиэметиков составляла > 90 %) согласно классификации эметогенности Детской онкологической группы Онтарио (Pediatric Oncology Group of Ontario, POGO) [18] и при этом не имели других потенциальных причин для развития ТИР (новообразование головного мозга, кишечные инфекции, обструкция органов желудочно-кишечного тракта и т. д.), кроме проводимой им противоопухолевой терапии.

Все пациенты получали стандартный режим противорвотной профилактики, одобренный и рутинно применяемый в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, разработанный в соответствии с международными клиническими рекомендациями по профилактике ТИР [14].

Стандартная схема антиэметической профилактики на фоне высокоэметогенной ХТ, используемая в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, включает глюкокортикоид (дексаметазон), антагонист NK1-рецептора и блокатор 5HT₃-рецептора в дни проводимой цитостатической терапии (табл. 1).

В ретроспективной группе анализу подвергнута первичная медицинская документация (дневниковые записи и листы назначений, содержащиеся в историях болезни).

При анализе историй болезни оценивалась эффективность профилактики ТИР по интенсивности и длительности этих осложнений (наличие тошноты и количество эпизодов рвоты, необходимость в назначении терапии спасения в дни ХТ и последующие 4 дня после завершения цитостатического лечения), а также характеристики пациентов (пол, возраст, диагноз) и режимов ХТ (длительность, содержание препаратов из группы платины). Также проведено сравнение дневниковых записей (фиксация ТИР в дневниковых записях лечащими врачами) и листов назначений (введенные дополнительные противорвотные препараты).

В проспективной группе законные представители всех пациентов в возрасте до 14 лет и больные старше 14 лет дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Для оценки ТИР в проспективной группе использовался опросник MASCC (Многонациональная ассоциация поддерживающей терапии при раке) Antiemesis Tool и графические шкалы Baxter Animated Retching Faces (BARF) (оценка ТИР у детей) и Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT) (оценка тошноты у детей). С учетом подросткового возраста пациентов, включенных в исследование, опросник для оценки ТИР, разработанный ассоциацией сопроводительной терапии при онкологических заболеваниях у взрослых, адаптирован нами для возможности оценки ТИР в исследуемой возрастной популяции. Модифицированный опросник оценки ТИР представляет собой шкалу из 10 пунктов для оценки острой и отсроченной ТИР (рис. 1, 2). Помимо опросника параллельно использовались и вышеупомянутые специализированные шкалы оценки детской ТИР (рис. 3, 4).

Графическая шкала оценки ТИР BARF позволяет оценить ее в балльной системе от 0 до 10, где 0 – это отсутствие тошноты и 10 – рвота (см. рис. 3).

Шкала PeNAT предусматривает оценку изолированной тошноты в балльной системе от 1 до 4, где 1 – это отсутствие тошноты и 4 – выраженная тошнота (см. рис. 4).

Таблица 1. Стандартный режим противорвотной профилактики при высокоэметогенной ХТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Table 1. Standard antiemetic prophylaxis regimen for of highly emetogenic chemotherapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

Группа <i>Group</i>	Препарат <i>Drug</i>	Дозы препаратов <i>Drug doses</i>
Антагонист NK1-рецептора <i>NK1-antagonist receptor</i>	Апрепитант <i>Aprepitant</i>	Дети старше 6 месяцев: - 1-й день: 3 мг/кг (максимум – 125 мг) перорально 1 раз в сутки; - 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум – 80 мг) перорально 1 раз в сутки <i>Children over 6 months old:</i> - <i>day 1: 3 mg/kg (maximum – 125 mg) orally once a day;</i> - <i>days 2 and 3: 2 mg/kg (maximum – 80 mg) orally once a day</i>
Глюкокортикоид <i>Glucocorticoid</i>	Дексаметазон <i>Dexamethasone</i>	По схеме 12–10–8–6–4–2 мг (в зависимости от площади поверхности тела) в дни введения цитостатиков <i>According to the scheme 12–10–8–6–4–2 mg (depending on the area body surface) on the days of administration of cytostatics</i>
Антагонист 5-HT ₃ -рецепторов <i>Antagonist 5-HT3 receptors</i>	Ондансетрон <i>Ondansetron</i>	5 мг/м ² (0,15 мг/кг; максимум – 8 мг) внутривенно/перорально перед терапией однократно, а затем каждые 12 ч в дни введения цитостатиков <i>5 mg/m² (0.15 mg/kg; maximum – 8 mg) intravenously/orally before therapy once, and then every 12 hours on the days of the introduction of cytostatics</i>

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

Вчера Вам ввели химиотерапию. Пожалуйста, оцените как прошел день (24 часа) после начала введения.

1. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии Да Нет было ли у Вас рвота?

2. Если у Вас была рвота, сколько раз Вас рвало за это время (сколько эпизодов рвоты у Вас было)? Укажите число в прямоугольнике.

3. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии Да Нет была ли у Вас тошнота?

4. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует выраженности тошноты в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

5. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

Рис. 1. Оценка острой ТИР

Fig. 1. Assessment of acute nausea and

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

Вы закончили получать этот цикл химиотерапии и заполнили последний дневник спустя 24 часа после последнего введения химиопрепаратов. Пожалуйста, заполните эту секцию спустя 4 дня после этого момента, оцените, что произошло за эти 4 дня:

6. Была ли у Вас рвота 24 часа спустя или более после полного окончания Да Нет химиотерапии?

7. Если у Вас была рвота спустя 24 часа или более после химиотерапии, сколько эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число в прямоугольнике).

8. Была ли у Вас тошнота 24 часа спустя или более после окончания Да Нет химиотерапии?

9. Если у Вас была тошнота, пожалуйста, обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению

1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

10. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии

Рис. 2. Оценка отсроченной ТИР

Fig. 2. Assessment of delayed nausea and vomiting

Как вы оцениваете выраженность ТИР за прошедший день (выберите и обведите наиболее подходящую Вашим ощущениям картинку)?

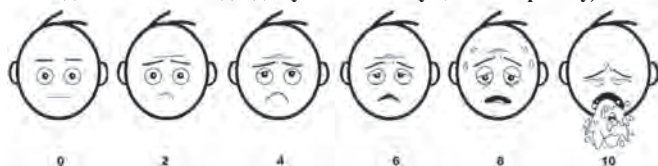


Рис. 3. Шкала оценки ТИР BARF

Fig. 3. BARF Nausea and Vomiting Scale

Как Вы оцениваете выраженность ТОШНОТЫ за прошедший день (выберите и обведите наиболее подходящую Вашим ощущениям картинку)?

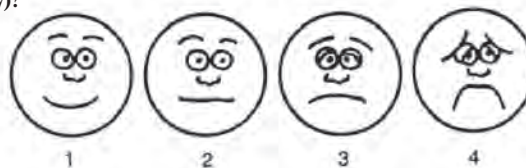


Рис. 4. Шкала оценки тошноты PeNAT

Fig. 4. PeNAT Nausea Rating Scale

Острая ТИР в проспективной группе оценивалась ежедневно во все дни проведения ХТ (от начала введения цитостатиков до +24 ч с момента окончания ХТ), отсроченная ТИР (+25–120 ч) оценивалась однократно за весь период на 5-й день от окончания ХТ.

При несовпадении выраженности ТИР между различными используемыми шкалами для оценки выбирался наихудший из показателей.

Основные понятия:

1. Острая рвота – рвота, которая развивается в интервале между началом введения ХТ и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

2. Отсроченная рвота – рвота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

3. Общая рвота – рвота, возникающая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

4. Острая тошнота – тошнота, которая развивается в интервале между началом введения ХТ и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

5. Отсроченная тошнота – тошнота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

6. Общая тошнота – тошнота, возникшая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

7. Полный контроль рвоты (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования препаратов спасения (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) за оцениваемый период.

8. Полный контроль ТИР (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования препаратов спасения (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) и отсутствие тошноты (1 балл по шкале PeNAT) за оцениваемый период.

9. Лекарственные средства (терапия) спасения – дополнительные (помимо предусмотренных режимом профилактики ТИР) противорвотные медикаменты и/или дополнительные дозы противорвотных препаратов, используемые для контроля ТИР, возникших несмотря на используемую профилактику.

Сбор данных и статистический анализ

Полученные данные обеих групп заносились в специально разработанную базу в программе Excel.

Статистический анализ проведен при помощи программы IBM SPSS 21 (IBM, США). Построены описательные статистики, вычислены доверительные интервалы, различия между группами оценены методом хи-квадрат.

Результаты

В ретроспективную группу включены 52 пациента, получавшие лечение с 01.02.2020 по 01.08.2020, в проспективную – 88 больных, лечение которым проводилось с 01.10.2020 по 01.07.2021 (табл. 2).

За период исследования больным в ретроспективной группе проведено 178 циклов ХТ (медиана числа циклов – 3), в проспективной группе – 456 циклов (медиана числа циклов – 3).

Пациенты в анализируемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и диагнозу (см. табл. 2).

В обеих группах большинство больных страдали солидными опухолями (72,2 % vs 81,8 %), среди которых наиболее часто встречалась саркома Юинга (16,7 % vs 25 %), остеосаркома (25,9 % vs 21,6 %), другие виды сарком/мезенхимальные опухоли (16,7 % vs 22,7 %), назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома (7,4 % vs 5,7 %) и герминогенно-клеточные опухоли (5,5 % vs 6,8 %). Доля детей с гемобластозами в ретроспективной (27,8 %) группе в числовом выражении оказалась несколько выше, чем в проспективной (18,2 %), однако различие не достигло статистической значимости (см. табл. 2).

Таблица 2. Характеристика исследуемых пациентов

Table 2. Characteristics of the studied patients

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 54) Retrospective group (n = 54)	Проспективная группа (n = 88) Prospective group (n = 88)
Пол (м/ж) Gender (m/f)	28/26	47/41
Возраст*, годы Age*, years	14,7 (10,1–17,9)	14,2 (9,1–17,8)
Солідные опухоли Solid tumors	39 (72,2 %)	72 (81,8 %)
саркома Юинга Ewing's sarcoma	9 (16,7 %)	22 (25 %)
остеосаркома osteosarcoma	14 (25,9 %)	19 (21,6 %)
другие саркомы/мезенхимальные опухоли other sarcomas/mesenchymal tumors	9 (16,7 %)	20 (22,7 %)
назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома nasopharyngeal/lymphoepithelioma-like carcinoma	4 (7,4 %)	5 (5,7 %)
герминогенно-клеточные опухоли germ cell tumors	3 (5,5 %)	6 (6,8 %)
Гемобластозы Hemoblastoses	15 (27,8 %)	16 (18,2 %)

Примечание. * – возраст на момент начала первого оцениваемого цикла ХТ.

Note. * – age at start of first cycle of chemotherapy being evaluated.

Однодневные циклы ХТ в обеих исследуемых группах значительно уступали многодневным, лидирующими из которых стали 5-дневные и 3-дневные. Доля пациентов, получавших платиносодержащие режимы ХТ, оказалась несколько выше в ретроспективной группе (26,9 % vs 20,4 %), однако различия между группами не были статистически значимы (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика режимов ХТ

Table 3. Characteristics of chemotherapy regimens

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 178) Retrospective group (n = 178)	Проспективная группа (n = 456) Prospective group (n = 456)
Однодневные One day	58 (32,6 %)	101 (22,2 %)
Многодневные Multi-day	120 (67,4 %)	355 (77,8 %)
2-дневные two-day	21 (11,8 %)	103 (22,6 %)
3-дневные three-day	38 (21,3 %)	95 (20,8 %)
4-дневные four-day	11 (6,2 %)	–
5-дневные five-day	39 (21,9 %)	157 (34,4 %)
7-дневные seven-day	11 (6,2 %)	–
Платиносодержащие режимы Platinum modes	48 (26,9 %)	93 (20,4 %)
цисплатинсодержащие cisplatin-containing	31 (17,4 %)	72 (15,8 %)
высокие дозы цисплатина (≥ 100 мг/м ²) high dose cisplatin (≥ 100 mg/m ²)	28 (15,7 %)	63 (13,8 %)
высокие дозы карбоплатина (AUC ≥ 8) high dose carboplatin (AUC ≥ 8)	5 (2,8 %)	7 (1,5 %)

Однако, несмотря на сопоставимость анализируемых групп по основным демографическим показателям, режимам ХТ и одинаковую антиэметическую профилактику, доля больных, у которых было зафиксировано развитие ТИР, значительно отличалась. Так, согласно записям в историях болезни, служивших источником анализируемой информации в ретроспективной группе, ТИР отсутствовали у подавляющего большинства больных – полного контроля в остром, отсроченном и общем периодах удалось добиться в 82 %, 86 %, 82 % циклов ХТ соответственно. Напротив, в проспективной группе, где развитие ТИР оценивалось при помощи опросника и шкал, ТИР отмечались у большинства больных, а полного контроля ТИР удалось добиться лишь в 68 %, 52 %, 43 % циклов соответственно в тех же оцениваемых периодах. За исключением контроля острой рвоты все различия между группами оказались высоко статистически значимыми – $p < 0,001$ (табл. 4, рис. 5, 6).

При этом интересно отметить, что показатели, косвенно свидетельствующие о факте развития ТИР, которые в силу особенностей законодательного регулирования должны были вноситься в историю болезни вне зависимости от субъективного отношения врача к проблеме ТИР, – необходимость использования

Таблица 4. Контроль ТИР в проспективной и ретроспективной группах

Table 4. Control of CINV in the prospective and retrospective groups

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 178) Retrospective group (n = 178)	Проспективная группа (n = 456) Prospective group (n = 456)	p
Контроль острой тошноты Control of acute nausea	146 (82 %)	310 (68 %)	< 0,001
Контроль отсроченной тошноты Control of delayed nausea	153 (86 %)	237 (52 %)	< 0,001
Контроль общей тошноты Control of general nausea	146 (82 %)	198 (43 %)	< 0,001
Контроль острой рвоты Control of acute vomiting	149 (84 %)	356 (78 %)	0,113
Контроль отсроченной рвоты Control of delayed vomiting	155 (87 %)	306 (67 %)	< 0,001
Контроль общей рвоты Control of general vomiting	146 (82 %)	254 (56 %)	< 0,001

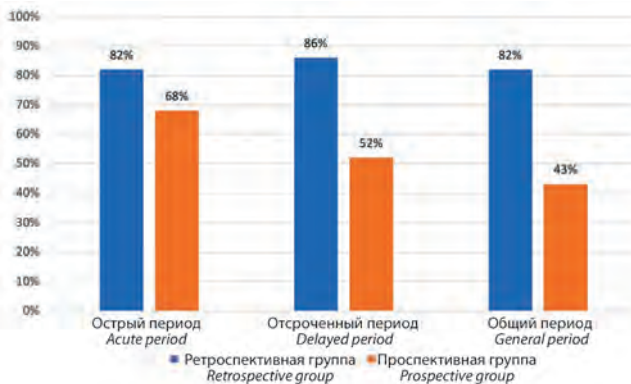

Рис. 5. Контроль тошноты в проспективной и ретроспективной группах

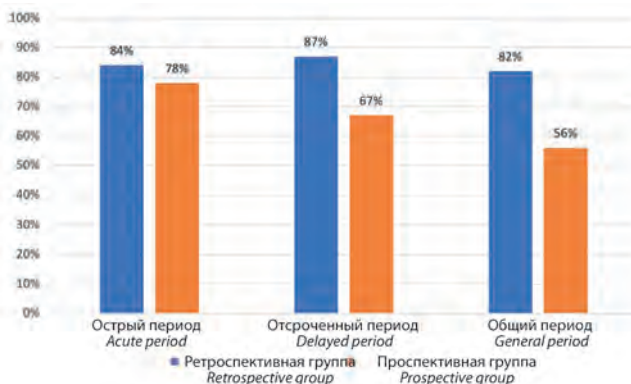
Fig. 5. Control of nausea in prospective and retrospective groups

Рис. 6. Контроль рвоты в проспективной и ретроспективной группах

Fig. 6. Control of vomiting in prospective and retrospective groups

дополнительных противорвотных препаратов (терапия спасения), были сопоставимы между группами (табл. 5).

Не может ни привлечь внимание сопоставление дневниковых записей, отражающих частоту фиксации факта развития ТИР у пациентов лечащими врачами,

Таблица 5. Профилактика отсроченной рвоты и терапия спасения в ретроспективной и проспективной группах

Table 5. Prevention of delayed emesis and salvage therapy in retrospective and prospective groups

Показатели Indicators	Ретроспективная группа (n = 178) Retrospective group (n = 178)	Проспективная группа (n = 456) Prospective group (n = 456)	p
Потребность в терапии спасения в остром периоде The need for therapy rescue in acute period	69 (39 %)	141 (31 %)	0,852
Потребность в терапии спасения в отсроченном периоде The need for therapy rescue in delayed period	85 (48 %)	206 (45 %)	0,417

с листами назначений, отражающих потребность в дополнительной противорвотной терапии, а значит, свидетельствующих не просто о факте наличия ТИР, а о факте присутствия выраженного осложнения, требующего дополнительной медикаментозной терапии, в ретроспективной группе (табл. 6). Так, при формальном наличии ТИР в остром периоде лишь в 18 % циклов назначение дополнительных лекарственных противорвотных средств требовалось в 39 % циклов. Аналогично в отсроченном периоде необходимость в назначении препаратов спасения отмечена в 48 % случаев, но при этом отсроченная ТИР, согласно дневниковым записям, выявлена лишь после 14 % циклов ХТ. При этом в проспективной группе доля циклов, в которых потребовалось назначение дополнительных антиэметических препаратов, была практически сопоставима с долей циклов, в которых отмечалось развитие ТИР в остром и отсроченном периодах (табл. 7).

Таблица 6. Сопоставление дневниковых записей и листов назначений в ретроспективной группе

Table 6. Comparison of diary entries and appointment sheets in a retrospective group

Периоды оценки Assessment periods	Общая ТИР General CINV	Потребность в терапии спасения The need for therapy salvation	p
Острый Acute	30 (18 %)	69 (39 %)	< 0,001
Отсроченный Delayed	25 (14 %)	85 (48 %)	< 0,001

Таблица 7. Сопоставление данных опросника и листов назначений в проспективной группе

Table 7. Comparison of questionnaire data and prescription sheets in the prospective group

Периоды оценки Assessment periods	Общая ТИР General CINV	Потребность в терапии спасения The need for therapy salvation	p
Острый Acute	145 (32 %)	141 (31 %)	0,139
Отсроченный Delayed	218 (48 %)	206 (45 %)	0,418

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало неадекватную оценку ТИР, ассоциированных с цитостатической терапией, лечащими врачами, не использующими специализированные методы оценки этих осложнений.

Учитывая, что в двух сравниваемых группах дети не имели отличий по демографическим показателям, имели схожие нозологические формы заболевания, получали схожие режимы ХТ и идентичную схему противорвотной профилактики, а группы различались лишь методом фиксации факта развития ТИР, очевидно, что различия (и весьма значимые различия) в частоте развития ТИР не являются истинными, а обусловлены недооценкой частоты развития этих осложнений в ретроспективной группе. Таким образом, при ориентировке на дневниковые записи создается впечатление, что проблема ТИР у детей, получающих высокоэметогенную ХТ, практически решена и более 80 % не испытывают этих осложнений на фоне стандартной противорвотной профилактики. Однако при применении специализированных методов фиксации ТИР (опросники, шкалы) очевидным становится, что проблема далека от решения, так как используемые режимы не позволяют избежать развития ТИР более чем у половины наших пациентов, получающих высокоэметогенную терапию.

С нашей точки зрения, валидность полученных результатов подтверждается как минимум двумя фактами. Во-первых, результаты, полученные в проспективной группе, совпадают с данными международных исследований, оценивающих эффективность режимов противорвотной профилактики, стандартно рекомендуемых для использования у детей при высокоэметогенной ХТ [19–21]. Так, например, в исследовании индийских авторов, которое послужило поводом для регистрации апрепитанта в качестве 3-го компонента профилактики ТИР у детей, частота полного контроля ТИР составила 48 % [19], в другом исследовании, проведенном в европейских и американских центрах, она была даже ниже – 40 % [20].

Во-вторых, частота развития ТИР в проспективной группе практически полностью совпала с потребностью в назначении терапии спасения, в то время как в ретроспективной группе частота назначения терапии спасения значимо превосходила частоту фиксации

факта наличия ТИР, формально являющихся поводом для ее назначения. Так, в ретроспективной группе в остром периоде дополнительные антиэметические препараты назначались в 2 раза чаще, чем это требовалось согласно дневниковым записям лечащих врачей, в отсроченном же периоде данное соотношение отличалось и вовсе практически в 4 раза.

Таким образом, для возможности адекватной оценки ТИР в детской популяции несомненную роль играют специализированные шкалы. Стандартизированные шкалы BARF и PeNAT показали свою эффективность как в ряде крупных педиатрических исследований [22–26], так и в нашем исследовании. Однако помимо вышеописанных шкал нельзя не отметить и практическую значимость модифицированного опросника. Опросник MASCC Antiemesis Tool уже давно зарекомендовал себя в качестве стандарта оценки ТИР, ассоциированных с ХТ, у взрослых пациентов [27, 28]. Данный опросник, как уже было сказано выше, мы модифицировали с учетом подросткового возраста нашей исследуемой популяции. Комбинированное применение специализированных шкал и модифицированного опросника показало свою несомненную эффективность в нашем проспективном исследовании при оценке ТИР.

Однако, как нам кажется, речь идет не просто о более точной фиксации факта развития ТИР и констатации недооценки риска развития этих осложнений в рутинной клинической практике. Полученные данные свидетельствуют о наличии противоречия между отношением к ТИР как к уже решенной проблеме и реальной картиной в данной области. А значит, свидетельствуют об острой необходимости разработки и внедрения новых, более эффективных подходов к профилактике ТИР у детей и подростков, получающих высокоэметогенную ХТ.

Заключение

Специализированные опросники и шкалы, ориентированные под детский возраст, позволяют выявить реальный риск развития ТИР у детей, получающих высокоэметогенную ХТ, в то время как методы оценки, используемые в рутинной клинической практике, не позволяют адекватно понять существующую проблему, тем самым преуменьшая потребность в новых методах профилактики ТИР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жуков Н.В., Казакова Л.Л., Новичкова Г.А. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(4):205–23. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223. [Zhukov N.V., Kazakova L.L., Novichkova G.A. The prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving cancer treatment: the current status and possibilities for improvement. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):205–23. (In Russ.)].
2. Coates A., Abraham S., Kaye S.B., Sowerbutts T., Frewin C., Fox R.M., Tattersall M.H. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19(2):203–8. doi: 10.1016/0277-5379(83)90418-2.
3. Griffin A.M., Butow P.N., Coates A.S., Childs A.M., Ellis P.M., Dunn S.M., Tattersall M.H. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol*. 1996;7(2):189–95. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010548.

4. de Boer-Dennert M., de Wit R., Schmitz P.I., Djontono J., Beurden V., Stoter G., Verweij J. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists. *Br J Cancer*. 1997;76(8):1055–61. doi: 10.1038/bjc.1997.507.
5. Köseoglu V., Kürekçi A.E., Sarici U., Atay A.A., Ozcan O. Comparison of the efficacy and side-effects of ondansetron and metoclopramide-diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study. *Eur J Pediatr*. 1998;157(10):806–10. doi: 10.1007/s004310050940.
6. Dick G.S., Meller S.T., Pinkerton C.R. Randomised comparison of ondansetron and metoclopramide plus dexamethasone for chemotherapy induced emesis. *Arch Dis Child*. 1995;73(3):243–5. doi: 10.1136/adc.73.3.243.
7. Alvarez O., Freeman A., Bedros A., Call S.K., Volsch J., Kalbermatter O., Halverson J., Convy L., Cook L., Mick K. 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.
8. Zeltzer L.K., LeBaron S., Zeltzer P.M. A prospective assessment of chemotherapy-related nausea and vomiting in children with cancer. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1984;6(1):5–16. PMID: 6711763.
9. Zeltzer L., LeBaron S., Zeltzer P.M. The effectiveness of behavioral intervention for reduction of nausea and vomiting in children and adolescents receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1984;2(6):683–90. doi: 10.1200/JCO.1984.2.6.683.
10. Phipps S., Dunavant M., Jayawardene D., Srivastava D.K. Assessment of health-related quality of life in acute in-patient settings: use of the BASES instrument in children undergoing bone marrow transplantation. *Int J Cancer Suppl*. 1999;12:18–24. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(1999)83:12+<18::aid-ijc5>3.0.co;2-1.
11. Freyer D.R., Lin L., Mack J.W., Maurer S.H., McFatrigh M., Baker J.N., Jacobs S.S., Lucas N., Withycombe J.S., Tomlinson D., Villabroza K.R., Waldron M.K., Hinds P.S., Reeve B.B. Lack of Concordance in Symptomatic Adverse Event Reporting by Children, Clinicians, and Caregivers: Implications for Cancer Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1623–34. doi: 10.1200/JCO.21.02669.
12. Baxter A.L., Watcha M.F., Baxter W.V., Leong T., Wyatt M.M. Development and validation of a pictorial nausea rating scale for children. *Pediatrics*. 2011;127(6):e1542–9. doi: 10.1542/peds.2010-1410.
13. Dupuis L.L., Taddio A., Kerr E.N., Kelly A., MacKeigan L. Development and validation of the pediatric nausea assessment tool for use in children receiving antineoplastic agents. *Pharmacotherapy*. 2006;26(9):1221–31. doi: 10.1592/phco.26.9.1221.
14. Paw Cho Sing E., Robinson P.D., Flank J., Holdsworth M., Thackray J., Freedman J., Gibson P., Orsey A.D., Patel P., Phillips R., Portwine C., Raybin J.L., Cabral S., Sung L., Dupuis L.L. 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.
15. Patel P., Robinson P.D., Thackray J., Flank J., Holdsworth M.T., Gibson P., Orsey A., Portwine C., Freedman J., Madden J.R., Phillips R., Sung L., Dupuis L.L. 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.
16. Dupuis L.L., Robinson P.D., Boodhan S., Holdsworth M., Portwine C., Gibson P., Phillips R., Maan C., Stefin N., Sung L.; Pediatric Oncology Group of Ontario. 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.
17. Flank J., Robinson P.D., Holdsworth M., Phillips R., Portwine C., Gibson P., Maan C., Stefin N., Sung L., Dupuis L.L. 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.
18. POGO Emetogenicity Classification Guideline Final-rev-250111.2019 Aug 11. Available from: https://www.pogo.ca/_media/File/guidelines/POGO%20Emetogenicity%20Classification%20Guideline%20Final-rev-%20250111.pdf.
19. Bakhshi S., Batra A., Biswas B., Dhawan 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.
20. 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 randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):385–94. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70061-6.
21. Dupuis L.L., Nathan P.C. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs*. 2010;12(1):51–61. doi: 10.2165/11316190-000000000-00000.
22. Carroll C., Clinton F., Smith A., Fox A., Capra M., Pears J., Owens C. Revised antiemetics guidelines and the impact on nutritional status during induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27386. doi: 10.1002/pbc.27386.
23. Flank J., Nadeem K., Moledina S., Khanna M., Schindera C., Punnett A., Dupuis L.L. Nausea and vomiting in children and adolescents receiving intrathecal methotrexate: A prospective, observational study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(10). doi: 10.1002/pbc.26603.
24. Flank J., Schechter T., Gibson P., Johnston D.L., Orsey A.D., Portwine C., Sung L., Dupuis L.L. Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents: a multi-center, feasibility study. *Support Care Cancer*. 2018;26(2):549–55. doi: 10.1007/s00520-017-3864-8.
25. Flank J., Sparavalo J., Vol H., Hagen L., Stuhler R., Chong D., Courtney S., Doyle J.J., Gassas A., Schechter T., Dupuis L.L. The burden of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children receiving hematopoietic stem cell transplantation conditioning: a prospective study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(9):1294–9. doi: 10.1038/bmt.2017.112.
26. Kovacevic A., Sivananthan A., Patel R., Patel P., Vennettilli A., Paw Cho Sing E., Zupanec S., Alexander S., Sung L., Dupuis L.L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting from oral chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: feasibility study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;bmjpcare-2019-002022. doi: 10.1136/bmjpcare-2019-002022.
27. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T., Clements C., Eaby B., Velders L., Rittenberg C., Gralla R.J. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(2):148–59. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.10.018.
28. Warr J.K., Chambers C.R., Cusano F.L., Cuthbert C.A., Mah M.S. Feasibility of using the Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool for assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting at the Tom Baker Cancer Centre. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(5):348–57. doi: 10.1177/1078155214540317.

Статья поступила в редакцию: 25.05.2022. Принята в печать: 30.05.2022.

Article was received by the editorial staff: 25.05.2022. Accepted for publication: 30.05.2022.