

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

**Е.А. Каразей, А.Г. Захаренко, А.А. Королева**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ:  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ  
ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2021

УДК 615.243.6(075.9)

ББК 52.81я73

К 21

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере  
дополнительного образования взрослых по профилю образования  
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

**Авторы:**

*Каразей, Е.А.*, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

*Захаренко А.Г.*, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

*Королева А.А.*, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

**Рецензенты:**

*Хапалюк А.В.*, заведующий кафедрой клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук

*Кафедра* общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный Ордена Дружбы народов медицинский университет»

**Каразей, Е.А.**

К 21

Клиническая фармакология и фармакотерапия: лекарственные средства, применяемые для подавления тошноты и рвоты : учеб.-метод. пособие / Е.А. Каразей, А.Г. Захаренко, А.А. Королева. – Минск : БелМАПО, 2021 – 39 с.

ISBN 978-985-584-592-9

Учебно-методическое пособие освещает патофизиологические механизмы тошноты и рвоты, клиническую фармакологию лекарственных средств, применяемых для подавления тошноты и рвоты, что позволит врачам-специалистам грамотно подходить к выбору противорвотной терапии для достижения наилучших результатов и создания пациентам комфортных условий для выздоровления.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Клиническая фармакология»; повышения квалификации врачей всех специальностей.

УДК 615.243.6(075.9)

ББК 52.81я73

**ISBN 978-985-584-592-9**

© Каразей Е.А., Захаренко А.Г.,  
Королева А.А., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень сокращений	4
Введение	5
1. Терминология	6
2. Патофизиология тошноты и рвоты	6
3. Основные причины рвоты	8
4. Лекарственные средства, применяемые для подавления тошноты и рвоты	10
5. Антагонисты серотонина	12
6. Селективные антагонисты рецепторов нейрокина-1 субстанции Р	17
7. Блокаторы дофаминовых рецепторов (бутирофеноны и фенотиазины)	18
8. Блокаторы дофаминовых рецепторов (прокинетики)	23
9. Блокаторы гистаминовых H <sub>1</sub> -рецепторов	27
10. М-холиноблокаторы	29
11. Выбор препаратов, применяемых для подавления тошноты и рвоты, в различных клинических ситуациях	31
Список литературы	34

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АТХ – анатомо-терапевтическо-химическая классификация ЛС  
ГЭБ – гемато-энцефалический барьер  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗНС – злокачественный нейрорепитивный синдром  
ЛС – лекарственное средство  
МНО – международное нормализованное отношение  
ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота  
РЦ – рвотный центр  
СИОЗНС – ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина  
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
T<sub>1/2</sub> – период полувыведения  
ХТЗ – хеморецепторная триггерная зона  
ХТ – химиотерапия  
ЦНС – центральная нервная система  
C<sub>max</sub> – максимальная (или пиковая) концентрация препарата  
НК-1 – нейрокинин 1  
2-РАА – 2-пиридилуксусная кислота

## ВВЕДЕНИЕ

Тошнота и рвота – неприятные субъективные ощущения, которые вызываются разнообразными причинами и знакомы практически каждому человеку. С этой проблемой встречаются врачи всех клинических специальностей, как в условиях стационара, так и на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

Тошнота и рвота являются частыми осложнениями многих заболеваний, медицинских манипуляций и методов лечения. Наиболее распространенные причины рвоты и тошноты у взрослых: кишечные инфекции, пищевые отравления, укачивание в транспорте; у детей – кишечные инфекции, пищевые отравления, переедание, а также сильный кашель и любые заболевания, сопровождающиеся высокой лихорадкой. Тошнота беспокоит 50–80 % беременных женщин, примерно половина из них испытывает рвоту [1, 2].

Ежегодно, тошнота и рвота становятся причиной снижения качества жизни миллионов пациентов: в США тошнота беременных приводит к потере 8,5 миллиона рабочих дней в год, а тошнота и рвота у пациентов в послеоперационном периоде обуславливают возрастание затрат на госпитализацию на 415\$ на одного пациента [3].

В основе чувства тошноты и акта рвоты лежат сложные физиологические и биологические механизмы. Рвота является заключительной стадией физиологического акта с вовлечением соматической и вегетативной нервных систем, глотки, желудочно-кишечного тракта и скелетной мускулатуры грудной клетки и брюшной полости. В реализации рвотного рефлекса участвуют определенные нейромедиаторы: дофамин (D<sub>2</sub>-рецепторы), гистамин (H<sub>1</sub>-рецепторы), ацетилхолин (мускариночувствительные структуры), эндогенные опиаты, серотонин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота, субстанция P. Влияние на разные звенья регуляции акта рвоты лежит в основе механизма действия современных ЛС, используемых для купирования тошноты и рвоты.

Знание патофизиологических механизмов тошноты и рвоты, клинической фармакологии ЛС, применяемых для подавления тошноты и рвоты, позволит грамотно подходить к выбору противорвотной терапии для достижения наилучших результатов и создания пациентам комфортных условий для выздоровления.

## ТЕРМИНОЛОГИЯ

Согласно МКБ-10, тошнота и рвота классифицируются как: R11 тошнота и рвота. Область медицины, изучающая тошноту и рвоту, называется **эметология**.

**Тошнота** – тягостное ощущение в подложечной области и глотке с непроизвольным побуждением к рвоте, нередко предшествует рвоте. Тошнота может сопровождаться **анорексией** – нежеланием или отказом от приема пищи. Анорексию следует дифференцировать с **ситофобией** – боязнью приема пищи из-за возникающих при этом болей (при язве желудка, ишемии кишечника и др.).

**Рвота** – рефлекторное извержение содержимого желудка через рот [4]. Рвоту необходимо отличать от **регургитации**. Определение симптома регургитации, как ощущения попадания содержимого желудка вследствие рефлюкса в ротовую полость или нижнюю часть глотки, было принято международной консенсусной группой в Монреале в 2006 году. Чаще всего данный симптом наблюдается при гастроэзофагеальном рефлюксе.

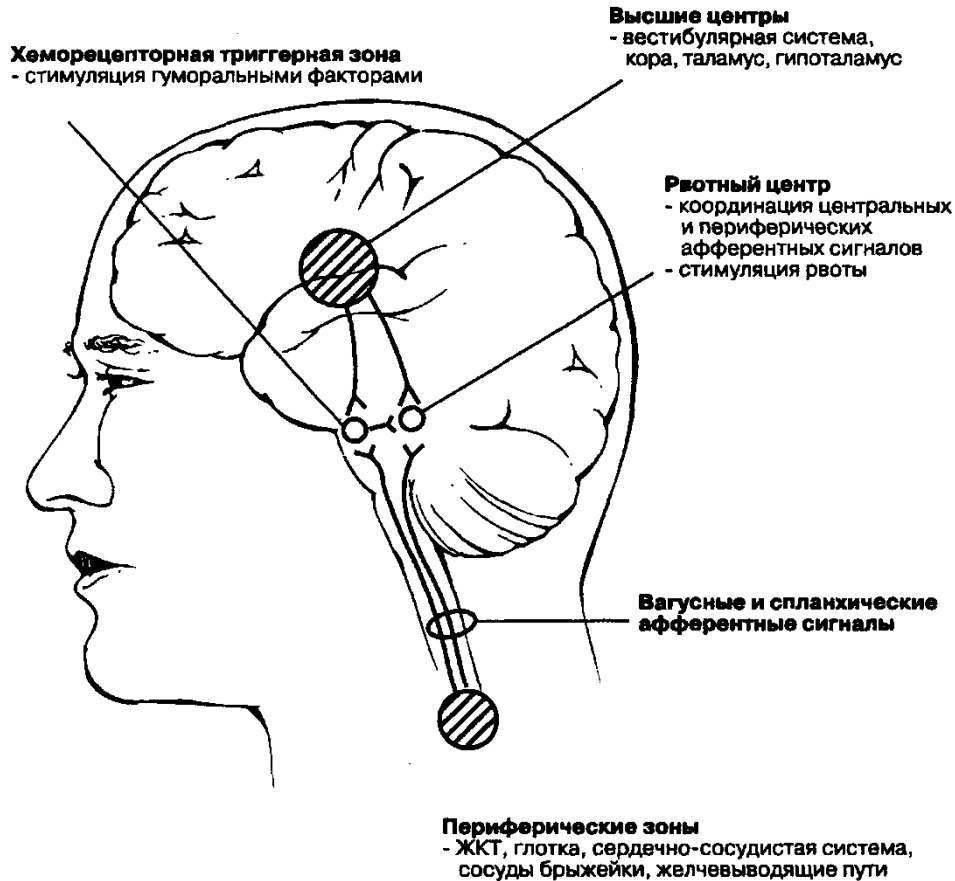
## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Рвота – сложнорефлекторная реакция, в которую вовлечены соматическая и вегетативная нервная системы (рис 1). Нейрональный механизм развития тошноты плохо изучен. Предполагают, что разница в механизмах возникновения тошноты и рвоты заключается в степени активации РЦ, поэтому в одних случаях возникает тошнота, а в других – рвота. По другой теории, тошнота и рвота могут стимулироваться из разных зон нервной афферентации [5].

За возникновение рвоты ответственны две области, расположенные в головном мозге: РЦ находится в дорсальном отделе латеральной ретикулярной формации продолговатого мозга, воспринимает только афферентацию от периферических нейронов, не отвечает на гуморальные влияния. Возбуждается импульсами от коры головного мозга (неприятный вид, запах), при раздражении рецепторов вестибулярного аппарата (синдромах укачивания – кинетозах), рецепторов глотки, желудка, сердца, брюшины, сосудов брыжейки и желчевыводящих путей. Основной афферентный путь рефлекторной дуги – чувствительные волокна блуждающего нерва. Эфферентным путем являются диафрагмальный и блуждающий нервы.

Возбуждение РЦ также происходит при стимуляции рецепторов ХТЗ, которая расположена в дне IV желудочка мозга и не защищена гематоэнцефалическим барьером. Активизация ХТЗ происходит при

гуморальном воздействии через кровь и спинномозговую жидкость, при этом ХТЗ не отвечает на электрическую стимуляцию. Возбуждение ХТЗ не способно вызвать рвотный рефлекс самостоятельно, а только посредством стимуляции рвотного центра.



**Рис.1.** Взаимодействие рвотного центра с центральными и периферическими источниками афферентных сигналов [5]

Рвота возникает при сокращении брюшных мышц и диафрагмы на фоне расслабления нижнего сфинктера пищевода, мышц желудка и сокращения пилорического сфинктера. При акте рвоты диафрагма и наружные косые мышцы живота сокращаются, при этом создается положительное давление в брюшной и грудной полостях. Одновременно происходит расслабление верхнего пищеводного сфинктера, расширение брюшного отдела пищевода и сокращение привратника, что способствует быстрому выходу пищи через рот. При акте рвоты человек принимает характерную позу.

Тошнота и рвота сопровождаются следующими физиологическими реакциями:

- гиперсаливация – возникает в результате близкого расположения ядер языкоглоточного и лицевого нервов (иннервируют слюнные железы) к РЦ;
- тахикардия;

- подавление секреции желудочного сока;
- возможна стимуляция акта дефекации, вероятно, из-за близкого расположения ХТЗ к структурам мозга, контролирующим дефекацию.

При тошноте и рвоте наблюдается изменение моторики желудочно-кишечного тракта: тонус дна желудка и общая перистальтическая активность снижаются, а тонус двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки, наоборот, повышается, что приводит к рефлюксу дуоденального содержимого в желудок. Кроме нарушения тонуса тонкой кишки, при рвоте наблюдается и ее антиперистальтика (ретроградная перистальтика), которая клинически проявляется частым присутствием содержимого кишечника в рвотных массах.

В реализации рвотного рефлекса участвуют определенные нейромедиаторы: серотонин, дофамин (D<sub>2</sub>-рецепторы), гистамин (H<sub>1</sub>-рецепторы), ацетилхолин (мускариночувствительные структуры), эндогенные опиаты, γ-аминомасляная кислота, субстанция Р. Влияние на эти медиаторы и их рецепторы лежит в основе механизма действия некоторых современных ЛС, используемых для купирования тошноты и рвоты [2, 5, 6].

## **ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ РВОТЫ**

В зависимости от механизмов возникновения выделяют рвоту центрального происхождения, гематогенно-токсическую и висцеральную [3].

*Рвота центрального происхождения:*

- возникает без предшествующей тошноты,
- не связана с приемом пищи,
- сочетается с головной болью, а не с болями в животе,
- бывает скудной и не приносит значительного облегчения,
- может иметь рефлекторный механизм (привычная условнорефлекторная рвота) и возникать при неприятных впечатлениях, ощущении неприятных запахов.

Причинами развития рвоты центрального происхождения могут быть: механическое раздражение РЦ (сотрясение мозга, кровоизлияние, воспаление мозговых оболочек, повышение внутричерепного давления), ишемия. К рвоте центрального происхождения относят и случаи ее возникновения под влиянием патологических импульсов, поступающих из органа слуха и равновесия (при поражении лабиринта внутреннего уха, синдромах укачивания).

Синдромы укачивания или кинетозы – это патологическая реакция организма на непривычное движение. Самыми известными разновидностями кинетозов являются морская, автомобильная, вагонная, воздушная болезни,



менее известными – верховая езда, космическая, а также болезнь лифта, качелей, аттракционов и т.п. При изменении положения тела во время качки у человека происходит раздражение вестибулярного органа, зрительного анализатора и рецепторов внутренних органов, а дисбаланс, возникающий между информацией, получаемой от вестибулярного аппарата и органов зрения, приводит к возникновению симптомов укачивания.

Привычная условнорефлекторная рвота, имеет корковое происхождение и чаще отмечается у женщин и детей. В данной ситуации отсутствуют анатомические изменения органов пищеварения или нервной системы, а сигналы поступают из высших нервных центров в ответ на неприятный запах, вкус, зрительные и словесные образы, эмоциональные переживания, стрессовые ситуации.

*Гематогенно-токсическая рвота* отмечается при различных интоксикациях и метаболических расстройствах и характеризуется:

- предшествующей выраженной тошнотой,
- повторностью рвотных актов (иногда неукротимая), жидкие и вначале обильные рвотные массы, которые при повторной рвоте часто состоят из небольших порций жидкости, окрашенной желчью;
- сочетание рвоты с другими признаками интоксикации (обезвоживанием, иногда лихорадкой, нарушением сознания).

Гематогенно-токсическая рвота наблюдается при заболеваниях, характеризующихся образованием токсических продуктов нарушенного метаболизма, например при декомпенсированном сахарном диабете, печеночной недостаточности, тиреотоксикозе, надпочечниковой недостаточности и др. Может вызываться циркулирующими в крови экзогенными ядами при отравлениях (угарный газ, хлор, алкоголь и др.), лекарственных интоксикациях (препараты наперстянки, рентгеноконтрастные средства, цитостатики, сульфаниламиды, препараты железа, некоторые наркотики, апоморфин и др.). Сюда же относят рвоту при различных инфекционных болезнях, связанную с действием токсинов возбудителей (бактерий, вирусов), различных токсических метаболитов, тошноту и рвоту беременных.

Тошнота отмечается у 50-90 % беременных и вызывает жалобы и беспокойство у 25-50 % беременных [1,2]. Рвота беременных развивается, вероятно, под влиянием эндокринных сдвигов, не исключается участие импульсов, поступающих из гипоталамуса, гипофиза и беременной матки, моторных расстройств ЖКТ, психосоциальных факторов. Тошнота с рвотой или без неё характерна для раннего периода беременности и чаще встречается у беременных, имеющих плод женского пола [1,2].

### *Висцеральная рвота:*

- обусловлена рефлекторным возбуждением рвотного центра с периферических рецепторов;
- связана с функциональными или органическими нарушениями деятельности внутренних органов;
- обычно приводит к облегчению состояния пациентов, в связи с чем, они могут вызывать её искусственно с целью уменьшения болевых ощущений.

Устранение таких симптомов, как тошнота и рвота, требует дифференцированного подхода. Основой лечения является выяснение и, по возможности, устранение причины появления диспепсических расстройств или факторов, провоцирующих рвотный рефлекс.

## **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

Существует ряд ЛС симптоматической терапии, облегчающих симптомы тошноты и рвоты [7]:

### **I. ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ:**

- Антагонисты серотонина (гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, доласетрон, палонсетрон).
- Селективные антагонисты рецепторов NK-1 субстанции P (апрепитант, фосапрепитант и др.).
- Блокаторы дофаминовых рецепторов
  - бутирофеноны (дроперидол, галоперидол)
  - фенотиазины (хлорпромазин, тиопроперазин, пропазин и др.)
  - прокинетики (домперидон, метоклопрамид и др.).
- Блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов (прометазин, дименгидринат, дифенгидрамин, тиэтилперазин и др.).
- М-холиноблокаторы (скополамин, прифиний бромид, атропин и др.).

**II. ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ:** местные анестетики (прокаин, лидокаин), обволакивающие и вяжущие средства эффективны при рвоте, вызванной местным раздражением желудка.

Самостоятельным противорвотным эффектом обладают кортикостероиды, однако механизм их противорвотного действия до конца неизвестен.

Современные ЛС центрального действия, используемые для купирования тошноты и рвоты, имеют различные точки приложения и, соответственно, влияют на разные звенья регуляции акта рвоты (табл. 1).

Таблица 1. Точки приложения и степень эффективности противорвотных ЛС [5]

Фармакологическое средство	Виды рецепторов				
	Дофаминовые (D <sub>2</sub> )	M-холинергические	Гистаминовые (H <sub>1</sub> )	Серотониновые (5-HT <sub>3</sub> )	Рецепторы NK-1 субстанции P
Эффективность воздействия на рецепторы данного типа					
Антагонисты серотонина	-	-	-	++++	-
Фенотиазины	++++	++	++++	+	-
Бутирофеноны	++++	-	+	+	-
Блокаторы гистаминовых H <sub>1</sub> -рецепторов	++	++	++++	-	-
M-холиноблокаторы	+	++++	+	-	-
Прокинетики	+++	-	+	++	-
Селективные антагонисты рецепторов NK-1 субстанции P	-	-	-	-	++++

Некоторые ЛС, применяемые для подавления тошноты и рвоты, зарегистрированные в Республике Беларусь представлены в таблице 2.

Таблица 2. Некоторые ЛС, применяемые для подавления тошноты и рвоты, зарегистрированные в Республике Беларусь

Класс ЛС	Представители		
	Фармакологическое название	Форма выпуска	Показания к применению
Антагонисты серотонина	гранисетрон	Раствор для инъекций 1 мг/мл	тошнота, рвота (при ПОТР, симптоматическая терапия и профилактика при лечении цитостатиками и проведении лучевой терапии). Детям в возрасте 2 лет и старше для профилактики и лечения острой тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией.
	ондансетрон	Таблетки, покрытые оболочкой 8 мг Раствор для инъекций 2 мг/мл	тошнота, рвота (при ПОТР, симптоматическая терапия и профилактика при лечении цитостатиками и проведении лучевой терапии у взрослых). Таблетки, покрытые оболочкой, используют для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей в возрасте старше 12 лет, а раствор – у детей в возрасте ≥ 6 месяцев. Раствор также назначают с целью профилактики и лечения ПОТР у детей в возрасте ≥ 1 месяца.
	трописетрон	Раствор для инъекций 1 мг/мл Капсулы 5 мг	тошнота, рвота (при ПОТР, симптоматическая терапия и профилактика при лечении цитостатиками и проведении лучевой терапии). Детям в возрасте 2 лет и старше для профилактики и лечения острой тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией.
Прокинетики	метоклопрамид	Раствор для инъекций 5 мг/мл Таблетки 10 мг	профилактика отсроченной (не острой) тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией, для профилактики тошноты и рвоты, индуцируемой лучевой терапией, для симптоматического лечения тошноты и рвоты, включая тошноту и рвоту при острой мигрени у взрослых. Детям в возрасте от 1 года до 18 лет возможно назначение

			метоклопрамида для профилактики отсроченной (не острой) тошноты и рвоты, обусловленной химиотерапией, в качестве препарата второй линии.
	домперидон	Таблетки 10 мг	облегчение симптомов тошноты и рвоты функционального, органического, инфекционного происхождения, а также вызванных лучевой или медикаментозной терапией
Бутирофеноны	галоперидол	Таблетки 1,5 мг, 5 мг Раствор для инъекций 5 мг/мл	ПОТР, назначается в случаях длительно сохраняющихся икоты, рвоты, устойчивых к лечению другими средствами, в том числе связанных с противоопухолевой терапией
	дроперидол	Раствор для инъекций 2,5 мг/мл	профилактика и лечение тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций и в послеоперационном периоде
Фенотиазины	хлорпромазин	Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг Драже 25 мг, 100 мг Раствор для инъекций 25 мг/мл	лечение и профилактика рвоты при применении противоопухолевых средств и при лучевой терапии. Препарат может использоваться при сочетании рвоты с выраженной психомоторной активностью, при болезни Меньера, рвоте беременных.
Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов	дименгидринат	Таблетки 50 мг	профилактика и лечение тошноты, рвоты при морской и воздушной болезни. Профилактика и лечение симптомов вестибулярных и лабиринтных нарушений (головокружение, тошнота, рвота), за исключением симптомов, вызванных противоопухолевой терапией. Болезнь Меньера.

## **АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНА**

### **(гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, доласетрон, палонсетрон)**

По АТХ антагонисты серотонина (блокаторы серотониновых рецепторов, антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов) относятся к группе А04А «Противорвотные препараты». Противорвотное действие антагонистов серотонина связано с блокадой 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов серотонина.

Рецепторы семейства 5-НТ<sub>3</sub> представляют собой ионные каналы из пяти субъединиц с центральной порой, через которую могут проходить ионы натрия, калия и кальция. При связывании с серотонином канал открывается, что приводит к деполяризации мембраны и возбуждению нейрона. Рецепторы

5-НТ<sub>3</sub> встречаются и в центральной, и в периферической нервной системе. Иногда они выявляются в пресинаптических нервных окончаниях, где участвуют в регуляции высвобождения нейромедиатора [8, 9].

Антагонисты серотонина блокируют рецепторы, расположенные в ХТЗ и в окончаниях афферентных волокон блуждающего нерва в тонком кишечнике и, тем самым, препятствуют передаче возбуждающего сигнала в РЦ. Препараты этой группы подавляют рвотный рефлекс и сопровождающее его чувство тошноты, вызываемые химиотерапевтическими

противоопухолевыми препаратами, стимулирующими выброс серотонина из энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, устраняет синдром ПОТР. Благодаря диффузной блокаде серотонина им отдается преимущество при лечении тошноты и рвоты различной этиологии. Антагонисты серотонина способны купировать развитие тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией, лучше, чем метоклопрамид, обладая меньшей токсичностью и простотой введения [10, 11, 12, 13, 14].

Они обладают минимальной пороговой дозой, при которой начинает проявляться противорвотный эффект. Постепенное увеличение дозы сопровождается усилением противорвотного эффекта, однако при достижении определенной дозы наступает "плато" в терапевтическом эффекте (достигнута максимально возможная блокада 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов) и дальнейшее повышение дозы не приводит к увеличению противорвотного эффекта [14].

Однократное назначение антагонистов серотонина эффективно в такой же степени, как многократный прием в течение суток. Блокаторы серотониновых рецепторов назначают внутрь и вводят внутривенно. Пероральная форма по своим антиэметогенным свойствам не уступает внутривенному введению препарата. Пероральный однократный прием блокаторов серотониновых рецепторов является предпочтительным методом профилактики тошноты и рвоты [14, 15].

Кортикостероиды потенцируют действие антагонистов рецепторов серотонина. Чаще всего с этой целью используется дексаметазон, который примерно на одну треть усиливает противорвотный эффект антагонистов серотонина. Рандомизированные исследования показали, что максимальный противорвотный эффект ондансетрона наблюдается при добавлении 20 мг дексаметазона по сравнению с 4, 8 или 12 мг [16, 17].

Общими противопоказаниями к применению 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистов являются повышенная чувствительность, беременность, период лактации

Наиболее частые побочные эффекты при применении блокаторов серотониновых рецепторов – головная боль, запор, диарея, сухость во рту и усталость – встречаются независимо от способа введения и дозировки. Аллергические реакции развиваются редко: описаны осложнения от крапивницы до бронхоспазма и анафилактического шока. У небольшого числа пациентов может возникать транзиторное повышение уровня печеночных ферментов. Блокаторы серотониновых рецепторов обуславливают доброкачественное бессимптомное удлинение интервалов QT

и QRS, поэтому их с осторожностью следует применять у пациентов с удлинённым интервалом QT [18, 19, 20].

*Особенности применения некоторых антагонистов серотонина, облегчающих симптомы тошноты и рвоты*

**Ондансетрон** – селективный антагонист серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов.

Применяется для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией и профилактики, и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у взрослых. Таблетки, покрытые оболочкой, используют для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей в возрасте старше 12 лет, а раствор – у детей в возрасте  $\geq 6$  месяцев. Раствор также назначают с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей в возрасте  $\geq 1$  месяца. Ондансетрон не ухудшает работоспособность и не оказывает седативного действия. Лекарственное средство не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

*Фармакокинетика:* при приёме внутрь биодоступность препарата достигает 60 %, Стах в крови регистрируют через 1,5 ч; с белками плазмы крови связывается до 70 – 76 % дозы. Метаболизируется, главным образом, в печени при участии ферментов цитохрома P450. Отсутствие фермента CYP2D6 (полиморфизм спартеин-дебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона. T<sub>1/2</sub> при парентеральном введении равен 3 ч. Метаболиты выделяются почками. В неизменённом виде с мочой выводится менее 5 % от введённой дозы. Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Фармакокинетика ондансетрона зависит от пола пациентов. У женщин отмечаются меньший системный клиренс и объём распределения, чем у мужчин.

При приеме ондансетрона отмечаются характерные для группы антагонистов серотонина *побочные эффекты*. В редких случаях при внутривенном введении описаны преходящие расстройства зрения (помутнение в глазах), в очень редких – преходящая слепота, главным образом во время внутривенного введения. В большинстве случаев слепота проходит в течение 20 мин [18]. Ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстому кишечнику. У пациентов с оперативными вмешательствами на тонзиллярной области применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты может маскировать скрытое кровотечение.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами:* индукторы или ингибиторы цитохрома P450 этой системы могут изменять клиренс и период полувыведения ондансетрона. Необходимо соблюдать осторожность при его одновременном применении с индукторами (барбитураты, карбамазепин, папаверин и др.) и ингибиторами (аллопуринол, макролиды, фторхинолоны и др.) ферментов CYP2D6 и CYP3A. Ондансетрон может снижать анальгетический эффект трамадола. Возможно развитие серотонинового синдрома (включая изменения психического состояния, вегетативные нарушения и нервно-мышечные нарушения) после сопутствующего применения ондансетрона и других серотонинергических средств (включая СИОЗС и СИОЗНС). Противопоказано одновременное применение ондансетрона с апоморфином.

### **Трописетрон**

Капсулы и раствор трописетрона применяют при тошноте и рвоте, вызванной химиотерапевтическими противоопухолевыми препаратами. Используют трописетрон для лечения ПОТР. Капсулы также назначают для предупреждения тошноты и рвоты, возникающих после гинекологических интраабдоминальных вмешательств.

При применении может вызвать головную боль, головокружение, утомляемость, боли в животе, запор, диарею.

*Фармакокинетика:* трописетрон в течение 20 мин практически полностью (95 %) всасывается при приеме внутрь (C<sub>max</sub> в крови отмечают через 3 ч), связывается с белками плазмы крови (70 %), подвергается в печени гидроксилированию с последующей конъюгацией с глутатионом, выводится преимущественно почками в виде неактивных метаболитов. Биодоступность зависит от величины дозы: после приема препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60 % и повышается (вплоть до 100 %) после приема препарата в дозе 45 мг. Метаболизм трописетрона имеет связь с генетически детерминированным полиморфизмом спартеина/дебризохина. Около 8 % лиц европеоидной расы имеют низкий метаболизм спартеина/дебризохина. У лиц, быстро метаболизирующих трописетрон, T<sub>1/2</sub> составляет около 8 часов; у пациентов, плохо метаболизирующих трописетрон, величина этого показателя может удлиняться до 45 ч. У сверхбыстрых метаболизаторов может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты, что потребует смены антиэметика [10]. Препарат оказывает длительное (до 24 ч) действие, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами:* индукторы микросомальных ферментов печени (рифампицин, фенобарбитал) снижают концентрацию трописетрона в крови. У нескольких пациентов, которым трописетрон назначался в сочетании с препаратами, влияющими на продолжительность интервала QT, было отмечено его удлинение. В исследованиях, где применялся только один трописетрон в терапевтических дозах, удлинение интервала QT отмечено не было [20].

*Особенности применения:* водителям транспорта и людям, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций следует учитывать появление таких эффектов как головокружение и утомляемость.

У пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией следует избегать применения трописетрона в суточных дозах, превышающих 10 мг, так как это может привести к дальнейшему повышению артериального давления. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости, а также у пациентов, которым проводят лечение антиаритмическими препаратами, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов [20].

### **Гранисетрон**

Устраняет рвоту, возникающую при возбуждении парасимпатической нервной системы вследствие высвобождения серотонина энтерохромаффинными клетками, устраняет тошноту и рвоту, вызванную цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией, а также ПОТР [21, 22, 23, 24]. Не влияет на концентрацию пролактина и альдостерона в плазме крови. Не оказывает мутагенного действия *in vivo* и *in vitro* [19]. Препарат назначают взрослым при тошноте, рвоте (симптоматическая терапия и профилактика при лечении цитостатиками и проведении лучевой терапии, после хирургических операций). Детям в возрасте 2 лет и старше для профилактики и лечения острой тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией.

*Фармакокинетика:* всасывание гранисетрона после перорального применения - быстрое и полное, но абсолютная биодоступность снижается до 60 % за счет эффекта «первого прохождения» через печень. Прием пищи не влияет на биодоступность гранисетрона. Связь с белками плазмы составляет примерно 65 %. Биотрансформация происходит в основном в печени путем N-деметилирования и окислением ароматического кольца с последующей конъюгацией. Выводится почками: в неизменном виде выводится в среднем 12 %, в виде метаболитов – 47 % дозы. Оставшиеся 41 % выводятся



через кишечник в виде метаболитов.  $T_{1/2}$  при пероральном приеме составляет 9 часов, с широкой индивидуальной вариабельностью.

**Палонсетрон** (в Республике Беларусь не зарегистрирован) является высоко селективным антагонистом серотониновых рецепторов, имеет в 100 раз более сильное сродство к 5-НТ<sub>3</sub> -рецепторам, чем ондансетрон. Не угнетает и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Имеет самый длительный период полураспределения (до 40 часов). После однократного внутривенного, введения палонсетрона в дозе, 10 мкг/кг, приблизительно 80 % препарата обнаруживается в моче в течение 144 часов. Применяется для предупреждения и устранения тошноты и рвоты, вызванных проведением цитостатической химио- или радиотерапии (умеренно и высокоэметогенной). Противопоказан к применению в детском возрасте (до 18 лет) [25].

## **СЕЛЕКТИВНЫЕ АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ NK-1 СУБСТАНЦИИ P**

**(апрепитант, фосапрепитант и др.)**

**Апрепитант** (в Республике Беларусь не зарегистрирован) – первый представитель нового класса антиэметиков – селективный блокатор рецепторов NK-1 субстанции P. По АТХ апрепитант относится к группе A04AD «Прочие противорвотные препараты». Форма выпуска: капсулы 150 мг №1 + 80 мг №2.

**Фосапрепитант** – форма выпуска: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант.

Используют апрепитант с целью предупреждение у взрослых пациентов острой и отсроченной тошноты и рвоты, связанных с проведением противораковой химиотерапии, с высокой и умеренной степенью эметогенности. Противопоказан при беременности, лактации, в возрасте до 18 лет.

*Фармакокинетика:* биодоступность апрепитанта не зависит от приема пищи и составляет 67 % для капсул по 80 мг и 59 % для капсул по 125 мг.  $C_{max}$  достигается через 4 часа,  $T_{1/2}$  – 9-13 часов. Апрепитант демонстрирует нелинейную фармакокинетику при применении в диапазоне клинических доз: как клиренс, так и абсолютная биодоступность снижаются при повышении дозы. Активно связывается с белками крови, в среднем на 97 %. Метаболизируется, преимущественно, посредством CYP3A4 с незначительным метаболизмом посредством CYP1A2 и CYP2C19. Является умеренным ингибитором CYP3A4 на протяжении лечения и слабым

индуктором CYP3A4 и CYP2D9 с третьего дня лечения и в течение последующих двух недель. Метаболиты выводятся с мочой и калом.

Препарат апрепитант 125 мг/80 мг применяется как компонент комбинированной терапии. Его назначают на протяжении 3 дней, как часть схемы лечения, включающей кортикостероид и 5-HT<sub>3</sub> антагонист. Не требуется коррекции дозы апрепитанта у пациентов с заболеваниями печени и почек.

Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-HT<sub>3</sub>-антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50 %. Препарат снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции. При назначении селективных блокаторов рецепторов NK-1 субстанции P у пациентов, получающих антивитамины K (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО в связи с влиянием апрепитанта на активность цитохромов [26, 27, 28]. Не применяют апрепитант одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом или цизапридом.

Наиболее распространенные *побочные реакции* при приеме апрепитанта: икота, повышение уровня АЛТ, диспепсия, запор, головная боль, снижение аппетита.

Дополнительные побочные реакции наблюдались у пациентов, получавших апрепитант для лечения ПОТР: боль в верхней половине живота, патологические шумы в кишечнике, запор, дизартрия, диспноэ, гипестезия, бессонница, миоз, тошнота, нарушения чувствительности, дискомфорт в желудке, частичная кишечная непроходимость, снижение остроты зрения [28].

## **БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (бутирофеноны и фенотиазины)**

Противорвотным действием обладают некоторые антипсихотические препараты (группа N05A по АТХ): производные фенотиазина (хлорпромазин, перициазин, тиопроперазин, тизтилперазин), производные бутирофенона (галоперидол, дроперидол).

Фенотиазины и бутирофеноны являются антагонистами дофаминовых (D<sub>2</sub>) рецепторов, воздействующими на ХТЗ. Применяются в ситуациях, когда наблюдается выраженная, некупируемая другими средствами, рвота: рвота при химиотерапии, лучевой терапии по поводу злокачественных новообразований, рвота центрального происхождения. За

счет блокады дофаминовых рецепторов подкорковых образований головного мозга (черной субстанции, полосатого тела) могут вызывать нейролептический синдром (экстрапирамидные расстройства) [5, 9, 11, 12, 29].

К **фенотиазиновым** нейролептикам относят [29]:

Алифатические производные (хлорпромазин) – соединения, содержащие при атоме азота фенотиазинового ядра диалкиламиноалкильную цепь. Для них характерно противорвотное, антипсихотическое действие с выраженным гипноседативным компонентом: вялостью, умственной и физической заторможенностью, апатичностью и пассивностью, сонливостью. Алифатическим производным присущи также значительное гипотензивное действие и умеренный холинолитический эффект.

Производные пиперазина – соединения, содержащие в боковой цепи ядро пиперазина (тиопроперазин, тиэтилперазин). Производные пиперазина обладают сильными дофаминблокирующими свойствами и сходны по своим эффектам с нейролептиками группы бутирофенонов. Противорвотный эффект этих препаратов гораздо более выражен, чем у алифатических производных. Большинство препаратов производных пиперазина оказывают сильный антипсихотический эффект с активирующим (стимулирующим) компонентом, не снимают психомоторное возбуждение. Гипотермический эффект слабый. Не вызывают гипотензии, так как незначительно действуют на  $\alpha$ -адренорецепторы. Производным пиперазина свойственны выраженные нейроэндокринные и экстрапирамидные побочные эффекты.

Производные пиперидина – соединения, содержащие в боковой цепи ядро пиперидина (перициазин). По особенностям своего действия занимают промежуточное положение между алифатическими производными и производными пиперазина. Противорвотный эффект у них намного сильнее, чем у хлорпромазина, гипотермическое действие также выражено значительно больше. Для производных пиперидина характерен умеренный антипсихотический и мягкий гипноседативный эффект. Выражено общее холинблокирующее действие, обуславливающее их спазмолитический эффект. Производные пиперидина резко потенцируют эффект депрессантов ЦНС.

**Хлорпромазин** – алифатическое производное фенотиазина. Оказывает выраженное противорвотное, антипсихотическое действие. Центральное противорвотное действие обусловлено угнетением или блокадой дофаминовых  $D_2$  -рецепторов в ХТЗ, периферическое – блокадой блуждающего нерва в ЖКТ. Обладает седативными и антигистаминными

свойствами, которые усиливают противорвотный эффект. Седативное действие обусловлено альфа-адреноблокирующей активностью.

Хлорпромазин используют для лечения и профилактики рвоты при применении противоопухолевых средств и при лучевой терапии. Препарат применяют при сочетании рвоты с выраженной психомоторной активностью, при болезни Меньера, рвоте беременных. Хлорпромазин используют в составе "литических смесей" в анестезиологии. Целесообразно применение хлорпромазина при выраженной рвоте в стационарных условиях в качестве компонента модифицированной литической смеси, исключив промедол, возбуждающий рвотный центр [3, 29, 30].

Антипсихотическое действие хлорпромазина связано с блокадой постсинаптических дофаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Препарат подавляет высвобождение гормонов гипофиза и гипоталамуса. Блокада дофаминовых рецепторов увеличивает секрецию гипофизом пролактина.

*Фармакокинетика:* при приеме внутрь хлорпромазин быстро, но иногда не полностью всасывается из ЖКТ. С<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 2-4 ч. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. В связи с указанным эффектом концентрации в плазме после приема внутрь меньше, чем концентрации после в/м введения. Хлорпромазин обладает высоким связыванием с белками плазмы (95-98 %). Широко распределяется в организме, проникает через ГЭБ, при этом концентрация в мозге выше, чем в плазме. Отсутствует прямая корреляция между концентрациями в плазме хлорпромазина и его метаболитов и терапевтическим эффектом. T<sub>1/2</sub> хлорпромазина составляет около 30 ч. Выводится с мочой и с желчью в виде метаболитов.

*Побочное действие:* при применении препарата: возможны дистонические экстрапирамидные реакции, паркинсонический синдром, нарушения терморегуляции, ЗНС. При внутривенном введении может вызывать артериальную гипотензию. При приеме внутрь возможны диспептические явления, редко – холестатическая желтуха. При длительном применении в высоких дозах возможно отложение хлорпромазина в передних структурах глаза (роговице и хрусталике).

*Противопоказания к применению:* нарушения функции печени, почек, кроветворных органов, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, микседема, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболии, поздняя стадия бронхоэктатической болезни, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, связанная с гиперплазией

предстательной железы; выраженное угнетение ЦНС, коматозное состояние, травмы мозга.

При необходимости применения хлорпромазина при беременности следует ограничить сроки лечения, а в конце беременности, по возможности, уменьшить дозу. Хлорпромазин пролонгирует роды. Хлорпромазин и его метаболиты проникают через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. В клинических исследованиях показано, что хлорпромазин может оказывать тератогенное действие. При применении хлорпромазина в высоких дозах при беременности у новорожденных в некоторых случаях отмечались нарушения пищеварения, связанные с атропиноподобным действием, экстрапирамидный синдром [30].

**Производные бутирофенона** блокируют центральные дофаминовые ( $D_2$ ) и альфа-адренергические рецепторы в мезокортикальных и мезолимбических структурах головного мозга. Обладают выраженным противорвотным действием. В его основе лежит угнетение дофаминовых рецепторов в ХТЗ. Блокада  $D_2$ -рецепторов гипоталамуса ведёт к повышению выработки пролактина. Взаимодействие с дофаминергическими структурами экстрапирамидной системы может приводить к выраженным экстрапирамидным нарушениям. На фоне применения бутирофенонов возможно развитие ЗНС (изменение температуры тела, мышечная ригидность, сонливость, лихорадка).

**Галоперидол** обладает противорвотным и умеренным седативным действием, а также высокой антипсихотической активностью. Применение галоперидола ограничивается, в основном, ведением пациентов в послеоперационном периоде, назначением в случаях наличия длительно сохраняющихся икоты, рвоты, устойчивых к лечению другими средствами, в том числе связанных с противоопухолевой терапией.

Галоперидол усиливает действие снотворных, наркотических анальгетиков, средств для общей анестезии, анальгетиков и других ЛС, угнетающих функцию ЦНС [31].

*Фармакокинетика:* всасывается, в основном, в тонком кишечнике путем пассивной диффузии. Биодоступность 60-70 %. При пероральном применении  $C_{max}$  в крови достигается через 3-6 ч. Галоперидол на 90 % связывается с белками плазмы. Метаболизируется в печени, метаболит фармакологически не активен, выделяется почками (40 %) и с калом (60 %), проникает в грудное молоко.  $T_{1/2}$  из плазмы после перорального применения составляет, в среднем, 24 ч.

*Побочное действие:* экстрапирамидные расстройства разной степени выраженности, паркинсонизм. Возможно развитие ЗНС. Со стороны

сердечно-сосудистой системы: аритмии, тахикардия, ортостатическая гипотензия, лабильность артериального давления. При применении галоперидола могут наблюдаться повышение активности «печеночных» трансаминаз, желтуха, диспепсия, сухость во рту, иногда гиперсаливация [31].

*Противопоказания к применению:* тяжелое токсическое угнетение функции ЦНС, экстрапирамидные расстройства, повышенная чувствительность к производным бутирофенона, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 3-х лет.

**Дроперидол** применяют для профилактики и лечения тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций и в послеоперационном периоде, а также для лечения тошноты и рвоты, индуцированной опиоидными анальгетиками. Дроперидол не обладает антихолинергическим и антигистаминным свойствами. Особенность препарата – антиаритмическое действие и выраженная анальгезия. Его слабое блокирующее влияние на  $\alpha_1$ -адренорецепторы может вызывать умеренную гипотензию, а также снижение давления в легочной артерии. Кроме того,  $\alpha_1$ -адренергическая блокада может снизить частоту возникновения адреналин-индуцированной аритмии, однако это не предотвращает появление других видов сердечной аритмии [32].

*Фармакокинетика:* при внутривенном введении  $C_{max}$  в плазме достигается через 15 мин. Связь с белками плазмы – 85-90 %.  $T_{1/2}$  составляет в среднем 120-130 мин. Метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450: CYP1A2, CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C19. Выделяется почками в виде метаболитов (75 %), в неизменном виде (1 %); через кишечник (11 %).

*Побочное действие:* препарат часто вызывает сонливость, редко: экстрапирамидные расстройства. В очень редких случаях может вызывать пируэтную тахикардию (torsades de pointes), удлинение интервала QT. При длительной терапии дроперидолом наблюдались отдельные случаи аменореи, галактореи, гинекомастии, гиперпролактинемии и олигоменореи [32].

*Противопоказания к применению:* гиперчувствительность к бутирофенонам, известное или предполагаемое удлинение интервала QT, гипокалиемия или гипомагниемия, брадикардия, одновременный прием средств, вызывающих брадикардию, феохромоцитомы, коматозные состояния, болезнь Паркинсона, тяжелая депрессия.

## БЛОКАТОРЫ ДОФАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

### (прокинетики)

По АТХ прокинетики – блокаторы (антагонисты) дофаминовых рецепторов относятся к группе А03FA «Стимуляторы моторики ЖКТ» [33]. Прокинетики оказывают противорвотное действие, блокируя  $D_2$ -дофаминовые рецепторы и 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы серотонина (метоклопрамид в высоких дозах) в ХТЗ. При этом не происходит передача рвотных импульсов к РЦ продолговатого мозга.

Препараты устраняют ингибирующее влияние дофамина на моторную функцию желудка и улучшают его эвакуаторную способность. При этом также наблюдается повышение тонуса нижнего сфинктера пищевода. Кроме того, они уменьшают спазм сфинктера Одди, не влияя на его тонус, нормализуют моторику желчного пузыря и облегчают отхождение желчи [34].

На фоне применения прокинетиков отмечается уменьшение выраженности или полное устранение таких симптомов, как тошнота, рвота, чувство дискомфорта в эпигастральной области, изжога, отрыжка, икота, аэрофагия [34].

При применении препаратов этой группы может повышаться уровень пролактина в крови.

Не назначают прокинетики при повышенной к ним чувствительности, пролактин-секретирующей опухоли гипофиза (пролактиноме), при одновременном приеме сильных ингибиторов изофермента СYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT. Противопоказаны они в случаях, когда стимулирование двигательной функции желудка может быть опасным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или прободении, при нарушении функции печени средней или тяжелой степени [3, 5, 34].

*Особенности применения некоторых прокинетиков, облегчающих симптомы тошноты и рвоты*

**Метоклопрамид** – замещенный бензамид, противорвотное средство, способствует уменьшению тошноты, икоты; стимулирует перистальтику верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Метоклопрамид является антагонистом центральных и периферических дофаминовых  $D_2$ -рецепторов, серотониновых 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов, в высоких дозах обладает способностью блокировать 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы. Противорвотное действие обусловлено блокадой дофаминовых рецепторов и повышением порога возбуждения ХТЗ. За счет высокой проницаемости через гистогематические барьеры метоклопрамид часто вызывает

экстрапирамидные расстройства, оказывает седативный эффект, увеличивает секрецию пролактина, вызывает транзиторное повышение уровня альдостерона [35]. Препарат является прямым миостимулятором для гладкомышечной мускулатуры.

Применяется для профилактики отсроченной (не острой) тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией, для профилактики тошноты и рвоты, индуцируемой лучевой терапией, для симптоматического лечения тошноты и рвоты, включая тошноту и рвоту при острой мигрени у взрослых. Детям в возрасте от 1 года до 18 лет в возможно назначение метоклопрамида для профилактики отсроченной (не острой) тошноты и рвоты, обусловленной химиотерапией, в качестве препарата второй линии.

*Фармакокинетика:* связывание с белками плазмы составляет около 30 %. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, проникает в материнское молоко. После приема внутрь быстро всасывается, время достижения  $C_{max}$  в плазме крови 30–120 мин. Биодоступность составляет 60–80 %. В незначительной степени метаболизируется путем связывания с глюкуроновой и серной кислотой. Выводится преимущественно почками как в неизменном виде, так и в виде метаболитов.  $T_{1/2}$  составляет от 4 до 6 ч. При нарушениях функции почек  $T_{1/2}$  может увеличиваться до 14 ч.

*Противопоказания к применению:* метоклопрамид не назначается при наличии у пациента феохромоцитомы, экстрапирамидных нарушений, эпилепсии, лактации, поздней дискинезии, обусловленной приемом нейролептиков или метоклопрамида в анамнезе, болезни Паркинсона, метгемоглобинемии, связанной с применением метоклопрамида или дефицитом NADH-цитохром-b5-редуктазы в анамнезе. Противопоказано применение метоклопрамида у детей до 1 года, одновременное применение с леводопой или агонистами дофаминовых рецепторов.

В период лечения метоклопрамидом нельзя употреблять алкоголь и спиртосодержащие лекарственные средства, так как алкоголь усиливает седативный эффект метоклопрамида. Необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций в связи с риском развития сонливости, головокружения, дистонии и дискинезии, а также нарушения зрительных реакций.

Следует избегать лечения метоклопрамидом более 5 дней.

Передозировка метоклопрамида проявляется экстрапирамидными расстройствами, гиперсомнией, изменением сознания, его спутанностью и



галлюцинациями, нарушением функций сердечно-сосудистой системы с брадикардией и остановкой сердца. Для профилактики возникновения экстрапирамидных нарушений при приеме метоклопрамида, или в случае их появления возможно назначение дифенгидрамина [11, 12, 13].

*Применение при беременности и лактации:* препарат включен в клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17) в качестве противорвотного ЛС и средства для устранения тошноты [36]. Однако, его применение может быть оправдано только в крайнем случае, поскольку не исключено развитие экстрапирамидного синдрома у ребенка после рождения. Следует воздерживаться от применения метоклопрамида в последние недели беременности, проводить неонатальный мониторинг в случае его назначения в период беременности [35].

При применении в период лактации (грудного вскармливания) следует учитывать, что метоклопрамид проникает в грудное молоко. Несмотря на то, что уровень метоклопрамида в молоке невысок, его влияние на ребенка в этом случае нельзя исключить. Следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания при необходимости применения метоклопрамида [35].

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами:* антихолинергические средства и морфин усиливают действие метоклопрамида на моторику желудочно-кишечного тракта. Средства, угнетающие ЦНС (морфин и его производные, транквилизаторы, седативные средства, антигистаминные средства, антидепрессанты, барбитураты и клонидин) взаимно усиливают эффект при применении с метоклопрамидом. Нейролептики повышают риск возникновения экстрапирамидных нарушений. Прием метоклопрамида совместно с антидепрессантами из группы блокаторов обратного захвата серотонина повышает риск возникновения серотонинового синдрома. Метоклопрамид снижает биодоступность дигоксина. Препарат усиливает всасывание тетрациклина, ампициллина, парацетамола, ацетилсалициловой кислоты, леводопы, этанола, и уменьшает всасывание циметидина.

Противорвотный эффект метоклопрамида потенцируется назначением кортикостероидов.

**Домперидон** – противорвотное средство, производное бензимидазола, антагонист периферических дофаминовых рецепторов. Применяется для облегчения симптомов тошноты и рвоты функционального, органического,

инфекционного происхождения, а также вызванных лучевой или медикаментозной терапией.

Домперидон плохо проникает через ГЭБ. Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выработку пролактина гипофизом.

Его противорвотное действие обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам дофамина в ХТЗ, расположенной за пределами ГЭБ [34, 37, 38].

При применении внутрь домперидон повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

Было проведено исследование применения домперидона с детальным изучением QT с участием здоровых испытуемых. В исследование были включены группы плацебо, активного препарата сравнения и положительного контроля, и использовались рекомендованные и сверхтерапевтические дозы (10 и 20 мг 4 раза в сутки). Удлинение интервала QT, наблюдаемое в исследовании, когда домперидон применялся согласно рекомендуемой схеме, не являлось клинически значимым [34, 37, 38].

*Фармакокинетика:* домперидон быстро абсорбируется после приема внутрь натощак,  $C_{max}$  в плазме крови достигается в течение 30-60 минут. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (примерно 15 %) связана с экстенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени. Пациентам с жалобами со стороны ЖКТ следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности желудочного сока приводит к уменьшению всасывания домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени. При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм. Выводится с мочой и калом.  $T_{1/2}$  после однократного приема внутрь составляет 7-9 часов у здоровых людей, но увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами:* антацидные и антисекреторные препараты снижают биодоступность домперидона. Одновременный прием с домперидоном препаратов, которые значительно ингибируют CYP3A4, может вызывать повышение его концентраций в плазме [38].

## БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H<sub>1</sub>-РЕЦЕПТОРОВ

Блокаторы H<sub>1</sub>-рецепторов гистамина (антигистаминные средства, группа R06 по АТХ) ингибируют реакции органов и тканей на гистамин: ослабляют вызываемые гистамином гипотензию и спазмы гладкой мускулатуры (bronхов, кишечника, матки), уменьшают проницаемость капилляров, препятствуют развитию гистаминового отека, уменьшают гиперемии и зуд и, таким образом, предупреждают развитие и облегчают течение аллергических реакций.

Блокаторы гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов оказывают умеренный противорвотный эффект, действуя на РЦ и вестибулярный аппарат: ограничивают стимуляцию рвотного центра вестибулярной системой, которая в больших количествах содержит гистамин и ацетилхолин, при этом минимально воздействуют на афферентную висцеральную стимуляцию. Они нашли применение для профилактики укачивания в транспорте, при морской и воздушной болезни, при синдроме Меньера. Препараты этого класса применяются в ЛОР–практике для профилактики рвоты после операции на среднем ухе. Однако, при выраженных эметических явлениях их эффективность часто бывает недостаточной.

Могут проявлять свойства холинолитиков или альфа-адреноблокаторов. Центральным холинолитическим действием обусловлено угнетающее влияние на ЦНС некоторых антигистаминных средств (дифенгидрамин, прометазин). Они оказывают седативный эффект, тормозят нервный импульс в вегетативных ганглиях, обладают противовоспалительным действием, усиливают действие общих и местных анестетиков, наркотических анальгетиков, могут применяться при лечении бессонницы, паркинсонизма [3, 5, 6, 9].

Кроме того, сопутствующие фармакологические эффекты могут быть и нежелательными. Так, седативное действие, сопровождающееся вялостью, головокружением, нарушением координации движений и понижением концентрации внимания, ограничивает амбулаторное использование некоторых антигистаминных препаратов (дифенгидрамин), особенно у пациентов, работа которых требует быстрой и координированной умственной и физической реакции. Наличие у большинства из этих средств холинолитического действия обуславливает сухость слизистых оболочек, предрасполагает к ухудшению зрения и мочеиспускания, дисфункции ЖКТ.

*Особенности применения некоторых блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, облегчающих симптомы тошноты и рвоты.*

**Дименгидринат** – блокатор H<sub>1</sub>-рецепторов, оказывает противорвотное, седативное, антиму斯卡риновое, антигистаминное действие. Уменьшает возбудимость рвотного центра ЦНС.

*Фармакокинетика:* С тах в плазме крови достигается через 15–30 мин. после приема и сохраняется в течение 4–6 часов. Примерно 98–99 % дименгидрината связывается с белками плазмы крови. Дименгидринат проходит через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко. Метаболизм дименгидрината осуществляется в основном, в печени. Выделяется из организма в течение 24 часов, преимущественно в виде метаболитов, в меньшем количестве – в неизмененном виде почками. T<sub>1/2</sub> почти 5–10 часов [3,5,40].

*Показания к применению:* профилактика и лечение тошноты, рвоты при кинетозах. Профилактика и лечение симптомов вестибулярных и лабиринтных нарушений (головокружение, тошнота, рвота), за исключением симптомов, вызванных противоопухолевой терапией. Болезнь Меньера.

*Противопоказания к применению:* гиперчувствительность, эпилепсия, эклампсия, период беременности, кормления грудью, детский возраст (до 5 лет).

При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости.

*Взаимодействие:* усиливает эффекты атропина, трициклических антидепрессантов, катехоламинов, барбитуратов, алкоголя, седативных и снотворных средств, нейролептиков, ослабляет – кортикостероидов, антикоагулянтов. Уменьшает депрессивное действие ацетилхолина на сердечную мышцу. Несовместим с ототоксическими антибиотиками (неомицин, амикацин, канамицин и др.), т.к. может маскировать симптомы ототоксичности и способствовать развитию необратимого нарушения слуха.

В начальном периоде терапии запрещается вождение транспортных средств и занятие деятельностью, требующей быстрой психической и двигательной реакции [39].

Сильным противорвотным действием обладает производное пиперазина – **тиэтилперазин** (группа R06AD «Антигистаминные препараты для системного применения, производные фенотиазина» по АТХ, в Республике Беларусь не зарегистрирован). Блокирует дофаминовые рецепторы и H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы в нигростриарных путях. Действует на ХТЗ и на РЦ. В отличие от большинства фенотиазинов, практически не оказывает антипсихотического действия. Оказывает также

альфа-адрено- и м-холиноблокирующее действие. Устраняет головокружение, влияя на координационные центры в ретикулярной формации. Эффект развивается быстро, обычно уже после первого введения. Применяется при тошноте и рвоте (при лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований, послеоперационный период), головокружении центрального и вестибулярного генеза [29, 40].

Препарат усиливает действие этанола, бензодиазепинов, наркотических анальгетиков и других ЛС, угнетающих функции ЦНС.

*Фармакокинетика:* после приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Подвергается биотрансформации в печени. Экскретируется почками.

*Противопоказания к применению:* беременность, период лактации, детский возраст (до 15 лет), гиперчувствительность, депрессия, коматозные состояния, острый приступ закрытоугольной глаукомы, печеночная и/или почечная недостаточность, артериальная гипотензия, бронхиальная астма, гипертрофия предстательной железы, болезнь Паркинсона и паркинсонизм.

При длительном приеме тиэтилперазина возможно развитие экстрапирамидных расстройств, нарушения функции печени и/или почек, холестатического гепатита.

## **М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ**

М-холиноблокаторы (антихолинергические средства) предотвращают или ослабляют взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Оказывают противорвотное (поскольку в ХТЗ и РЦ обнаружены различные виды холинергических рецепторов) и спазмолитическое действие, уменьшают секреторную активность пищеварительных желез.

М-холиноблокаторы типа скополамина и прифиния бромида ограничивают стимуляцию РЦ вестибулярной системой, которая в больших количествах содержит ацетилхолин, поэтому эффективны при заболеваниях, рвота при которых обусловлена раздражением вестибулярного аппарата (для профилактики и лечения кинетозов, а также при болезни Меньера). Применение в премедикации атропина снижает частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), даже при использовании наркотических анальгетиков [5, 41].

Побочные эффекты М-холиноблокаторов: сухость во рту, жажда, тахикардия, снижение артериального давления, мидриаз, паралич аккомодации, атония кишечника, головокружение, головная боль, сонливость, нарушение внимания, замедление психических реакций, фотофобия, судороги, задержка мочи.

Противопоказания к применению М-холиноблокаторов: гиперчувствительность, острый приступ глаукомы, острая задержка мочеотделения.

*Особенности применения отдельных М-холиноблокаторов, облегчающих симптомы тошноты и рвоты*

**Скополамин** (группа А04АD «Прочие противорвотные препараты» по АТХ, в Республике Беларусь не зарегистрирован) вместе с атропином содержится в растениях семейства пасленовых (красавке, белене, дурмане, скополии). Является спазмолитиком, оказывает противорвотное и седативное действия, применяется в виде скополамина гидробромида (*Scopolamini hydrobromidum*, синонимы: *Scopolaminum hydrobromicum*, *Hyoscini hydrobromidum*). Скополамин проникает через ГЭБ, угнетает центральную нервную систему, влияет на РЦ, ослабляет вестибулярные расстройства (головокружение, нарушение равновесия).

Вызывает седативный эффект, уменьшает двигательную активность, оказывает снотворное действие. Может вызывать потерю памяти (амнезию). Оказывает ганглиоблокирующее и прямое миотропное спазмолитическое действие.

*Формы выпуска скополамина:* скополамина гидробромид выпускается в форме порошка, водного раствора, раствора с метилцеллюлозой, мази. Скополамин выпускается также в форме пластыря с постепенным высвобождением действующего вещества, в комбинации с другими веществами (комбинация скополамина камфорнокислого и гиосциамина камфорнокислого). Существуют средства растительного происхождения – препараты листьев белладонны, содержащие скополамин (в виде настойки, суппозиториев ректальных).

*Взаимодействие скополамина с другими препаратами:* скополамин усиливает действие анальгетиков, седативных препаратов, анксиолитиков, гипотензивных лекарственных средств. Повышает риск развития побочных эффектов при одновременном приеме с амантадином, ингибиторами моноаминоксидазы, галоперидолом, фенотиразином, трициклическими антидепрессантами.

Нельзя применять скополамин для лечения и профилактики кинетозов одновременно с другими препаратами, при повышенной чувствительности к скополамину, когда обычные дозы оказывают не седативное, а возбуждающее действие, вызывают галлюцинации. Скополамин противопоказан пациентам с глаукомой, при кератоконусе, а также детям. Не рекомендован для терапии беременных и кормящих женщин.

**Прифиний бромид** (группа А03А «Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника» по АТХ, в Республике Беларусь не зарегистрирован) – М-холиноблокатор из группы четвертичных аммониевых соединений. Применяется при тошноте и рвоте при функциональных спазмах у младенцев и детей после кормления, при острых гастроэнтеритах, лихорадочных состояниях, внутричерепной гипертензии, после лучевой терапии, при непереносимости лекарственных средств. Усиливает эффект наркотических анальгетиков, антидепрессантов, нейролептиков, противопаркинсонических и холинолитических препаратов.

## **ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, В РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ**

### **Тошнота и рвота в послеоперационном периоде**

ПОТР встречается у 25–35 % всех хирургических пациентов в течение суток после операции. ПОТР реализуется двумя патофизиологическими путями:

1) раздражение кишечника и послеоперационный стаз стимулируют РЦ через висцеральные нервные волокна, богатые серотонином;

2) препараты для общей анестезии непосредственно активируют хеморецепторы триггерной зоны, которые, в свою очередь, активируют РЦ посредством допамина и серотонина [41].

Предрасполагающими факторами для развития ПОТР являются:

- факторы со стороны пациента: женский пол, некурящие пациенты, пациенты с анамнезом ПОТР, кинетозы, возраст старше 50 лет.

- вид анестезии и сама операция: ингаляционная анестезия, в том числе при использовании закиси азота, назначение наркотических анальгетиков.

В настоящее время разработана упрощенная шкала Apfel оценки риска ПОТР, применимая для различных отраслей хирургии. Она подходит для оценки риска развития ПОТР в течение 24 ч. после операции у взрослых госпитализированных пациентов, подвергающихся общей ингаляционной анестезии (табл. 3).

Таблица 3. Упрощенная шкала оценки риска ПОТР [43]

Независимые предикторы	Количество факторов риска	Риск ПОТР, %
Женский пол; Отсутствие курения; ПОТР или кинетозы в анамнезе; Опиоиды, вводимые после операции	0	10
	1	21
	2	39
	3	61
	4	79

При этом эксперты разделили пациентов с 0–1, 2–3 и более 3 факторов риска на низкую, среднюю и высокую категории риска ПОТР соответственно [42].

Существует аналогичная упрощенная шкала риска ПОТР у детей. В качестве основных предикторов она включает: продолжительность операции 30 мин и более, возраст 3 года и более, оперативное вмешательство по поводу косоглазия, и указание в анамнезе на ПОТР у родственников. Наличие 0, 1, 2, 3, 4 факторов риска ассоциировано с частотой ПОТР у 9, 10, 30, 55 и 70 % детей соответственно [44].

На современном этапе для профилактики и лечения ПОТР используется мультимодальный подход. Он представляет собой сочетание нефармакологических и фармакологических противорвотных методик [45].

К нефармакологическим методикам относятся:

- исключение эметогенных стимулов (таких как ингаляционная анестезия)
- более широкое использование пропофола для индукции и поддержания анестезии.
- минимальный период голодания перед операцией в сочетании с углеводным напитком и достаточная гидратация пациентов также могут оказывать благоприятный эффект.
- широко практикуется использование НПВП как альтернатива анальгезии опиатами.

Фармакологические подходы предлагают пациентам, наиболее подверженным риску, проводить агрессивную профилактику, включающую использование пропофола, дексаметазона, ондансетрона, отказ от ингаляционных анестетиков и высоких доз опиоидов (табл. 4). Пациентам с тошнотой, обусловленной стазом химуса в кишечнике, как правило, назначают метоклопрамид. Необходимо избегать использования двух препаратов из одной группы с одним механизмом действия, например метоклопрамида и домперидона. Также нельзя назначать комбинации с антагонистическим действием [45].

Таблица 4. Фармакологические подходы при ПОТР в зависимости от категории риска [45]

Категория риска	Фармакологический подход
Низкая (нет факторов риска)	Профилактика не показана
Средняя (1–2 фактора риска)	Использование одного агента профилактической терапии, такого как дексаметазон, ондансетрон или дроперидол
Высокая (3–4 фактора риска)	Лечение, включающее дексаметазон плюс ондансетрон, или дроперидол плюс ондансетрон



## **Тошнота и рвота у пациентов, получающих химио и лучевую противоопухолевую терапию**

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

По срокам и механизму развития выделяют следующие виды тошноты и рвоты, обусловленные химио и лучевой противоопухолевой терапией [10,11,12,13]:

- Острая рвота – развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

- Отсроченная рвота – развивается на вторые – пятые сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.

- Условно-рефлекторная рвота – представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск её развития увеличивается пропорционально числу проведённых курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии.

- Неконтролируемые (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота – развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.

- Рефрактерная рвота – возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Для профилактики тошноты и рвоты используют следующие препараты: антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, кортикостероиды (дексаметазон), антагонисты NK1-рецепторов, метоклопрамид, фенотиазины, бутирофеноны.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты обусловленных химио и лучевой противоопухолевой терапией [10, 11, 12, 13]:

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса.

- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.

- В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ребров, Б.А. Тошнота и рвота беременных / Б.А. Ребров, В.В. Рокотянская, О.А. Реброва // Крымський терапевтичний журнал. Оригінальні дослідження. – 2010. – № 2, том 2. – С. 28–32.

2. Ребров, Б.А. Симпозиум «Заболевания верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и беременность» / Б.А. Ребров, Е.Б. Комарова // Новости медицины и фармации. – 2011. – №13-14. – С. 376–377.

3. Flake, Z.A. Practical selection of antiemetics / Z.A. Flake, R.D. Scalley, A.G. Bailey // Am Fam Physician. – 2004, 69:1169–74,1176.

4. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 01.06.2017 № 54 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_838640\\_54gastro.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_838640_54gastro.pdf). – Дата доступа: 16.09.2020.

5. Буров, Н.Е. Тошнота и рвота в клинической практике (этиология, патогенез, профилактика и лечение) / Н.Е. Буров // «РМЖ». – 2002. – №8. – С. 390.

6. Singh, P. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. / P. Singh, S.S. Yoon, B. Kuo // Therap Adv Gastroenterol. – 2016. – Vol.9 (1). – P. 98–112.

7. Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учеб.-метод. пособие / М.К. Кевра [и др.]. – Минск : БГМУ, 2009. – 64 с.

8. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Paul J. Hesketh [et al.]. – Journal of clinical oncology. – 2017. – Vol. 35. – № 28. – P. 3240–3261.

9. Фармакология : учебник для студентов высших учебных заведений: перевод с укр. языка / И. С. Чекман [и др.]; под ред. проф. И.С. Чекмана. – Винница: Нова Книга, 2013. – 792 с.

10. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию / М.Е. Абрамов [и др.]. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». – Москва, 2014. – 26 с.

11. Рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных / Г.М. Телетаева [и др.]. – ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». – Санкт-Петербург, 2017. – 10 с.

12. Guideline for the Prevention of Acute Nausea and Vomiting due to Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients / The Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO) // Version date: February 28, 2013. – 199 p.

13. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных / Л.Ю. Владимирова [и др.] // Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Том 8. – С. 502–511.

14. Consensus proposal for 5HT<sub>3</sub> antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. Support / D.R. Gandara [et al.] // Care Cancer. – 1998. – Vol. 6. – P. 237–245.

15. Stratified, randomised, double blind comparison of intravenous Ondansetron administered as a multiple dose regimen versus two single dose regimens in the prevention of cisplatin induced nausea and vomiting / T.M. Beck [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 10. – P. 1969–1975.

16. Effects of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical trial Group / L. Kaizer [et al.] // Ibid. – 1994. Vol. 12. – P. 1050–1057.

17. A randomized, double blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of nausea and vomiting associated with high dose cisplatin / P.J. Hesketh [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1994. – Vol. 12. – P. 596–601.

18. Ондансетрон : инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/17\\_11\\_1497\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/17_11_1497_s.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

19. Гранисетрон Каби : инструкция по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10231\\_14\\_19\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10231_14_19_i.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

20. Трописетрон : инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа :

[https://www.rceth.by/NDfiles/instr/17\\_04\\_1430\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/17_04_1430_s.pdf). – Дата доступа : 01.12.2020.

21. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer / Italian Group for Antiemetic Research // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1–4.

22. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research / Italian Group for Antiemetic Research // Ann. Oncol. – 1995 (b). – Vol. 6. – P. 805–810.

23. Double blind, dose finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin induced emesis / Italian Group for Antiemetic Research // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 2937–2942.

24. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin induced emesis. The Granisetron Study Group / R. Navari [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1995 (a). – Vol. 13. – P. 1242–1248.

25. Оницит : инструкция по применению [Электронный ресурс] // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/onicit\\_31879](https://www.vidal.ru/drugs/onicit_31879). – Дата доступа 01.12.2020.

26. Королева, И.А. Оценка эффективности апрепитанта для профилактики тошноты и рвоты у больных раком молочной железы / И.А. Королева, М.В. Копп, А.М. Королева // Медицинский совет. – 2018. – №19. – С. 116–121.

27. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant / T. Grote [et al.] // J Support Oncol. – 2006. – № 4. – P. 403–408.

28. Эменд : инструкция по применению [Электронный ресурс] // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/emend\\_6992](https://www.vidal.ru/drugs/emend_6992). – Дата доступа 01.12.2020.

29. Данилов, Д.С. Современные классификации антипсихотических средств и их значение для клинической практики (современное состояние вопроса и его перспективы) / Д.С. Данилов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бетхерева. – 2010. – С. 36–42.

30. Аминазин : инструкция по применению [Электронный ресурс] // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа: [https://www.vidal.ru/drugs/aminazin\\_10325](https://www.vidal.ru/drugs/aminazin_10325). – Дата доступа 01.12.2020.

31. Галоперидол : инструкция по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

– Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20\\_01\\_1562\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_01_1562_i.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

32. Дроперидол : инструкция по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/18\\_05\\_551\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/18_05_551_i.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

33. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация лекарственных средств [Электронный ресурс] // Справочник кодов общероссийских классификаторов. – Режим доступа: <https://classinform.ru/atc-classifikacija.html>. – Дата доступа 01.12.2020.

34. Шептулин, А.А. Современные возможности применения прокинетики в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.А. Шептулин, А.А. Курбатова, С.А. Баранов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2018 – № 28 (1). – С. 71–77.

35. Метоклопрамид : инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20\\_10\\_1285\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_10_1285_s.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

36. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 19.02.2018 № 17 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП\\_акушерство%20и%20гинекология\\_пост.%20МЗ%20РБ%20от%2019.02.2018%20№17.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/КП_акушерство%20и%20гинекология_пост.%20МЗ%20РБ%20от%2019.02.2018%20№17.pdf). – Дата доступа: 16.09.2020.

37. Гриневич, В.Б. Безопасность использования домперидона в клинической практике / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – №7 (I). – С. 37–40.

38. Мотилиум : инструкция по медицинскому применению лекарственного средства [Электронный ресурс] // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/6205\\_03\\_08\\_09\\_13\\_18\\_i.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/6205_03_08_09_13_18_i.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

39. Драмина : инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (для специалистов) [Электронный ресурс] //

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». – Режим доступа: [https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10045\\_12\\_17\\_s.pdf](https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10045_12_17_s.pdf). – Дата доступа 01.12.2020.

40. Тиэтилперазин : инструкция по применению [Электронный ресурс] // Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». – Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1033>. – Дата доступа 01.12.2020.

41. Шельгин, Ю.А. Оптимизация периоперационного процесса у пациентов, перенесших резекцию ободочной кишки / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, И.В. Лукашевич // Хирургия. – 2015. – № 4. – С. 76–81.

42. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting / T.J. Gan [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2014. – Vol. 118. – № 1. – P. 85–113.

43. Simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting conclusions from cross-validations between two centers / C.C. Apfel [et al.] // J. Am. Society Anesthesiol. – 1999. – Vol. 91. – № 3. – P. 693–693.

44. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients / L.H. Eberhart [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2004. – Vol. 99. – № 6. –P. 1630–1637.

45. Клюкин, М.И. Проблема послеоперационной тошноты и рвоты у нейрохирургических больных / М.И. Клюкин, А.С. Куликов, А.Ю. Лубнин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 43–51.

Учебное издание

**Каразей** Елена Александровна  
**Захаренко** Александр Геннадьевич  
**Королева** Алина Анатольевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ:  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ  
ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,38. Уч.- изд. л. 1,8. Тираж 120 экз. Заказ 98.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии

**Е.А. Каразей, А.Г. Захаренко, А.А. Королева**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ:  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ  
ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ**

Минск, БелМАПО  
2021



