

# Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога

М.А. Ливзан<sup>✉</sup>, О.В. Корпачева, Г.Р. Бикбавова, А.Е. Романюк

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

Тошнота и рвота являются одними из наиболее распространенных жалоб в амбулаториях и стационарах, при этом они ассоциированы с низким качеством жизни. Причины их разнообразны, а патогенетические механизмы многофакторны. В представленной статье подробно освещается патофизиология тошноты и рвоты, предложен алгоритм последовательных действий, который основан на следующих этапах: выяснении, что пациент подразумевает под тошнотой и рвотой; определении того, являются ли эти симптомы острыми или хроническими; тщательной детализации жалоб; подробном сборе анамнеза; внимательном физикальном обследовании. Указанная последовательность действий врача при первичном обращении пациента формирует основу для проведения дифференциального диагноза и определяет дальнейшее обследование. Отдельное внимание уделяется вопросам лечения тошноты и рвоты, обсуждается место блокаторов дофаминовых рецепторов в купировании этих тягостных симптомов. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по словам «тошнота», «рвота», «послеоперационная рвота», «гастропарез», «блокаторы дофаминовых рецепторов», «домперидон».

**Ключевые слова:** тошнота, рвота, патофизиология рвоты, послеоперационная рвота, блокаторы дофаминовых рецепторов

**Для цитирования:** Ливзан М.А., Корпачева О.В., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е. Безопасность и эффективность новой формы домперидона для лечения тошноты и рвоты в практике гастроэнтеролога. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):301–307. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202253

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Nausea and vomiting in the practice of a therapist and gastroenterologist: A review

Mariia A. Livzan<sup>✉</sup>, Olga V. Korpacheva, Galia R. Bikbavova, Alisa E. Romanyuk

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## Abstract

Nausea and vomiting are among the most common complaints in outpatient clinics and hospitals, while they are associated with poor quality of life. Their causes are diverse, and pathogenetic mechanisms are multifactorial. In the presented article, the pathophysiology of nausea and vomiting is examined in detail, an algorithm of sequential actions is proposed, which is based on the following stages: finding out what the patient means by nausea and vomiting; determining whether these symptoms are acute or chronic; thorough detailing of complaints; detailed collection of anamnesis; careful physical examination. The indicated sequence of actions of the doctor during the initial treatment of the patient forms the basis for a differential diagnosis and determines further examination. Special attention is paid to the treatment of nausea and vomiting, the place of dopamine receptor blockers in the relief of these painful symptoms is discussed. The search for literature containing information on relevant studies was conducted in PubMed and Google Scholar systems according to the words: nausea, vomiting, postoperative vomiting, gastroparesis, dopamine receptor blockers, domperidone.

**Keywords:** nausea, vomiting, pathophysiology of vomiting, postoperative vomiting, dopamine receptor blockers

**For citation:** Livzan MA, Korpacheva OV, Bikbavova GR, Romanyuk AE. Nausea and vomiting in the practice of a therapist and gastroenterologist: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):301–307. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202253

## Введение

Тошнота и рвота (Т/Р) – эволюционно выработанные защитные реакции, обеспечивающие удаление из организма токсических агентов. Однако при определенных заболеваниях Т/Р не несут никакой защитной функции, а, напротив, имеют патогенное значение. Эти симптомы встречаются при многих заболеваниях и ассоциированы с низким качеством жизни, с точки зрения физического и психического здоровья [1]. Т/Р нередко появляются в

послеоперационном периоде, при заболеваниях органов пищеварения, а также на фоне проведения химиотерапии у онкологических пациентов. У части пациентов причина Т/Р не обнаруживается в процессе обследования. Острые эпизоды Т/Р, связанные, например, с укачиванием в транспорте, как правило, хорошо отвечают на терапию, в то время как хронические причины Т/Р, включая гастропарез и функциональную диспепсию, трудно поддаются лечению, что вызывает беспокойство не только у пациентов, но и у

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Корпачева Ольга Валентиновна – д-р мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе, зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Бикбавова Галия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка лечебного фак-та ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-6308-4377

<sup>✉</sup>Mariia A. Livzan – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Omsk State Medical University. E-mail: mlivzan@yandex.ru

Olga V. Korpacheva – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University

Galia R. Bikbavova – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University

Alisa E. Romanyuk – Student, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-6308-4377

врачей и в итоге приводит к снижению качества жизни пациента, увеличению стоимости медицинского обслуживания, в том числе за счет экстренных обращений и повторных госпитализаций с целью проведения дополнительного обследования и лечения.

В представленном обзоре мы предлагаем алгоритм действий, который поможет практикующему врачу-терапевту и гастроэнтерологу установить причину Т/Р и назначить соответствующую терапию.

### Жалобы и их уточнение

На данном этапе необходимо провести тщательную детализацию жалоб и выяснить, что пациент подразумевает под Т/Р. **Рвота** – сложный рефлекторный акт, представляет собой серию двигательных и вегетативных реакций, которые приводят к выталкиванию желудочного содержимого через пищевод, глотку, рот, носовые ходы [2]. В рвотном акте принимает участие та же мускулатура, что и в акте глотания, но при этом ее перистальтика противоположно направлена. Диагностическая ценность симптома рвоты повышается при анализе обстоятельств ее возникновения, предшествующих симптомов, времени и частоты, характера рвотных масс и сопутствующей симптоматики. Под **тошнотой** понимают неприятное, безболезненное ощущение в надчревной области, нередко сопровождающееся вегетативно-сосудистыми реакциями: побледнением кожных покровов, общей слабостью, анорексией, головокружением, гиперсаливацией, учащенным дыханием, артериальной гипотензией, сердцебиением. Т/Р могут возникать независимо друг от друга, но часто связаны между собой [3]. Рвоте иногда предшествует срыгивание, оно может быть связано с физическими нагрузками и ритмом дыхания. При срыгивании пища поступает из пищевода и желудка в полость рта без сокращения мышц диафрагмы и брюшной стенки и предшествующей тошноты. **Руминация** – это непроизвольная регургитация небольших количеств пищи из желудка в полость рта, которая возникает через 15–30 мин после еды и сопровождается ее повторным проглатыванием. Руминации не сопутствуют такие симптомы, как тошнота и боль в животе [4]. Рвоту необходимо отличать от срыгивания и руминации, поскольку последние могут быть неверно истолкованы пациентами и ввести в заблуждение врача, в то время как поиск причины и лечение этих состояний значительно различаются.

### Патофизиология Т/Р

В зависимости от источника эметогенной стимуляции различают три вида рвоты: центральную, периферическую, желудочную. Центральная рвота может наблюдаться при наличии патологического процесса в области IV желудочка (опухоль, воспаление), при раздражении рвотного центра (РЦ) токсинами, ядами, лекарственными средствами, продуктами метаболизма при почечной и печеночной недостаточности и т.п. Центральная рвота может также развиваться по механизму условного рефлекса – посредством возбуждения кортико-бульбарных афферентных нейронов определенными зрительными образами, запахами, вкусовыми ощущениями. Периферическая рвота возникает при раздражении периферических рефлексогенных зон: задней стенки глотки, илеоцекальной области, желчных протоков, желчного пузыря, почек, мочевых путей, коронарных сосудов, сосудов брыжейки, перепончатого лабиринта среднего уха вследствие патологического процесса соответствующей локализации. Желудочная рвота возникает при раздражении рецепторов желудка токсинами различного происхождения (микробными, продуктами метаболизма, суррогатами алкоголя, лекарственными средствами и др.) [5].

Афферентный путь рвотного рефлекса представлен чувствительными волокнами блуждающего нерва, эфферент-

ные импульсы распространяются по двигательным волокнам блуждающего нерва, по диафрагмальному, спинным и чревным нервам. Центральное звено рвотного рефлекса представлено РЦ, расположенным в продолговатом мозге, и хеморецепторной триггерной зоной (ХТЗ), находящейся в дне IV желудочка. Природа сигналов, стимулирующих рвоту, для этих двух зон различается: РЦ воспринимает электрические сигналы, а ХТЗ – гуморальные. Информация из ХТЗ передается в РЦ, и вне зависимости от характера эметогенной стимуляции именно РЦ обеспечивает запрограммированный акт рвоты, в реализации которого участвуют определенные нейротрансмиттеры: дофамин, гистамин, ацетилхолин, субстанции Р,  $\gamma$ -аминомасляная кислота. Фармакологическое воздействие на нейротрансмиттеры и их рецепторы служит основой ряда препаратов для купирования Т/Р [6].

Рвота представляет собой сложный моторный акт рефлекторной природы, обеспечивающий быструю эвакуацию содержимого желудка через рот, в которой сам желудок играет сравнительно пассивную роль. Рвота происходит в первую очередь благодаря непроизвольному сокращению диафрагмы и наружных косых мышц живота. Одновременное расслабление дна желудка и верхнего пищеводного сфинктера создает положительное давление в брюшной полости, а спазм привратника приводит к выталкиванию содержимого желудка в пищевод и дальнейшему его продвижению в полость рта. При этом рефлекторный подъем мягкого неба предотвращает попадание рвотных масс в носоглотку, а рефлекторное закрытие голосовой щели препятствует аспирации содержимого желудка в дыхательные пути. Во время рвоты человек принимает характерную позу [7].

Механизм тошноты изучен недостаточно. Возможно, он не отличается от механизма рвоты, и разница заключается лишь в степени активации РЦ. Возможно также, что стимуляция Т/Р происходит из разных зон нервной афферентации. Ощущение тошноты непосредственно связывают с антиперистальтическими движениями желудка.

Т/Р сопровождаются различными физиологическими реакциями и нарушением моторики пищеварительного тракта. Гиперсаливация объясняется близким расположением РЦ к ядрам языкоглоточного и лицевого нервов (IX и VII соответственно), иннервирующих слюнные железы. Снижение желудочной секреции обусловлено угнетением эфферентной вагусной регуляции желудка, дефекация – близким расположением ХТЗ к центрам головного мозга, регулирующим этот акт. Генез тахикардии до конца не ясен: она может быть частью рвотного рефлекса или проявлением стресс-реакции. Иногда развивается брадикардия (в рамках вазо-вагального синдрома). Слабость, усиленное потоотделение, бледность, похолодание конечностей, снижение артериального давления объясняются повышением тонуса вначале симпатического, а затем парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Заброс дуоденального содержимого в желудок обусловлен снижением тонуса дна желудка в сочетании с повышением тонуса двенадцатиперстной и проксимального отдела тощей кишки. Возможное присутствие кишечного содержимого в рвотных массах связано со снижением тонуса и антиперистальтикой тощей кишки [8].

### История заболевания и жизни – что необходимо учитывать?

В первую очередь необходимо выяснить общую продолжительность Т/Р, провоцирующие факторы, связь с приемом пищи, характер рвотных масс (объем, цвет, запах, консистенция, «кофейная гуща», наличие желчи, крови, характер остатков пищи), а также уточнить, есть ли другие симптомы, с их детализацией (характеристика болевого синдрома с указанием локализации, потеря массы тела, дисфагия, чувство раннего насыщения, вздутие живота, характер и кратность стула, патологические приме-

си в каловых массах, повышение температуры). При сборе анамнеза уточняются факт и продолжительность приема лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний, нарушение менструального цикла, наличие вредных привычек (курение, прием алкоголя).

Острая рвота характеризуется продолжительностью симптомов 7 дней и менее [2]. Необходимо учитывать, что ощущение тошноты и акт рвоты могут оказаться реакцией на физиологические процессы и проявления патологических состояний. В острой ситуации Т/Р нередко являются «целесообразными», например защищают от проглоченных инородных тел, испорченной пищи или ядовитого агента. Помимо этого острые Т/Р могут появляться при токсикоинфекциях, инфаркте миокарда, травмах опорно-двигательного аппарата, гипертоническом кризе или как кратковременный побочный эффект медикаментозного лечения. Хронические Т/Р возникают при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем, в том числе неврологической патологии, эндокринных нарушениях, психогенных расстройствах и приеме лекарственных препаратов (рис. 1).

Наиболее частой причиной Т/Р является побочное действие лекарственных препаратов. Факторами риска Т/Р, вызванных химиотерапией, являются женский пол, возраст моложе 55 лет, страх перед лечением, сопутствующая патология и предшествующий анамнез Т/Р. Рвота у 90% больных онкологическими заболеваниями развивается на фоне приема циклофосфамида, дакарбазина и др. [9].

Отмечена прямая связь появления рвоты с продолжительностью операции и наркоза. Большинство анестезиологических средств обладает потенциальным рвотным действием, а при увеличении продолжительности анестезии обычно повышается общая доза седативных и наркотических средств, возрастает возможность их токсического действия на рецепторный аппарат триггерной зоны [10]. Как правило, послеоперационная Т/Р (ПОТР) появляется в течение 24 ч после хирургической операции, частота во многом зависит от характера и локализации оперативного вмешательства [11]. Наиболее часто ПОТР появляется при эндоскопических операциях на яичниках, лапароскопических вмешательствах, операциях на среднем ухе и отоларингологии, а также при операциях на мышцах глазного яблока при косоглазии [12]. Менее часто ПОТР развивается при оперативных вмешательствах, выполненных в амбулаторных медицинских учреждениях [13]. Факторами риска ПОТР являются мигрень в анамнезе, этническая принадлежность, увеличение продолжительности анестезии, тревожное и беспокойное состояние перед операцией и другие причины. Существующие системы оценки риска позволяют с точностью от 55 до 80% предсказать, у каких пациентов появится ПОТР. Почти всегда ПОТР саморазрешается и не приводит к летальному исходу, однако может стать причиной дегидратации, электролитных нарушений и расхождения швов [14].

Осложнения хирургических операций на желудке и желчевыводящих путях, объединяемые под общими названиями «синдром оперированного желудка» и «постхолецистэктомический синдром», также могут сопровождаться Т/Р. Проявления демпинг-синдрома, который развивается после резекции желудка или неселективной ваготомии, обусловлены быстрой эвакуацией содержимого из желудка и высокой осмотической нагрузкой на тонкую кишку. Тошнота и общий дискомфорт сочетаются с признаками активации парасимпатической нервной системы. При стенозе отводящей петли, гастрите культи желудка также возможно появление Т/Р [4].

Заболевания органов пищеварения, вызывающие Т/Р, при проведении дифференциального диагноза можно разделить на острые и хронические состояния. Причинами острых Т/Р являются инфекции ЖКТ, панкреатит, желчная колика, аппендицит, кишечная непроходимость (ущемлен-

**Рис. 1. Дифференциальный диагноз при Т/Р (упрощенная схема).**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Патология системы органов пищеварения</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диспепсия</li> <li>Гастропарез</li> <li>Панкреатит</li> </ul> <p>Хроническая псевдообструкция кишечника</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Энтерит</li> </ul> <p>Непроходимость (заворот, инвагинация кишечника, новообразование)</p> <p>Гепатобилиарные причины (гепатит, билиарная гипертензия)</p> <p>Воспалительные заболевания кишечника</p> | <p><b>Лекарства и токсины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антиаритмики</li> <li>Антибиотики</li> <li>Антиконвульсанты</li> <li>Химио-, лучевая терапия</li> <li>Витамины</li> <li>Оральные контрацептивы</li> <li>Этанол</li> <li>Марихуана</li> <li>Опиоиды</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| <p><b>Поражения ЦНС и психогенные причины</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение внутричерепного давления (опухоль, энцефалит, гидроцефалия)</li> <li>Патология вестибулярного аппарата</li> <li>Мигрень</li> <li>Черепно-мозговая травма</li> <li>Анорексия/булимия</li> <li>Депрессия</li> </ul>                                                                                                                                 | <p><b>Кардиальная и сосудистая патология</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ишемия</li> <li>Сердечная недостаточность</li> </ul> <p><b>Заболевания соединительной ткани</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>СКВ, склеродермия</li> </ul>                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>Инфекции, в том числе COVID-19</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>Обменные и эндокринные расстройства</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Диабетический кетоацидоз</li> <li>Электролитные нарушения</li> <li>Надпочечниковая недостаточность</li> <li>Тиреотоксический криз</li> <li>Беременность</li> <li>Уремия</li> <li>Гипо- и гиперпаратиреоз</li> <li>Фенилкетонурия</li> <li>Лактацидоз</li> <li>Галактоземия</li> <li>Непереносимость фруктозы</li> <li>Семейная средиземноморская лихорадка</li> </ul> |

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, СКВ – системная красная волчанка.

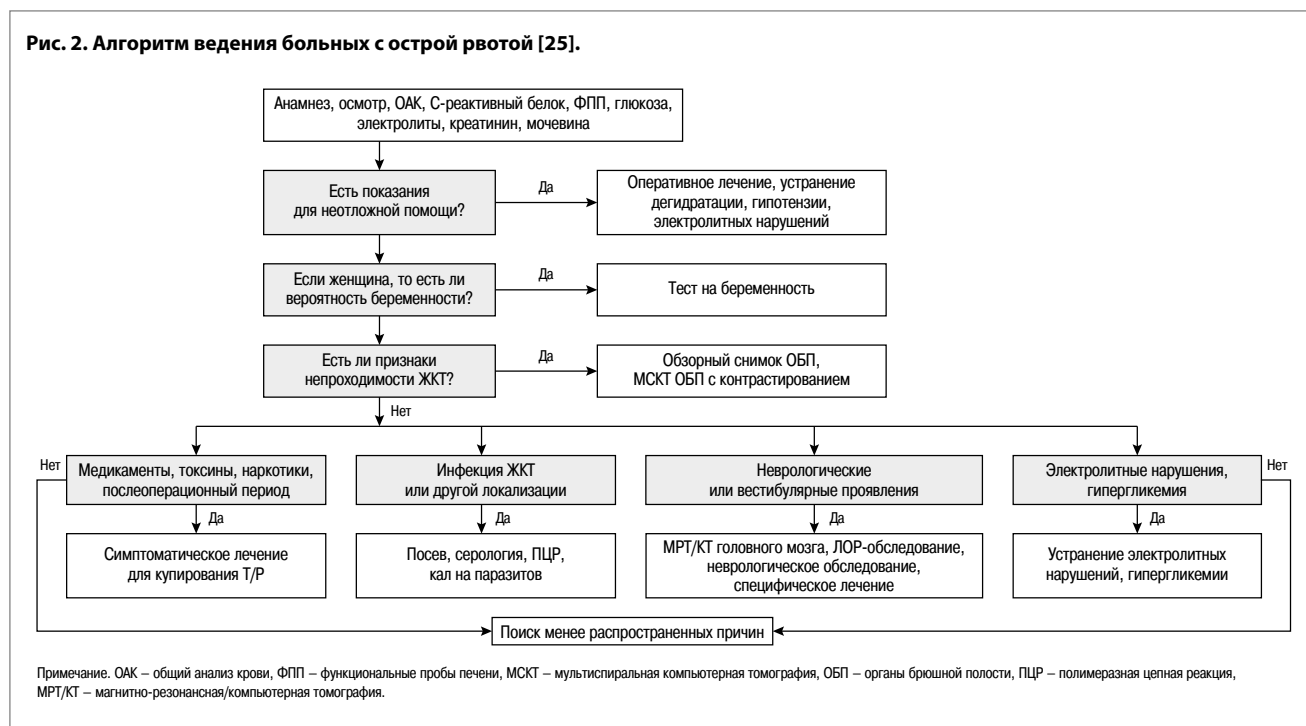


ная грыжа, инвагинация кишечника и др.). Хронические Т/Р могут быть обусловлены функциональной диспепсией, гастропарезом и хронической псевдообструкцией кишечника [15]. К причинам гастропареза относятся язвы, рубцовые изменения и опухоли желудка, ваготомия, сахарный диабет, поражения центральной нервной системы, дерматомиозит, висцеральная миопатия, гипотиреоз, идиопатическая псевдообструкция кишечника, нервная анорексия, беременность, острые инфекции, метаболические расстройства, некоторые лекарственные препараты [16].

Т/Р – распространенная проблема, с которой в I триместре беременности сталкиваются от 59 до 70% женщин, в то время как тяжелая Т/Р (*hyperemesis gravidarum* – неконтролируемая рвота беременных) возникает у 1–5% беременных и требует госпитализации [17]. Тошнота и многократная рвота характерны в I триместре беременности, чаще всего на сроке до 9 нед. При возникновении указанных клинических проявлений после 9 нед следует учитывать сопутствующую патологию. В рекомендациях Американской коллегии акушеров и гинекологов [18] указывается, что назначение комплекса поливитаминов на протяжении 1 мес до планируемой беременности может уменьшить степень клинического проявления Т/Р. Для купирования *hyperemesis gravidarum* показано использование витамина В6 (пиридоксина). Если при проявлении клинических признаков обезвоживания невозможно пероральное восполнение жидкости, то проводится внутривенная гидратация.

В статьях, опубликованных в последние годы, уделяется внимание такому аспекту данной проблемы, как экономическое бремя Т/Р для системы здравоохранения: Т/Р беременных и связанные с этим длительные периоды нетрудоспособности [19]; Т/Р на фоне химиотерапии и расходы на медицинское обслуживание [20]; ПОТР в амбулаторных хирургических центрах, что приводит к удорожанию пребывания пациента в медицинском учреждении, препятствует проведению запланированных хирургических вмешательств в год в центре в связи с увеличением длительности восстановительного периода и трудозатрат медицинского персонала [21].

Рис. 2. Алгоритм ведения больных с острой рвотой [25].



## Осмотр

При первичном осмотре и в процессе наблюдения изменяются рост, масса тела, индекс массы тела, артериальное давление, пульс, осматривается язык (желтый налет указывает на дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс), выявляются признаки обезвоживания (тургор кожи), признаки анемии (бледность и сухость кожных покровов, выпадение волос, ломкость ногтей, тахикардия), а также наличие лимфаденопатии, желтухи, царапин на тыльной стороне кистей (признак Рассела – патогномоничен для булимии при самоиндуцированной рвоте), гиперпигментация кожи и слизистых оболочек (при болезни Аддисона), глазные симптомы (тиреотоксикоз). Пальпация, перкуссия, аускультация живота помогут сузить дифференциально-диагностический круг заболеваний. При пальпации оцениваются резистентность и напряжение брюшной стенки, болезненность какого-либо участка, перитонеальные симптомы. Особое внимание следует уделять наличию вздутия живота, грыж (паховая, белой линии живота, пупочная и др.). Аускультация живота обязательна для своевременной диагностики непроходимости кишечника, в том числе частичной, и перитонита (усиление звуков или, наоборот, их полное отсутствие). Необходимо исключить объемные образования в брюшной полости, перитонит, кишечную непроходимость, и по возможности неврологические симптомы, включая отек зрительного нерва, нистагм, фотофобию и ригидность мышц шеи [22]. Психогенные причины, такие как депрессия и тревога, также могут быть своевременно распознаны во время сбора анамнеза и физикального обследования [23].

## Лабораторные тесты и инструментальное обследование

Изначально лабораторное обследование включает общий анализ крови и электролитный состав. Дополнительные лабораторные тесты основываются главным образом на данных анамнеза и физикального осмотра. Для женщин детородного возраста целесообразно проведение теста на беременность не только для определения того, может ли беременность стать причиной симптомов, но и в качестве предварительного условия для проведения любых рентгенологических исследований. При подозрении на воспалительный процесс показано исследование маркеров воспаления (С-реактивный белок), на патологию органов

пищеварения – активность ферментов поджелудочной железы и функциональные пробы печени, на сахарный диабет и подозрение на него – уровень гликозилированного гемоглобина, уровень тиреотропного гормона (патология щитовидной железы), уровень утреннего кортизола (недостаточность надпочечников), концентрации кальция в сыворотке крови (гиперкальциемия).

Инструментальные методы диагностики также основываются на данных анамнеза и осмотра и могут включать самые разнообразные виды обследования, в том числе функциональное, рентгенологическое, ультразвуковое, эндоскопическое и магнитно-резонансное исследования [24]. При отсутствии органических изменений следует предполагать функциональную природу Т/Р. При дегидратации, метеоризме, лихорадке и других признаках, заставляющих подозревать острую хирургическую патологию, необходимо проведение обзорного рентгенологического снимка органов брюшной полости для исключения кишечной непроходимости.

Алгоритм ведения больных с острой рвотой представлен на рис. 2 [25].

## Лечение Т/Р

Первый шаг ведения пациентов включает в себя прекращение приема лекарственных препаратов, вызывающих подозрение на связанные с ними побочные эффекты. Обязательный компонент лечения – восстановление водно-электролитных нарушений (инфузионная терапия), а также назначение соответствующей нозологии диеты или парентерального питания. Медикаментозная терапия направлена на купирование симптомов (табл. 1) и лечение нозологии, ставшей причиной Т/Р.

Домперидон впервые появился в продаже в 1978 г. и в настоящее время успешно используется в 100 странах мира для лечения гастропареза, моторных нарушений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и в качестве противорвотного препарата. Домперидон – производное бензимидазола, является антагонистом дофаминовых (D) рецепторов, блокирует периферические D<sub>2</sub>-рецепторы в триггерной зоне хеморецепторов, оказывает прокинетическое действие в желудке и проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, практически не проникает через гематоэнцефалический

барьер [26]. Потенциальные нежелательные последствия сводятся к взаимодействию с D<sub>2</sub>-рецепторами сердечно-сосудистой системы [27]. В исследовании J. Biewenga и соавт. [28] продемонстрировано, что домперидон в дозировке 20 мг 4 раза в сутки (80 мг/сут) не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT. В другом ретроспективном исследовании пациенты с Т/Р получали домперидон в дозировке от 40 до 120 мг/сут, при этом у 90% больных суточная доза варьировала от 80 до 120 мг на протяжении длительного промежутка времени. При анализе ЭКГ выявлялись лишь незначительные изменения QT, а случаев нарушения ритма у больных не выявлено. При этом отмечалось клинически значимое улучшение в виде купирования Т/Р у 73% пациентов. В исследовании не выявлено связи между удлинением QT с суточной дозой домперидона, индексом массы тела или возрастом [29]. Ученые пришли к выводу, что взвешенный подход к назначению домперидона позволяет добиться хорошего клинического ответа в виде купирования Т/Р и исключить риски развития побочных эффектов. Обсуждая побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема препарата, необходимо упомянуть о хронологии всего процесса использования домперидона в международной практике. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в 2004 г. проявило беспокойство из-за потенциального риска для здоровья, связанного с использованием внутривенного введения высоких дозировок домперидона (off-label) лактирующими женщинами для увеличения выработки грудного молока [30], на фоне чего у некоторых из них появились указанные побочные действия. Примечательно, что в настоящее время пациенты в США могут принимать домперидон в дозировке 120 мг/сут по протоколу, одобренному Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. S. Reddymasu и соавт. согласно проведенному обзору литературных данных об использовании домперидона в период с 1978 по 2007 г. пришли к выводу, что домперидон может быть использован для купирования Т/Р любого генеза, лечения гастропареза, поскольку имеет превосходный профиль безопасности при пероральном применении на протяжении 1 мес в дозировке 10 мг перед приемом пищи (3 раза в день) и перед сном [31].

Помимо этого в Клинических рекомендациях по мигрени, одобренных Минздравом России, блокаторы дофаминовых рецепторов (метоклопрамид и домперидон) предлагаются в составе комплексной терапии приступов мигрени при выраженной Т/Р (уровень убедительности рекомендаций А) со ссылками в комментариях на то, что прокинетики «уменьшают гастростаз и улучшают всасывание обезболивающих средств». Дозировка домперидона у пациентов с мигренью составляет 20–30 мг внутрь, при этом указывается, что его побочные эффекты менее выражены, чем у метоклопрамида [32].

На рынке Российской Федерации зарегистрированы различные торговые наименования лекарственных средств с международным наименованием действующего вещества «домперидон». Особого внимания заслуживает отечественный препарат Мотилорус®. Мотилорус® выпускается в лекарственной форме диспергируемых таблеток, обладает мятным вкусом и соответствует необходимым требованиям по качеству. Диспергируемая форма выпуска препарата Мотилорус® в дозировке 10 мг позволяет назначать его как в виде курсового лечения, так и в режиме по требованию. Необходимо предварительно растворить препарат в воде и принимать его мелкими порциями, это очень удобно для пациентов, особенно при острой Т/Р. Интерес для клинициста представляет то, что в составе препарата Мотилорус® присутствует масло мяты перечной, что позволяет предположить его положительное воздействие на купирование тошноты у больных с абдоминальной болью,

Таблица 1. Медикаментозная терапия для купирования Т/Р

| Группа лекарственных препаратов                           | Показания к назначению                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антихолинергические средства                              | Препараты назначают перед поездками на автомобиле, морском транспорте, а также при вестибулярных расстройствах                                                                                                                                                                                              |
| Антагонисты серотониновых (5-HT <sub>3</sub> ) рецепторов | Эффективны при рвоте, вызванной химио- и лучевой терапией, а также в абдоминальной хирургии. Противорвотный эффект повышается при сочетании с дексаметазоном, вводимым внутривенно. Хорошо переносятся, в редких случаях могут возникнуть умеренная головная боль, транзитное увеличение трансaminaз, запор |
| Антагонисты NK1-рецепторов                                | Предназначены для профилактики и лечения Т/Р, связанных с химиотерапией. Для усиления противорвотной активности назначаются в комбинации с антагонистами серотониновых рецепторов, а также с кортикостероидами (чаще с дексаметазоном)                                                                      |
| Нейролептики                                              | Предназначены для профилактики и лечения Т/Р, связанных с химиотерапией. Побочные эффекты: сонливость, ортостатическая гипотония, гепатотоксичность. Предпочтительно принимать вечером. Не рекомендуется использовать метоклопрамид у пациентов, получающих оланзапин                                       |
| H <sub>1</sub> -блокаторы                                 | Лечение Т/Р, обусловленных вестибулярными нарушениями, применяются при укачивании, а также при беременности, уремии и в послеоперационном периоде. Не действуют на ХТЗ и потому неэффективны при рвоте, вызванной другими причинами, в частности лекарственными средствами и заболеваниями ЖКТ              |
| Блокаторы серотониновых рецепторов                        | Используются в лечении больных, получающих химио- и лучевую терапию. Эффективность повышается при сочетании с дексаметазоном (внутривенно)                                                                                                                                                                  |
| Блокаторы дофаминовых рецепторов                          | Наиболее часто назначаются при патологии ЖКТ, сопровождающейся моторно-эвакуаторными расстройствами, которые проявляются симптомами диспепсии, включая Т/Р                                                                                                                                                  |

поскольку мята перечная давно и с успехом используется для лечения синдрома раздраженного кишечника, болезни желчевыводящей системы за счет холеретической активности, противорвотного, антисептического и антистрессового действия.

## Заключение

Т/Р – это неприятные симптомы, которые знакомы каждому человеку. Причины их разнообразны, патофизиологические механизмы сложны и многофакторны. Использование предложенного алгоритма последовательных действий поможет практикующему врачу-терапевту и гастроэнтерологу провести дифференциальную диагностику между синдромосходными заболеваниями на этапе первичного обращения, назначить необходимое обследование и подобрать эффективное лечение. Тщательная детализация жалоб, подробный сбор анамнеза и физикальное обследование формируют основу для проведения дифференциального диагноза и определяют дальнейшее обследование. Лечение Т/Р направлено на устранение их основной причины и облегчение симптомов с использованием прокинетики средств. Назначение препарата Мотилорус® позволяет быстро купировать Т/Р, создавая пациенту комфортные условия для проведения обследования и выздоровления.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все ав-

торы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

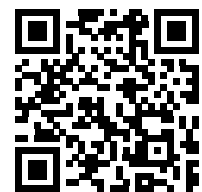
**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Tellez F, Martinez A, Picazo Mendoza D, et al. Impact of chronic nausea and vomiting syndrome on work productivity and quality of life: a prospective case-control study. Poster presented at: ACG 2020 Virtual Annual Meeting; October 23-28, 2020.
- Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1860-7. DOI:10.1053/j.gastro.2003.09.040
- Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018 [Ivashkin VT. Gastroenterologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian)].
- Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Тошнота и рвота в гастроэнтерологической практике. *PMЖ*. 2001;9(1):28 [Shul'pekova YuO, Ivashkin VT. Toshnota i rvota v gastroenterologicheskoi praktike. *RMZH*. 2001;9(1):28 (in Russian)].
- Heckroth M, Luckett RT, Moser C, et al. Nausea and vomiting in 2021: a comprehensive update. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(4):279. DOI:10.1097/MCG.0000000000001485
- Cangemi DJ, Kuo B. Practical perspectives in the treatment of nausea and vomiting. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):170-8. DOI:10.1097/MCG.000000000000116
- Zhong W, Shahbaz O, Teskey G, et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5797. DOI:10.3390/ijms22115797
- Sullivan A, Temperley L, Ruban A. Pathophysiology, aetiology and treatment of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1615-31. DOI:10.1007/s10620-020-06287-2
- Mosa ASM, Hossain AM, Lavoie BJ, Yoo I. Patient-related risk factors for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Front Pharmacol*. 2020;11:329. DOI:10.3389/fphar.2020.0032
- Буров Н.Е. Тошнота и рвота в клинической практике (этиология, патогенез, профилактика и лечение). *PMЖ*. 2002;10(8):390 [Burov NE. Toshnota i rvota v klinicheskoi praktike (etiologiya, patogenez, profilaktika i lechenie). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(8):390 (in Russian)].
- Amirshahi M, Behnamfar N, Badakhsh M, et al. Prevalence of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(1):48-56. DOI:10.4103/sja.SJA\_401\_1911
- Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2019;131(2):411-48. DOI:10.1213/ANE.0000000000004833
- Gan TJ. Postoperative nausea and vomiting: can it be eliminated? *JAMA*. 2002;287(10):1233-6. DOI:10.1001/jama.287.10.1233
- Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102(6):1884-98. DOI:10.1213/01.ANE.0000219597.16143.4D
- Pasricha PJ, Colvin R, Yates K, et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):567-76. DOI:10.1016/j.cgh.2011.03.003
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Рвота и тошнота: патогенез, этиология, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2005;1:58-61 [Iakovenko EP, Grigor'ev Pya, Agafonova NA, et al. Rvota i toshnota: patogenez, etiologiya, diagnostika, lechenie. *Farmateka*. 2005;1:58-61 (in Russian)].
- Ушкалова Е., Романова О., Илларионова Т. Фармакотерапия при тошноте и рвоте у беременных. *Врач*. 2011;3:24-8 [Ushkalova E, Romanova O, Illarionova T. Farmakoterapiya pri toshnote i rvote u beremennykh. *Vrach*. 2011;3:24-8 (in Russian)].
- ACOG practice bulletin № 189 Summary: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):190-3. DOI:10.1097/AOG.0000000000002450
- Gadsby R, Rawson V, Dziadulewicz E, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and resource implications: the NVP. Impact Study. *Br J Gen Pract*. 2019;69(680):e217-23. DOI:10.3399/bjgp18X700745
- Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100278. DOI:10.1016/j.ctarc.2020.100278
- Gress K, Urits I, Viswanath O, Urman RD. Clinical and economic burden of postoperative nausea and vomiting: analysis of existing cost data. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2020;34(4):681-6. DOI:10.1016/j.bpa.2020.07.003
- Ивашкин В.Т. Препедвтика внутренних болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Ivashkin VT. Propedevtika vnutrennikh boleznei. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
- Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120(1):263-86. DOI:10.1053/gast.2001.20516
- Heckroth M, Luckett RT, Moser C, et al. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(4):279-99. DOI:10.1097/MCG.0000000000001485
- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Slesinger and fordtrans gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.
- Parkman HP, Jacobs MR, Mishra A, et al. Domperidone treatment for gastroparesis: demographic and pharmacogenetic characterization of clinical efficacy and side-effects. *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):115-24. DOI:10.1007/s10620-010-1472-2
- Marzi M, Weitz D, Avila A, et al. Cardiac adverse effects of domperidone in adult patients: a systematic review. *Rev Med Chil*. 2015;143(1):14-21. DOI:10.4067/S0034-98872015000100002
- Biewenga J, Keung C, Solanki B, et al. Absence of QTc prolongation with domperidone: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT/QTc study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2015;4(1):41-4. DOI:10.1002/cpdd.126
- Ortiz A, Cooper CJ, Alvarez A, et al. Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *Am J Med Sci*. 2015;349(5):421-4. DOI:10.1097/MAJ.0000000000000439
- Domperidone IND Packet. For Sponsors Treating Patients with Gastrointestinal Motility Disorders. Last Updated September 27, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/100064/download>. Accessed: 24.05.2023.
- Reddydasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2036-45. DOI:10.1111/j.1572-0241.2007.01255.x
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Мигрень. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/KP%20Мигрень%202021.pdf>. Ссылка активна на 24.05.2023 [Ministry of Health of the Russian Federation. Migraine. Clinical guidelines. 2020. Available at: <https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/KP%20Мигрень%202021.pdf>. Accessed: 24.05.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2023

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU