

УДК 614.2

О.В. Ониськова, Л.О. Ющенко, І.В. Залевська

## Побічні дії при застосуванні антиеметичних препаратів у дітей старшого віку

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2017.3(71):93-96; doi 10.15574/PP.2017.71.93

**Мета** — вивчити частоту виникнення екстрапірамідних порушень у дітей при застосуванні метоклопраміду.

**Пацієнти та методи.** Проаналізовано випадки побічних дій метоклопраміду у вигляді екстрапірамідних порушень, зафіксовані в документації різних відділень Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та амбулаторних картах хворих за 2016 р. Усього — 6 епізодів побічних дій метоклопраміду у дітей старшого віку (10–15 років). Під час збору анамнезу звернуто увагу на кратність призначення, дозування, шлях введення метоклопраміду, дату та форму випуску, а також показання, якими керувалися лікарі при виборі даного препарату. Проведено комплексні обстеження дітей: загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження з визначенням загального, прямого та непрямого білірубіну, трансаминаз, білкового та електролітного спектру, глюкози в плазмі крові, дослідження копроцитограми, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, аналіз випорожнень на приховану кров. Серед інструментальних методів — УЗД серця, органів черевної порожнини та заочеревинного простору, ЕКГ, МРТ для виключення об'ємно-вогнищевих захворювань головного мозку. Дітей консультовано суміжними спеціалістами, зокрема, нейрохірургом, неврологом та окулістом.

**Результати.** Враховуючи часті виникнення екстрапірамідних порушень у дітей старшого віку, доцільно зменшити частоту застосування метоклопраміду в амбулаторних умовах та застосовувати альтернативні препарати відповідно до рекомендацій протоколів МОЗ України при лікуванні захворювань, які супроводжуються нудотою та блюванням.

**Висновки.** Розуміння особливостей роботи нейротрансмітерів, втягнутих у різні типи нудоти, підвищення інформованості лікарів про неврологічні порушення, пов'язані із застосуванням метоклопраміду, мають життєво важливе значення та можуть вплинути на частоту призначень даного препарату в дітей, зробити лікування безпечним та ефективним.

**Ключові слова:** антиеметичні засоби, метоклопрамід, побічні ефекти, екстрапірамідні розлади.

### Adverse effects of antiemetics in adolescents

O.V. Oniskova, L.O. Yushchenko, I.V. Zalewska

Vinnytsya National Pyrogov Memorial Medical University, Ukraine

Results of investigation of neurotransmitter pathways, practical approaches to the antiemetic use and frequency of side effects are present in the article. The study evaluated the prevalence of extrapyramidal disorders which may be possible in case of using antiemetics. Understanding of neurotransmitter pathways, physicians awareness about neurological disorders which may be possible in case of using antiemetics help clinicians to improve the effectiveness of treatment of different diseases with nausea and vomiting, it makes treatment safety and cost-effectiveness.

**Key words:** antiemetics, metoclopramide, adverse effects, extrapyramidal reactions.

### Побочные действия при использовании антиэметических препаратов у детей старшего возраста

O.V. Oniskova, L.A. Yushchenko, I.V. Zalewska

Вінницький національний медичний університет імені Н.І. Пирогова, Україна

**Цель** — изучить частоту возникновения экстрапирамидных нарушений у детей при применении метоклопрамида.

**Пациенты и методы.** Проанализированы случаи побочных действий метоклопрамида в виде экстрапирамидных нарушений, зафиксированные в документации разных отделений Винницкой областной детской клинической больницы и амбулаторных картах больных за 2016 г. Всего — 6 эпизодов побочных действий метоклопрамида у детей старшего возраста (10–15 лет). При сборе анамнеза обращено внимание на кратность назначения, дозировку, путь введения метоклопрамида, дату и форму выпуска, а также показания, которыми руководствовались врачи при выборе данного препарата. Проведены комплексные обследования детей: общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование с определением общего, прямого и непрямого билирубина, трансаминаз, белкового и электролитного спектра, глюкозы в плазме крови, исследования копроцитограми, анализ кала на наличие яиц гельминтов, анализ испражнений на скрытую кровь. Среди инструментальных методов — УЗИ сердца, органов брюшной полости и внебрюшного пространства, ЭКГ, МРТ для исключения объемно-очаговых заболеваний головного мозга. Дети консультованы смежными специалистами, в частности, нейрохирургом, неврологом и окулистом.

**Результаты.** Учитывая частое возникновение экстрапирамидных нарушений у детей старшего возраста, целесообразно снизить частоту приема метоклопрамида в амбулаторных условиях и применять альтернативные препараты согласно рекомендациям протоколов МЗ Украины при лечении заболеваний, сопровождающихся тошнотой и рвотой.

**Выводы.** Понимание работы нейротрансмиттеров, повышение информированности врачей о неврологических нарушениях, которые могут возникать при приеме антиэметических средств, поможет клиницистам повысить эффективность терапии заболеваний сопровождающихся тошнотой и рвотой, сделать лечение безопасным и экономически выгодным.

**Ключевые слова:** антиэметические препараты, метоклопрамид, побочные действия, экстрапирамидные расстройства.

**Вступ**

Нудота та блювання є частими проявами лікування, які ускладнюють якість життя пацієнтів різних вікових категорій [4]. У більшості випадків нудота та блювання виникають у дітей як рефлекторний прояв на різні подразники [1]. Часто вищевказані симптоми з'являються при гострих гастроентеритах, які є причиною 1,5 млн візитів щорічно до клінік первинної медичної допомоги та налічують 10% госпіталізацій у США [4, 8].

Блювання, як і нудота, що їй передуює, — це складна рефлекторна реакція, що контролюється структурами довгастого мозку: блювотним центром і тригерною зоною [2]. Зменшити симптоми, в ідеалі, можна шляхом усунення причин, які лежать в їх основі. Розуміння роботи нейротрансмітерів, втягнутих у різні типи нудоти, дасть змогу клініцистам підвищити ефективність терапії та зробити лікування економічно вигідним [9]. Центр нудоти у довгастому мозку стимулюється за допомогою трьох патофізіологічних шляхів, що в подальшому і спричиняє нудоту та блювання. Вісцеральна стимуляція викликає вивільнення допаміну та серотоніну, активація вестибулярного апарату та центральної нервової системи сприяє виділенню гістаміну та ацетилхоліну, а хеморецептори тригерної зони активують продукування допаміну та серотоніну [4].

Надалі вибір антиеметичних препаратів залежить від різних клінічних ситуацій. Вестибулярна нудота пов'язана з такими нейротрансмітерами, як гістамін та ацетилхолін, тому рекомендованими є антигістамінні та антихолінергічні препарати, які обмежують стимуляцію блювотного центру через пригнічення  $H_1$ -гістамінових та ацетилхолінових рецепторів відповідно. Представниками є меклізін та скополамін. Серед небажаних ефектів можна виділити седативний, схильність до закресів, сухість у роті, затримку сечовипускання. Трансдермальному скополаміну надають перевагу при профілактиці симптомів нудоти в осіб, які погано переносять подорожі.

Мігренозний головний біль часто супроводжується гастроінтестинальними симптомами. Близько 60% хворих мають нудоту та блювання під час гострих атак. Такі симптоми на фоні мігрені зумовлені центральними процесами за участю допаміну. Саме тому антагоністи допаміну, такі як метоклопрамід, прохлорперазин та хлорпромазин, є логічно препаратами вибору.

Нудота та блювання при гастроентеритах є результатом вісцеральної стимуляції опосередкованої першочергово через допамін та серотонін. Тому дієвими при цих станах є антагоністи допамінових і серотонінових рецепторів. Метоклопрамід, прометазин (піпольфен) та прохлорперазин блокують дофамінові ( $D_2$ ), а також серотонінові (5-НТ<sub>3</sub>) рецептори, тому можуть викликати виражений антигістамінний ефект та значну седатію. Завдяки цьому препарати чинять протиблювотну дію, мають регулюючий вплив на функції шлунково-кишкового тракту: посилюють тонус та рухову активність органів травлення, не впливаючи на секрецію шлунка [2]. Метоклопрамід зазвичай пацієнти добре переносять, але у зв'язку з блокуючим впливом на дофамінові рецептори ( $D_2$ ) можливі екстрапірамідні розлади, частота яких становить до 25%, в тому, седативний ефект, відчуття занепокоєння (по 10%), головний біль, діарея та нездужання (по 5%) [11]. Значно рідше зустрічається таке ускладнення після призначення метоклопраміду, як нейролептичний зловикісний синдром, що може привести до летального наслідку [6]. Проявами даного синдрому є: ригідність м'язів, порушення свідомості, гіпертермія, тахікардія, тахіпноє, підвищення потовиділення, зміна психічного стану та вегетативні дисфункції [7]. Характер та інтенсивність прояву рухових розладів, індукованих ліками, залежать від шляху їх введення, дозування і тривалості застосування [3]. Так, встановлено, що крапельне введення метоклопраміду зменшує частоту виникнення екстрапірамідних порушень порівняно з болюсним внутрішньовенним введенням даного препарату [10]. Автори одного з досліджень спостерігали появу екстрапірамідних розладів уже через 10 хвилин після доведеного введення 10 мг метоклопраміду, але частіше все ж таки вони виникали через 24–72 години після призначення у вікових дозах [3]. Екстрапірамідні порушення можуть виникати як у хворих, що тривало приймають метоклопрамід, так і після одноразового перорального застосування даного препарату [5]. Саме тому багато рекомендацій містять застереження, а деякі — навіть протипокази щодо використання метоклопраміду в дітей віком до 1 та від 5 років [11].

Селективні антагоністи серотоніну (ондансетрон) блокують 5-НТ<sub>3</sub> рецептори у тонкому кишечнику, вагусі та хеморецепторах тригерної зони, не належать до центральних допамінергічних блокувальників, але відіграють важливу роль у допамінергічній трансмісії шляхом зменшення

активності мезолімбічного допаміну [3]. Їх застосування є виправданим для зменшення симптомів нудоти та блювання. Вважається, що вони позбавлені неврологічних ускладнень, таких як екстрапірамідальні реакції. У більшості ситуацій ця група антиеметичних препаратів має замінити антагоністи допамінових рецепторів. Побічні ефекти зустрічаються рідко, але можуть супроводжуватися головним болем, діареєю, втомлюваністю та залежать від дози і шляху введення. Усі селективні антагоністи серотоніну здатні викликати безсимптомне подовження інтервалу QT і розширення комплексу QRS. Незважаючи на це, Кокрановські огляди декількох рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень дали змогу дійти висновку, що одна оральна доза ондансетрона усуває блювання та зменшує частоту госпіталізацій хворих [6].

**Мета** дослідження — вивчити частоту виникнення екстрапірамідних порушень у дітей при застосуванні метоклопраміду.

### Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано випадки побічних дій метоклопраміду у вигляді екстрапірамідних порушень, зафіксовані в документації різних відділень Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні та амбулаторних картах хворих за 2016 р. Усього — 6 епізодів побічних дій метоклопраміду в дітей старшого віку (10–15 років). Під час збору анамнезу звернуто увагу на кратність призначення, дозування, шлях введення метоклопраміду, дату та форму випуску, а також показання, якими керувалися лікарі при виборі даного препарату. Проведено комплексні обстеження дітей: загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження з визначенням загального, прямого та непрямого білірубіну, трансаміназ, білкового та електролітного спектру, глюкози в плазмі крові, дослідження копроцитограми, аналіз калу на наявність яєць гельмінтів, аналіз випорожнень на приховану кров. Серед інструментальних методів — УЗД серця, органів черевної порожнини та заочеревинного простору, ЕКГ, МРТ для виключення об'ємно-вогнищевих захворювань головного мозку. Дітей консультовано суміжними спеціалістами, зокрема, нейрохірургом, неврологом та окулістом.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

### Результати дослідження та їх результати

Половина дітей звернулася в приймальне відділення з тонічними судомми, які тривали понад 30 хвилин і були усунуті шляхом введення протисудомних препаратів. У першому випадку хлопчик (10 років) на фоні вірусної інфекції мав разове блювання та тривалу нудоту. З анамнезу відомо, що лікувався амбулаторно, оглянутий сімейним лікарем, отримував протівірусну та симптоматичну терапію. У разі виникнення нудоти у хлопчика матір давала йому самостійно (без призначення лікаря) метоклопрамід. Встановлено, що екстрапірамідні розлади з'явилися після прийому 3 таблеток. В інших двох випадках дівчата віком 14–15 років мали порушення менструального циклу, з приводу чого отримували гормонотерапію. Однією з побічних дій призначеного лікування була нудота, яку лікарі-гінекологи намагалися зменшити ін'єкційним введенням метоклопраміду, екстрапірамідні розлади виникли на другий день лікування. Інша половина опитаних дітей (віком 10, 11, 14 років) мала гострі та функціональні розлади гастроінтестинального тракту, які супроводжувалися вираженою нудотою та нестримним блюванням. Неврологічні порушення виникли після разового ін'єкційного введення метоклопраміду у вікових дозах. У результатах загальноклінічних та біохімічних досліджень усіх пацієнтів, після проведення інструментальних методів досліджень, а також отримання консультацій суміжних спеціалістів, не виявлено змін, які б свідчили про захворювання нервової системи.

### Висновки

Враховуючи часте виникнення екстрапірамідних порушень у дітей старшого віку, доцільно зменшити частоту застосування метоклопраміду в амбулаторних умовах та користуватися альтернативними препаратами згідно з рекомендаціями протоколів МОЗ України при лікуванні захворювань, які супроводжуються нудотою та блюванням.

Розуміння особливостей роботи нейротрансмітерів, втягнутих у різні типи нудоти, підвищення інформованості лікарів про неврологічні порушення, пов'язані з прийомом метоклопраміду, мають життєво важливе значення та можуть вплинути на частоту призначень даного препарату в дітей, зробити лікування безпечним та ефективним.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

- Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения / Дж.М. Хендерсон; пер. с англ. — Москва: ООО «БИНОРМ-Пресс», Харьков: ООО «МТК-Книга», 2005. — 3-е изд., испр. — 272 с.
- Шульперкова Ю.О. Тошнота и рвота в гастроэнтерологической практике / Ю.О. Шульперкова, В.Т. Ивашкин // РМЖ БОП. — 2001. — Т. 3 № 1. — С. 28—30.
- Extrapyramidal side effects after metoclopramide administration in a post-anesthesia care unit / Y.Y. Jo, Y.B. Kim, M.R. Yang, Y.J. Chang // Korean J. Anesthesiology. — 2012. — Vol. 63, № 3. — P. 274—276.
- Flake Z.A. Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting / Z.A. Flake, B.S. Linn, J.R. Hornecker // American Family Physician. — 2015. — Vol. 91, № 5. — P. 293—296.
- Moos D.D. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report / D.D. Moos, D.J. Hansen // J. Perianesth Nurs. — 2008. — Vol. 23, № 5. — P. 292—299.
- Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide in a child / A. Yaman, T. Kendirli, C. Odek [et al.] // Turk. J. Pediatr. — 2014. — Vol. 56, № 5. — P. 535—537.
- Neuroleptic Malignant Syndrome Associated With Metoclopramide Use in a Boy: Case Report and Review of the Literature / O. Wittmann, E. Sadot, O. Bisker-Kassif [et al.] // Am. J. Ther. — 2016. — Vol. 23, № 5. — P. 1246—1249.
- Prevalence of chronic metoclopramide use and associated diagnoses in the US pediatric population / R.B. Weinstein, D. Fife, S. Sloan [et al.] // Pediatr. Drugs. — 2015. — Vol. 17, № 4. — P. 331—337.
- Prokinetics prescribing in paediatrics: evidence on cisapride, domperidone, and metoclopramide / S1. Mt-Isa, S. Tomlin, A. Sutcliffe [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2015. — Vol. 60, № 4. — P. 508—514.
- Risk of extrapyramidal side effects comparing continuous vs. bolus intravenous metoclopramide administration: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / I. Cavero-Redondo, C. Alvarez-Bueno, D.P. Pozuelo-Carrascosa [et al.] // J. Clin. Nurs. — 2015. — Vol. 24, № 23—24. — P. 3638—3646.
- The Safety of Metoclopramide in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Lau Moon Lin, P.D. Robinson, J. Flank [et al.] // Drug. Saf. — 2016. — Vol. 39, № 7. — P. 675—687.

## Сведения об авторах:

**Ониськова Оксана Валерьевна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики детских заболеваний и ухода за больными детьми Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Ющенко Леся Александровна** — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики детских заболеваний и ухода за больными детьми Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

**Залевская Ирина Владимировна** — лаборант, пропедевтики детских заболеваний и ухода за больными детьми Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 56.

Статья поступила в редакцию 12.06.2017 г.

## НОВОСТИ

**DO IT NOW — СТАНЬ ГЕРОЕМ СВОГО ДНЯ!**

В Україні стартує ініціатива з боротьби з діабетом

**Корпорація «Артеріум» розпочала Всеукраїнський проект з профілактики діабету «Почни сьогодні».** Ініціативу підтримала найбільша в Україні мережа медичних лабораторій «Синево».

Проект вирізняється серед інших подібних ініціатив. Ядром кампанії став сайт — [doitnow.com.ua](http://doitnow.com.ua). Людина поринає в життєву історію, де вона робить вибір, переживає близькі кожному ситуації. Зважаючи на поведінку користувача, визначається ризик розвитку переддіабету та, якщо є небезпека, одразу пропонується записатися online на аналіз у найближчий лабораторний центр.

В Україні зареєстровано **1,2 млн людей із діабетом I та II типів**. Дану цифру можна подвоїти, оскільки ще стільки ж українців живуть із діабетом і навіть не здогадуються про це. **Понад 80%** випадків «набутого» діабету II типу можна уникнути завдяки зміні способу життя, якщо вчасно виявити проблему на ранній стадії, наприклад, коли у людини переддіабет.

Це вже не перша масштабна ініціатива «Артеріум». Раніше за підтримки компанії у Києві та Львові були прокладені «Маршрути здоров'я», щоб стимулювати

українців вести активний спосіб життя, який допомагає профілактиці ряду хвороб, зокрема й діабету.

**Про «Артеріум»**

Корпорація «Артеріум» — одна з провідних українських фармацевтичних компаній, створена в 2005 році. Корпорація об'єднує підприємства «Київмедпрепарат» і «Галичфарм». Будучи одним із лідерів фармгалузі України, компанія, крім забезпечення ефективними та якісними лікарськими засобами, реалізує ініціативи щодо підвищення інформованості пацієнтів про важливість профілактики та своєчасної діагностики та лікування різних патологій.

**Про «Синево»**

Медична лабораторія «Синево» — лідер українського ринку, що входить до європейської мережі лабораторій Synevo та є частиною медичного холдингу «Medico-veg», який належить Фонду Йонаса і Крістіни аф Йохник (Швеція).

Лабораторна мережа Synevo представлена у Німеччині, Польщі, Румунії, Туреччині, Україні, Білорусі, Грузії, Молдові, Болгарії, Сербії та нараховує більше 80 лабораторій у Європі.

**З питаннями озвертайтеся:**

Євген Нестеренко

Моб: +380-96-251-4576

Пошта: [e.nesterenko@newsfront.com.ua](mailto:e.nesterenko@newsfront.com.ua)