

УДК 616.34-009.11-036.12-07:616.748.1-002

## Современные принципы лечения запоров

М.А. Ливзан

*(ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Росздрава)*

### Modern principles of constipation treatment

М.А. Livzan

**Цель обзора.** Представить современные подходы к назначению слабительных препаратов при лечении запоров.

**Основные положения.** Слабительные средства обладают различным механизмом действия. При эпизодически возникающих запорах наиболее эффективны стимулирующие слабительные. Наличие pH-зависимой оболочки, благодаря которой действующее вещество доставляется к толстой кишке, а также предсказуемый по времени наступления эффект и профиль безопасности выделяют дьюлаколax (бисакодил) среди средств этой группы. При хронических запорах с необходимостью длительной терапии лучшие результаты лечения отмечаются при применении осмотических слабительных, которые в случае резистентных запоров назначаются в сочетании со стимулирующим слабительным.

**Заключение.** Слабительные препараты должны назначаться дифференцированно с учетом различий в механизмах их действия.

**Ключевые слова:** запоры, слабительные средства, бисакодил.

**The aim of review.** To present up-to-date approach to prescription of laxatives at treatment of constipation.

**Original positions.** The laxatives are agents with the various mode of action. At incidentally developing constipation stimulative laxatives are most effective. Presence of pH-dependent coating due to which the active substance is delivered to the large intestine, and also predictive time of the effect onset and safety profile make dulcolax (Bisacodyl) an agent of choice among drugs of this group. At chronic constipation with necessity of prolonged treatment the best results of treatment are obtained at application of osmotic laxatives which in case of resistant constipation are prescribed in combination with stimulative purging.

**Conclusion.** Laxatives prescription should be differentiated with account of differences in mechanisms of their action.

**Key words:** constipations, laxatives, Bisacodylum.

В практике врача большой удельный вес занимают заболевания, при которых назначаются препараты, относящиеся к безрецептурным, а нередко пациент еще до консультации врача самостоятельно, ориентируясь на мнение знакомых и родственников, принимает средства этой группы. Так, согласно эпидемиологическим данным, при распространенности запоров среди взрослой популяции пациентов не менее 15% по назначению врача приобретается лишь 10% слабительных средств [14, 23, 25]. Максимальная частота запоров ассоциируется с социально-экономическим статусом, уровнем физической активности, возрастом старше 65 лет [2]. Однако рассматриваемое положение не столь однозначно. Среди препаратов, приобретаемых женщинами в возрасте до 40 лет, слабительные средства уступают лишь гормональ-

ным контрацептивам [19]. Запоры существенно влияют на качество жизни пациентов, снижают производительность их труда, что делает эту патологию и соответственно выбор оптимальной терапии с позиций ее эффективности и безопасности весьма важной социально-экономической проблемой [7].

Запоры — нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной нормой или систематическим недостаточным опорожнением кишечника [1]. В соответствии с Римскими критериями III [8] субъективные и объективные признаки функциональных запоров включают в себя:

А — натуживание в течение по крайней мере 25% от всего времени акта дефекации;

В — шероховатый или твердый стул по крайней мере в 25% всех актов дефекации;

С — ощущение неполной эвакуации по крайней мере в 25% всех актов дефекации;

Д — ощущение аноректальной обструкции/блокады по крайней мере в 25% всех актов дефекации;

Е — необходимость мануальных приемов для облегчения по крайней мере в 25% актов дефекации (например, пальцевая эвакуация, поддержка тазового дна);

Г — отмечается менее 3 актов дефекации в неделю; самостоятельный стул редко возникает без использования слабительных средств.

При диагностике причин и выборе оптимального для больного препарата следует определить типы запоров:

- с нормальным транзитом кишечного содержимого;
- с замедленным транзитом вследствие неправильного образа жизни и характера питания, в рамках *синдрома раздраженного кишечника* (СРК);
- обусловленные аноректальными расстройствами.

Кроме того, выделяют временные запоры (продолжаются менее 3 мес), связанные с изменением условий быта и характера пищи, эмоциональным стрессом, депрессией, беременностью, длительным постельным режимом, приемом различных лекарственных препаратов, применением сульфата бария при рентгенологических исследованиях [18].

Хронические запоры встречаются при различных гастроэнтерологических заболеваниях (включая патологию аноректальной зоны), эндокринных и метаболических нарушениях, неврологических заболеваниях, действии психогенных факторов.

При первичном приеме больного, страдающего запорами, предусматривается общее непосредственное обследование, а также проктологическое исследование. Помимо этого, необходимо проведение общего и биохимического анализов крови, общего анализа кала, ультразвукового исследования органов брюшной полости и органов малого таза, фиброколоноскопии с гистологическим исследованием взятых биоптатов (и/или ирригоскопии).

Если при первичном обследовании установлены причины хронических запоров, то дальнейшее лечение осуществляется в соответствии со стандартами выявленного заболевания. Пациенты без органических причин запоров, чьи жалобы отвечают диагностическим критериям функциональных запоров или СРК, могут получать адекватное лечение без проведения дополнительных исследований. В ряде руководств указывается, что у лиц моложе 50 лет, не имеющих симптомов «тревоги» (потеря массы тела, короткий анамнез симпто-

мов, болевой синдром, лихорадка и др.), а также клинических и лабораторных признаков анемии или воспаления, эндоскопическое исследование толстой кишки на первичном этапе не является строго обязательным [1, 20].

Основным критерием эффективности терапии является достижение нормальной консистенции кала и частоты дефекаций 1 раз в 1–2 дня без затруднений [11]. С этой целью применяются как немедикаментозные, так и медикаментозные методы.

### Немедикаментозные методы терапии

Следует пересмотреть диету, сформировать у пациента привычку регулярного опорожнения кишечника и активизировать двигательную активность [10, 11]. В качестве общепринятого стандарта на начальном этапе выступают относительно простые меры. Коррекция образа жизни заключается в изменении потребляемой пищи и увеличении физической активности. Больные получают рекомендации соблюдать диету, обогащенную пищевыми волокнами (более 20 г/день). В рационе должны преобладать продукты с высоким содержанием растительной клетчатки: овощи, фрукты, каши, мюсли, хлеб из муки грубого помола, чернослив, курага, инжир. Употребление риса, манной каши, шоколада, сдобных хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий необходимо ограничить. Рекомендуют увеличить объем принимаемой жидкости до 1,5–2 л в сутки, а в выборе напитков отдавать предпочтение минеральной воде, сокам (морковному, персиковому, абрикосовому, сливовому, тыквенному) и кисломолочным продуктам. От какао, черного крепкого чая и сладких газированных напитков желательно отказаться или значительно ограничить их употребление.

Помимо этого, с больным обсуждаются режим дня и привычки, связанные с осуществлением акта дефекации. Акцентируется внимание на распознавание позыва на дефекацию и обеспечение условий для его реализации [24]. Рекомендуется прибегать к натуживанию только при наличии позыва. Пациентам необходимо усилить двигательную активность, выполнять физические упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки и тазового дна.

К немедикаментозным методам терапии относятся и «биофидэктерапия» (biofeedback), нацеленная на выработку и поддержание эффективно натуживания при позыве на дефекацию [13].

### Медикаментозные методы терапии

Если при хронических запорах немедикаментозные меры не позволяют достичь нормализации частоты и характера стула либо если мы имеем

Таблица 1

## Определение степени доказательности (для методов лечения)

Метод лечения	Степень доказательности
A — вмешательство настоятельно рекомендуется	Высококачественный систематический обзор, мета-анализ
E — вмешательство настоятельно не рекомендуется	Большие рандомизированные контролируемые исследования с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
B — вмешательство рекомендуется	Небольшие рандомизированные контролируемые исследования с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования
D — вмешательство не рекомендуется	Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
C — вмешательство возможно, но не гарантированы результаты	Ретроспективные сравнительные исследования Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы Неформализованный опыт экспертов

дело с эпизодическими запорами и необходимостью достижения быстрого эффекта, назначаются слабительные средства [21, 23].

Клинические рекомендации, разрабатываемые на основе доказательных данных, полученных при крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях и в ходе обобщающих систематизированных обзоров и мета-анализов, предполагают выбор наиболее эффективных и безопасных средств [3, 12]. Как известно, в настоящее время выделяют несколько уровней доказательности лечебных рекомендаций (табл. 1) [12].

Эффективность различных групп слабительных препаратов целесообразно оценивать с учетом данных о степени ее доказательности.

### 1. Слабительные, содержащие пищевые волокна

Эти препараты содержат пустые клеточные оболочки растений, которые набухают после их приема и таким образом удерживают воду в просвете кишечника.

Таблица 2

Информация о безопасности применения слабительных средств у беременных согласно требованиям FDA

Лекарственный препарат	Категория	Средняя доза
Полиэтиленгликоль	C	17 г/сут
Лактулоза	B	15–30 мл/сут
Сена	C	17–34 мг/сут
Бисакодил	B	5–30 мг/сут

**Примечание.** Класс B: нет доказательств повреждающего действия на плод (принимались ограниченным числом беременных). Класс C: возможно обратимое воздействие на плод (эмбриотоксическое действие у животных); контролируемые исследования у людей не проводились.

Исследования, оценивающие эффективность псиллума (препарат мукофальк), характеризуются коротким периодом наблюдения и недостаточным объемом выборки. Слабительный эффект препаратов этой группы имеет уровень рекомендаций B [11, 15].

### 2. Осмотические слабительные

Содержат плохо абсорбируемые ионы или молекулы, повышающие осмотический градиент. К препаратам данной группы относятся лактулоза, полиэтиленгликоль, гидроксид магния.

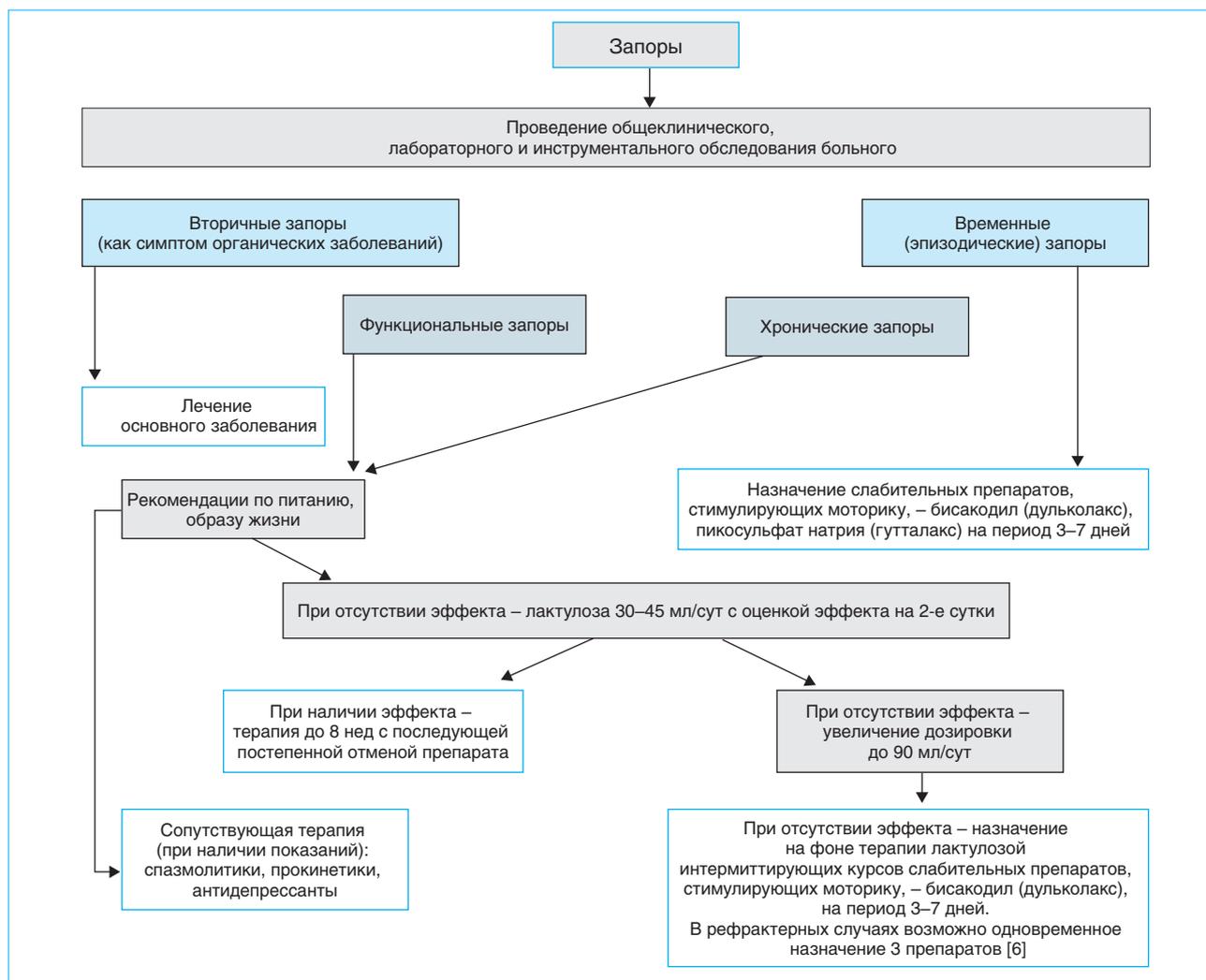
Лактулоза (нормазе, дюфалак) и полиэтиленгликоль увеличивают частоту стула и нормализуют консистенцию кала у пациентов с хроническими запорами (уровень рекомендаций A) [2, 11]. Доказательность эффективности длительного применения гидроксида магния при лечении хронических запоров в настоящее время признана недостаточной.

### 3. 5-НТ 4-агонисты

Тегасерод (Zelnorm) — агонист 5-НТ 4 пресинаптических рецепторов стимулирует перистальтическую активность кишечника, нормализует консистенцию кала и способствует у больных с хроническими запорами появлению позывов на дефекацию (уровень рекомендаций A). Однако согласно результатам проведенных в 2007 г. по инициативе FDA 29 рандомизированных, контролируемых исследований с коротким периодом наблюдений (1–3 мес), тегасерод оказался способным повысить риск возникновения инфаркта миокарда [9].

### 4. Активаторы хлоридных каналов

Любипростон (Amitiza) представляет собой активатор 2-го типа хлоридных каналов, усиливает кишечную секрецию без изменения концентрации электролитов в сыворотке крови, ускоряет пассаж кишечного содержимого. Показано, что



Алгоритм выбора слабительного средства

эффективность препарата превышает таковую при применении плацебо. К концу 2006 г. было завершено 11 исследований, однако только 3 из них соответствовали необходимому протоколу. Серьезных побочных эффектов отмечено не было, хотя на фоне лечения могли возникать тошнота, рвота, головная боль, диарея. За недостаточностью доказательных данных уровень рекомендаций не определен [5, 11].

### 5. Стимулирующие слабительные

Стимулирующие слабительные способствуют быстрой нормализации частоты и консистенции стула (уровень рекомендаций В) [11]. Безопасность различных представителей этой группы неодинакова. Так, некоторые из них (прежде всего препараты сены) имеют выраженный дозозависимый эффект (при длительном применении в возрастающих дозах могут привести к тяжелой лаксативной болезни, меланозу слизистой оболочки толстой кишки). В ряде стран, в частности в США, такие слабительные полностью изъяты из аптечной сети [4, 6, 27].

Большая доказательная база накоплена в отношении бисакодила (дульколакс), применяющегося в качестве слабительного препарата более 50 лет. Его эффективность была оценена в более чем 100 клинических исследованиях, выполненных в соответствии с необходимыми требованиями [16, 17].

Бисакодил – производное дифенилметана – является пролекарством. Механизм действия обусловлен прямой стимуляцией нервных окончаний в слизистой оболочке толстой кишки. В водной среде гидролизует с отщеплением ацетильных групп (деацетилирование) и в результате образуется бифенольное соединение, причем этот процесс очень сильно ускоряется под влиянием эндогенных ферментов (так называемых деацетилаз). Деацетилирование бисакодила может происходить в любом отделе пищеварительного тракта. Таблетка имеет рН-чувствительную защитную оболочку, за счет которой происходит высвобождение активного вещества именно в толстой кишке, и таким образом минимизируется побочное системное действие препарата. Вследствие

этого бисакодил подвергается гидролизу в том отделе пищеварительного тракта, где свободное бифенольное соединение может сразу оказать свое действие (в начальном отделе толстой кишки) [7]. Эффект наступает через 6–10 ч, при приеме перед сном — через 8–12 ч.

Как и лактулоза, бисакодил не противопоказан при беременности (табл. 2) и может назначаться, если все немедикаментозные средства не привели к купированию запора [6].

Учитывая важную роль в патогенезе хронических запоров гиперкинезии толстой кишки, спазма физиологических сфинктеров и нарушений координации кишечных сокращений, в лечении таких больных помимо слабительных препаратов могут применяться и спазмолитики, позволяющие нормализовать тонус кишки [26]. В назначении препаратов этой группы выбор следует делать в пользу селективных средств, имеющих макси-

мальную эффективность и минимальный риск побочных эффектов.

К числу лекарственных средств, применяющихся при запорах, принадлежат и антидепрессанты [22]. Их назначение в дополнение к основному лечению целесообразно после консультации психотерапевта.

В обобщенном виде алгоритм выбора терапии у больных, страдающих запорами, выглядит следующим образом (см. рисунок).

Таким образом, медикаментозная терапия запоров предполагает возможность применения нескольких групп препаратов с разным механизмом действия, разным уровнем безопасности и доказательности эффективности. Их выбор должен основываться на результатах тщательного обследования больного и выяснении в каждом конкретном случае ведущего патогенетического механизма возникновения запоров.

### Список литературы

1. Баранская Е.К. Запоры // Concilium Provisorum. — 2001. — Т. 1, № 4.
2. Маев И.В. Хронический запор // Лечащий врач. — 2001. — № 7. — С. 53–59.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
4. Badiali D., Marcheggiano A., Pallone F. et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation // Dis. Colon Rectum. — 1985. — Vol. 28, N 4. — P. 241–245.
5. Baker D.E. Lubiprostone: a new drug for the treatment of chronic idiopathic constipation // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2007. — Vol. 7, N 4. — P. 214–222.
6. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic review: FDA-approved prescription medications for adults with constipation // Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — N 2. — P. 736–749.
7. Dennison C., Prasad M., Lloyd A. et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation // Pharmacoeconomics. — 2005. — Vol. 23. — P. 461–476.
8. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — Vol. 15, N 3. — P. 237–241.
9. FDA Public Health Advisory: Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm). — <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm>. Accessed April 30, 2007.
10. Ghoshal U.C. Review of pathogenesis and management of constipation // Trop. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 28, N 3. — P. 91–95.
11. Graham M.G., Mokrynski G. Evidence-based management of chronic constipation. — Source: Patient Care. — published: May 1. — 2007.
12. Green L. Using evidence-based medicine in clinical practice // Prim. Care. — 1998. — Vol. 25. — P. 391–400.
13. Heyman S., Jones R., Scarlett Y. et al. Biofeedback treatment of constipation: a critical review // Dis. Colon Rectum. — 2003. — Vol. 46. — P. 1208–1217.
14. Hinkel U., Schuijt C., Erckenbrecht J.F. OTC laxative use of sodium picosulfate à results of a pharmacy-based patient survey (cohort study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 46, N 2. — P. 89–95.
15. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72. — P. 2277–2284, 2285.
16. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation // Curr. Med. Res. Opin. — 2007. — Vol. 23, N 4. — P. 691–699.
17. Kienzle-Horn S., Vix J.M., Schuijt C. et al. Efficacy and safety of bisacodyl in the acute treatment of constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23, N 10. — P. 1479–1488.
18. Lennard-Jones I.E. Clinical classification of constipation // Constipation / Eds. M.A. Camm, J.E. Lennard-Jones. — Wrightson Biomedical Publishing, 1994. — P. 3–10.
19. Lidell E., Luepker R., Baigi A. et al. Medication usage among young adult women: a comparison between Sweden, the USA, and Greece // Nurs. Health Sci. — 2008. — Vol. 10, N 1. — P. 4–10.
20. Longstreth G., Thompson W., Chey W. et al. Functional bowel disorders // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
21. Mihaylov S., Stark C., McColl E. et al. Stepped treatment of older adults on laxatives. The STOOL trial // Health Technol. Assess. Rep. — 2008. — Vol. 12, N 13. — P. 1–160.
22. Müller-Lissner S. The difficult patient with constipation // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21, N 3. — P. 473–484.
23. Müller-Lissner S., Kamm M., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 232–242.
24. Paré P., Bridges R., Champion M. et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment // Can. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21 (suppl. B). — P. 3–22.
25. Peppas G., Alexiou Vangelis G, Mourtzoukou E., Falagas E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review // BMC Gastroenterology. — 2008. — Vol. 8, N 5 doi:10.1186/1471-230X-8-5.
26. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders // Gastroenterol. Clin. North Am. — 2007. — Vol. 36, N 3. — P. 687–711.
27. Xing J.H., Soffer E. Adverse effects of laxatives // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1201–1209.