

УДК 616.34-008.314.4-036.12-085

Новые возможности лечения хронической диареи

А.А. Шептулин

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)

New potentials of chronic diarrhea treatment

A.A. Sheptulin

Цель обзора. Провести анализ основных групп медикаментов, применяющихся для симптоматического лечения хронической диареи.

Полученные данные. В настоящее время для симптоматического лечения хронической диареи применяются как хорошо известные группы антидиарейных средств (вяжущие, обволакивающие, агонисты μ -опиоидных рецепторов), так и сравнительно новые группы антидиарейных препаратов (антагонисты 5-HT₃-рецепторов, агонисты δ -опиоидных рецепторов).

Заключение. Несмотря на большое число предлагаемых различных антидиарейных препаратов, круг реально применяющихся для симптоматического лечения хронической диареи остается достаточно узким. Новые группы средств, обладающих потенциальным антидиарейным эффектом, требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: хроническая диарея, лечение, симптоматические антидиарейные препараты.

The aim of review. To analyze basic groups of drugs used for symptomatic treatment of chronic diarrhea.

Recent data of the literature. At the moment both well-known groups of antidiarrheal drugs (obducting agents, μ -), and relatively new antidiarrheal agents (5-HT₃-receptor antagonists, δ -opioid receptors agonists) are applied for symptomatic treatment of chronic diarrhea.

Conclusion. Despite of high number of proposed antidiarrheal preparations, range of drugs substantially used for symptomatic treatment of chronic diarrhea remains narrow enough. New drug groups having potential antidiarrheal effect, require further studying.

Key words: chronic diarrhea, treatment, symptomatic antidiarrheal agents.

Лечение хронической диареи означает лечение того заболевания, в рамках которого она возникла. Отсюда становится понятным, что терапия хронической диареи при хроническом панкреатите, являющейся следствием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, будет отличаться от терапии хронической диареи при неспецифическом язвенном колите, при котором она развивается в результате воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Однако в ряде случаев возникает необходимость проведения симптоматического лечения антидиарейными препаратами. Такая терапия бывает показана в следующих случаях: 1) как временная мера на начальном этапе лечения в период установления диагноза; 2) когда в резуль-

тате обследования не удастся поставить диагноз заболевания, вызвавшего диарею, и 3) когда проведение специфической (этиологической или патогенетической терапии) оказывается невозможным или же она не дает эффекта [8].

Все симптоматические антидиарейные препараты можно разделить на несколько групп. К наиболее старым из них, применяющимся уже в течение длительного времени, относятся прежде всего *обволакивающие, вяжущие и адсорбирующие средства* (кальция карбонат, белая глина, аттапульгит, диоктаэдрический смектит, холестирамин и др.). Механизм их действия основывается главным образом на способности адсорбировать и связывать вещества, раздражающие слизистую оболочку (например, органические кислоты),

и вызывать сгущение стула. Диоктаэдрический смектит, кроме того, взаимодействуя с гликопротеинами пристеночной слизи, увеличивает толщину муцинового слоя, повышает вязкость муцина и уменьшает его растворимость, восстанавливая, тем самым, цитопротективные свойства слизистой оболочки, в результате чего возрастает ее резистентность к воздействию различных повреждающих факторов (желчных кислот и др.).

В последние годы вновь возрос интерес к применению в качестве антидиарейных средств препаратов висмута, также входящих в указанную группу (висмута субнитрата, висмута субгаллата, коллоидного субцитрата висмута). Помимо вяжущего и «подсушивающего» действия препараты висмута обладают свойством образовывать при соединении с белками защитную пленку на поверхности слизистой оболочки кишечника, а также связывать сероводород, служащий стимулятором моторики последнего, и свободные радикалы, оказывающие повреждающее действие на его слизистую оболочку.

Препараты висмута уже давно с успехом назначаются при лечении острой диареи (например, диареи путешественников [2]), но в последние годы были получены хорошие результаты их применения при хронической диареи. В частности, эти препараты прочно вошли в схемы курсового (в течение 8 нед) лечения микроскопического (коллагенового и лимфоцитарного) колита [4, 9, 11]. Недавно было показано, что применение коллоидного субцитрата висмута в дозе 120 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед нормализует частоту и консистенцию стула у больных с диарейным вариантом постинфекционного синдрома раздраженного кишечника [1].

В настоящее время сняты вопросы, связанные с безопасностью назначения препаратов висмута. Из-за феномена энцефалопатии, вызванной длительным приемом чрезвычайно высоких доз препаратов висмута, в 70-е годы прошлого века эти препараты лишились своей хорошей репутации. Потенциально нейротоксичным считается сегодня уровень висмута в крови, превышающий 100 мкг/л. Величина ниже 50 мкг/л рассматривается при длительной терапии как вполне допустимая. После применения препаратов висмута в терапевтических дозах в течение 4 нед его содержание в крови составляет приблизительно 8 мкг/л. Недавно проведенный мета-анализ работ, касающихся использования данных препаратов в качестве антидиарейных средств, показал их хорошую переносимость и отсутствие серьезных побочных эффектов. В США они включены в группу безрецептурных медикаментов [7].

Вторую группу хорошо известных антидиарейных средств составляют *агонисты μ -опиоидных рецепторов*. По-видимому, их можно отнести к наиболее старым лекарственным препаратам

вообще. Так, семена опийного мака были найдены при археологических раскопках, в ходе которых обнаруженные предметы датировались годами, относящимися примерно к периоду 5500 лет до н.э. Еще Гиппократ (460–330 гг. до н.э.) применял препараты опия для лечения диареи. С 1971 г. основное место в этой группе заняли синтетические опиаты (лоперамид).

Лоперамид избирательно накапливается в гладкомышечных структурах и нервных сплетениях стенки кишечника и в отличие от морфина не поступает в системный кровоток, несмотря на его всасывание в кишечнике. Это связано с тем, что лоперамид поступает затем по системе воротной вены в печень, где он интенсивно метаболизируется и конъюгируется, после чего экскретируется с желчью. В результате быстрого и почти полного метаболизма при первом прохождении через печень в крови определяются очень низкие уровни препарата (до 0,3% от принятой дозы). Поэтому лоперамид в отличие от других опиатов не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает центральных побочных эффектов.

Основной механизм действия лоперамида связан с замедлением моторики кишечника вследствие ингибирования пресинаптического освобождения ацетилхолина и угнетения II фазы мигрирующего моторного комплекса. Кроме того, он повышает тонус анального сфинктера, уменьшает секрецию слизи в толстой кишке, повышает абсорбцию воды и электролитов в кишечнике. Более поздними исследованиями установлено, что лоперамид снижает также секрецию в нем воды и электролитов, реализуя этот эффект как через опиатные, так и неопиатные рецепторы. Помимо этого, препарат ингибирует кишечную секрецию за счет угнетения кальмодулина и блокады кальциевых каналов, а также подавления эффектов кишечных пептидов и нейромедиаторов, усиливающих проницаемость плазматических мембран [3, 6]. Несмотря на возможность применения лоперамида в высоких дозах (до 16 мг в сутки), необходимо строгое титрование дозы с первоначальным назначением низких доз и их последующим постепенным повышением. В противном случае могут легко возникнуть запоры [5, 8].

Лоперамид во многих странах (США, Великобритания, Франция, Германия и др.) также является безрецептурным препаратом, однако его не следует назначать при диарее у больных с псевдомембранозным колитом и распространенными формами хронических воспалительных заболеваний кишечника во избежание развития токсического мегаколона.

Следующая группа антидиарейных препаратов представлена *аналогами соматостатина (октреотид)*. Октреотид угнетает секрецию воды и электролитов в кишечнике вследствие ингибирования освобождения вазоинтестиналь-

ного пептида и серотонина, а также в результате непосредственного действия на энтероциты. Препарат применяется при диарее у больных СПИДом, ВИЧ-инфекцией, гастриномой, карциноидным синдромом, у пациентов, получающих противоопухолевые препараты, и при других формах рефрактерной диареи. Мы наблюдали хороший эффект октреотида у больной с синдромом переменного неклассифицируемого иммунодефицита, у которой объем стула в течение суток достигал нескольких литров. Препарат вводится подкожно в дозе до 300 мкг каждые 8 ч.

К антидиарейным препаратам относятся также *агонисты α_2 -адренорецепторов*. Хорошо известный препарат этой группы клонидин обладает способностью повышать всасывание воды и электролитов в кишечнике и замедлять его моторику. Назначавшийся в дозе 0,1–0,3 мг 3 раза в сутки, клонидин оказался эффективным при диарее у больных сахарным диабетом и пациентов с синдромом раздраженного кишечника [5, 8]. Применение препарата сдерживается его центральным гипотензивным эффектом.

Острая полемика между гастроэнтерологами развернулась в свое время вокруг применения в качестве антидиарейных средств *антагонистов 5-HT_3 -рецепторов* (алосетрона, силансетрона, ондансетрона, гранисетрона и др.). Эти препараты урежают частоту актов дефекации и уменьшают объем стула за счет торможения секреции воды и электролитов в кишечнике, торможения моторики толстой кишки и снижения висцеральной гиперчувствительности. Последний механизм действия имеет большое значение при лечении больных с синдромом раздраженного кишечника.

Алосетрон появился на фармацевтическом рынке США в 2000 г., но уже в конце того же года его реализация была приостановлена из-за высокой частоты возникновения запоров (до 19–40%) и возрастания риска развития ишемического колита (у 1 из 750 больных, принимающих препарат). В 2002 г., несмотря на протесты ряда ведущих гастроэнтерологов, применение алосетрона было вновь разрешено с оговоркой, что его можно назначать только в случае резистентной формы диарейного варианта синдрома раздраженного кишечника у женщин и лишь при тщательном врачебном контроле [10].

Новую группу антидиарейных препаратов составляют *энкефалины* и *ингибиторы энкефалиназы*. Как известно, энкефалины представляют собой эндогенные опиоиды, активирующие δ -опиоидные рецепторы и обладающие за счет этого свойством повышать всасывание и уменьшать секрецию электролитов (в частности, натрия, хлоридов) в тонкой кишке. Синтезирован препарат этой группы — энкефалиноподобный пентапептид, получивший название нифалатид. Эффективность его при хронической диарее была

доказана, однако в клиническую практику он пока не вошел.

Другая возможность повышения уровня эндогенных энкефалинов заключается в применении ингибиторов энкефалиназы — фермента, разрушающего энкефалины. К таким препаратам относится рацекадотрил (ацеторфан). Рацекадотрил оказывает только антисекреторное действие, не влияя на моторику кишечника. Поэтому его назначение не влечет за собой развитие феномена «рикошета» и не сопровождается (в отличие от лоперамида) возникновением запоров. Еще одним преимуществом рацекадотрила служит то, что он не влияет на центральную нервную систему и может применяться у детей. Проведена серия сравнительных исследований (в том числе у большой группы детей трехлетнего возраста), подтвердивших эффективность и безопасность рацекадотрила [3].

Несколько групп лекарственных средств, рассматриваемых в качестве *потенциальных антидиарейных препаратов*, находятся на стадии клинического изучения. К ним прежде всего относятся *антагонисты кальмодулина* (белка, связывающего ионы кальция). Синтезированный препарат этой группы кальдарид малеат в экспериментах на животных продемонстрировал выраженный тормозящий эффект на кишечную секрецию, однако в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не было отмечено каких-либо преимуществ этого препарата по сравнению с уже известными антидиарейными средствами.

Перспективной группой антидиарейных препаратов могут в будущем стать *блокаторы хлоридных каналов*. Хлоридные каналы, расположенные в апикальной мембране энтероцитов, играют важную роль в процессах секреции воды и электролитов в кишечнике. Известный представитель этой группы глибенкламид не получил распространения как антидиарейный препарат из-за его сахароснижающего действия. Сегодня изучается возможность клинического применения других блокаторов хлоридных каналов (SP303).

Еще одну группу потенциальных антидиарейных средств составляют *агонисты сигма-рецепторов*. Сигма-рецепторы рассматривались вначале как один из подвидов опиоидных рецепторов, но в настоящее время считаются самостоятельным видом. Их стимуляция приводит к торможению кишечной секреции. Первые положительные результаты применения агониста сигма-рецепторов игмезина у добровольцев ждут своего подтверждения в клинических исследованиях.

Наконец, такие группы препаратов, как *антагонисты субстанции P* и *антагонисты вазоинтестинального пептида* изучались лишь в экспериментальных работах и требуют проведения дальнейших клинических испытаний.

Таким образом, несмотря на интенсивно проводимые научные изыскания, направленные на поиск новых антидиарейных препаратов, круг медикаментов, используемых с целью симптоматического лечения диареи остается достаточно узким. Ведущую роль среди них продолжают играть длительно применяющиеся и хорошо зарекомендовавшие себя вяжущие, обволакивающие и адсорбирующие средства, а также лоперамид.

По специальным показаниям (секреторная диарея с большим объемом стула) может назначаться октреотид. Применение алосетрона из-за серьезных побочных эффектов имеет очень небольшое терапевтическое «окно». Возможность клинического применения других групп антидиарейных лекарственных средств требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Висмута трикалия дицитрат в лечении больных постинфекционным синдромом раздраженного кишечника // Рус. мед. журн. — 2006. — № 2. — С. 3–6.
2. Ericsson C.D. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of travelers diarrhea // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41 (suppl. 8). — P. 557–563.
3. Farthing M.J.G. Antisecretory drugs for diarrheal disease // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario. — Basel, 2006. — P. 74–93.
4. Fine K.D., Lee E.L. Efficacy of open-label bismuth subsalicylate for the treatment of microscopic colitis // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 29–36.
5. Hammer H.F. Intractable diarrhea // Syllabus of the postgraduate teaching program. — 15 United European Gastroenterology Week. — Paris, 2007. — P. 161–163.
6. Lembo A. Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario. — Basel, 2006. — P. 151–164.
7. Rao G., Aliwalas G., Slaymaker E., Brown B. Bismuth revisited an effective way to prevent traveler's diarrhea // J. Travel Med. — 2004. — Vol. 11. — P. 239–242.
8. Schiller L.R., Sellin J.H. Diarrhea // Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease / Eds. M. Feldman, L. Friedman, M.H. Sleisenger. — 7th Ed. — Philadelphia—London—New York—St. Louis—Sydney—Toronto, 2002. — Vol. 1. — P. 131–153.
9. Stroehlein J.R. Microscopic colitis // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2007. — Vol. 3. — P. 231–236.
10. Tonini M., Pace F. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders // Recent advances in gastrointestinal pharmacology and therapeutics / Eds. C.D. Scarpignato, F. Mario. — Basel, 2006. — P. 95–113.
11. Wall G.C., Schirmer L.L., Page M.J. Pharmacotherapy for microscopic colitis // Pharmacotherapy. — 2007. — Vol. 27. — P. 425–433.