

ЭВОЛЮЦИЯ ПРИНЦИПОВ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

Несмотря на достигнутые успехи, лечение хронических запоров на сегодняшний день является довольно трудной задачей. Это вызвано сразу несколькими причинами. Во-первых, бесконтрольным приемом пациентами различных слабительных препаратов. Деликатность проблемы, с которой пациенты не хотят обращаться к врачу, недостаточная осведомленность специалистов о современных слабительных средствах приводят к приобретению препаратов самостоятельно, по рекомендации знакомых, средств рекламы и т. п. Проведенные исследования демонстрируют высокий удельный вес продаж слабительных препаратов, которые, к сожалению, нельзя отнести ни к высокоэффективным, ни к безопасным. С другой стороны, отказ от посещений гастроэнтеролога и проведения обследований, сложных и занимающих, по мнению пациентов, много времени, требующих специальной подготовки, а также недостаточно взвешенная оценка синдрома запора приводят к запоздалому обращению к гастроэнтерологу. Зачастую на прием попадают пациенты с длительным анамнезом запоров на фоне безуспешной терапии различными слабительными средствами.

Ключевые слова: хронический запор, терапия запоров, слабительные средства, осмотические средства, сахароспирты

Успешная терапия больных с хроническим запором является длительным процессом, требующим внимания и терпения как со стороны врача, так и со стороны пациента. Ведение подобных больных предполагает изначальный тщательный сбор анамнеза, проведение обследований, исключающих органическую патологию (требующую хирургической коррекции) и уточняющих основной патогенетический механизм заболевания, с дальнейшим применением дифференцированной терапии. На сегодняшний день каждый из практикующих врачей может выбрать ту лечебную тактику в отношении конкретного клинического случая, которая имеет максимальный уровень доказательности, а значит, является наиболее эффективной и безопасной.

Общие принципы лечения хронических запоров могут быть сведены к следующему:

- выбор слабительного средства осуществляется в зависимости от ведущего патогенетического механизма запора;
- при сложном механизме расстройства моторики целесообразна комбинация препаратов с различным механизмом действия;
- необходима смена препарата и дозы в процессе лечения, т. к. развивается привыкание;
- в зависимости от эффекта следует изменить ритм приема слабительных, делать перерывы в их приеме;
- при утере дефекационного позыва – использовать местное воздействие (свечи с минеральными маслами, гелевые микроклизмы).

Конечной целью терапии запоров является восстановление адекватного акта дефекации, нормализация стула, нивелирование возникших нарушений микрофлоры, улучшение качества жизни пациента.

Согласно истории медицины, еще в Древнем Египте применялись слабительные средства и клизмы. Найдено

более 700 рецептов, из них расшифровано около 10%, которые действительно обладали слабительным эффектом. Гиппократ в своих трудах дополнительно вводит понятие диеты. Представитель восточной медицины Авиценна предлагал применять ванны, окуривания и компрессы, не оставляя без должного внимания клизмы и слабительные средства. В Средние века Парацельс активно продвигает достижения алхимии (Primum Ens Sanguinis). Именно ему принадлежит первое высказывание об опасности неадекватного использования слабительных средств: «К несчастью, одни (врачи) отравляют больных ртутью, другие лечат слабительными или кровопусканием до смерти». Один из первых трудов начала XX в., служивший для образования российских врачей, показывает, что терапии ХЗ уделяли весомое внимание. В частности, в «Рекомендациях по клинической семиотике» от 1910 г., наряду с диетой, масляными клизмами, диетой, массажем живота, роль слабительных была достаточно значима. Их назначали при неэффективности немедикаментозной терапии с предпочтением препаратам с наименьшим привыканием – ревеню, подорожнику, фенолфталеину, пургену, магнезии. Уже 100 лет назад был известен пурген. За прошедшие годы было синтезировано и внедрено в практику достаточно большое количество лекарственных препаратов со слабительным эффектом. Но и в XXI в. результаты исследований показали, что более 70% пациентов не удовлетворены как слабительными препаратами, так и комплексом терапии в целом [13]. При этом даже среди опрошенных с положительным эффектом от приема слабительных более половины хотели бы поменять употребляемое ими средство для нормализации стула. Основные отрицательные качества применяемых препаратов, определяющие их недостаточную эффективность и приверженность пациентов к терапии, – это нежелательные явления и сложность приема. Все это побуждает клиницистов искать все новые методы и средства для терапии ХЗ.

Все многообразие слабительных средств можно условно разделить по механизму действия на четыре группы.

Первая группа слабительных препаратов (СП) представлена гидрофильными средствами, увеличивающими объем кишечного содержимого. Способность этих средств природного происхождения или синтетически модифицированных полисахаридов разжижать содержимое кишки и увеличивать его объем за счет высвобождения воды целиком зависит от их способности сохранять свою структуру (избегать переваривания при пассаже через ЖКТ) и не метаболизироваться под влиянием микрофлоры. Увеличение внутрипросветного давления, вызванное возрастанием объема фекальных масс, стимулирует моторику и ускоряет кишечный транзит. Следует отметить, что эффективность этой группы препаратов зависит от их дозы, способности накапливать воду и выраженности деструкции ферментами бактерий. Увеличение объема каловых масс в основном приписывается водосвязывающим свойствам некрахмалистых полисахаридов в составе волокон. Однако отмечается, что некоторые полисахариды, например гуаровая смола и пектин, которые быстро расщепляются толстокишечными бактериями на меньшие молекулы без водосвязывающих свойств, являются плохими слабительными, несмотря на высокий водосвязывающий потенциал. Наибольшим эффектом увеличения массы стула обладают источники пищевых волокон, противостоящие бактериальному ферментированию, такие как испагула и карбоксиметилцеллюлоза, а также пшеничные отруби.

В качестве побочных эффектов можно отметить выраженный метеоризм и боли вследствие образования газа при расщеплении волокон. В отличие от волокон синтетические полимеры (поликарбофил и метилцеллюлоза) не подвергаются ферментативному метаболизму, и при их применении не требуется повышения дозы. При выборе препаратов для лечения запора необходимо учитывать, что высокая эффективность представителей этой группы в целом не исключает неудовлетворительные результаты при лечении больных с замедленным кишечным транзитом и преходящей обструкцией прямой кишки и ануса. Общепринятым стандартом лечения в отношении ФЗ является первоочередное назначение диеты с пищевыми волокнами (например, пшеничными отрубями в дозе 20–30 г/сут) на фоне достаточного питьевого режима (до 2 л в день), что также ограничивает прием у ряда пациентов, особенно в пожилом возрасте и при наличии патологии сердечно-сосудистой системы. При СРК как причине запора возможно ухудшение состояния, появление выраженного болевого синдрома на фоне метеоризма.

Вторая группа. Класс стимулирующих слабительных средств, состоящий из нескольких синтетических лекарственных средств и растительных препаратов, получил свое название потому, что в прошлом стимулирующее влияние на моторику считалось основным механизмом их действия. В настоящее время выяснено, что, помимо стимуляции моторики тонкой кишки, представители этого класса воздействуют на транспортные системы слизистой оболочки. К стимулирующим слабительным относятся поверхностно-

СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО Экспортал®

– новое осмотическое слабительное
с пребиотическими свойствами

- Оказывает регулируемый слабительный эффект,
- растворяется в любой жидкости,
- не вызывает привыкания при продолжительном применении,
- способствует нормализации микрофлоры кишечника,
- не повышает уровень глюкозы в крови.

Экспортал® можно применять:

- детям с 1 года,
- людям пожилого возраста,
- больным диабетом.



Условия отпуска из аптек: без рецепта.
Имеются противопоказания. Перед использованием
препарата ознакомьтесь с инструкцией по применению.

активные средства (докузат и желчные кислоты), дериваты дифенилметана (фенолфталеин и бисакодил), рицинолевая кислота и антрахиноны (сенна и каскара). Это средства, использование которых бывает вынужденной мерой при рефрактерных запорах, сопряжено с частыми побочными действиями: абдоминальной болью, диспептическими явлениями, диареей, а при длительном применении – водно-солевыми нарушениями с развитием вторичного гиперальдостеронизма, нарушением усвоения витаминов, изредка – псевдомеланозом толстой кишки. В больших дозах дериваты дифенилметана могут вызвать судороги, поскольку они угнетают абсорбцию электролитов. При применении фенолфталеина отмечены многочисленные побочные эффекты, включая энтеропатию с потерей белков в просвет кишки, синдром Стивенса – Джонсона и волчаночноподобные реакции. Представители этой группы СП в конечном итоге приводят к дистрофическим изменениям в слизистой оболочке и токсическому поражению печени и почек, а при длительном применении – к зависимости работы кишечника от их приема, требующего постоянного наращивания дозы. Конечным эффектом является развитие инертной кишки.

Желчные кислоты в прошлом использовались как компоненты слабительных средств. Если в тощую кишку поступает достаточное количество желчных кислот, то они редуцируют абсорбцию воды и электролитов или стимулируют секрецию. Частоту стула и его размягчение увеличивает холевая, но не урсодезоксихолевая кислота.

■ Осмотические можно рекомендовать всем группам пациентов, в т. ч. при запорах у пожилых, а в индивидуально подобранной дозе – для размягчения кала у больных с болезненными патологическими процессами в области прямой кишки (трещины, язвы, парапроктит).

Антраноидные слабительные – производные сенны (Cassia), ревеня (Rheum), крушины (Rhamnus) и Andira – самые широко применяемые слабительные препараты растительного происхождения. Природное происхождение часто определяет их выбор для самолечения в России. Часто природные средства даже специалистами считаются безопасными. Это глубокое заблуждение. Длительное использование препаратов сенны может приводить к атрофическим изменениям в интрамуральных нервных сплетениях толстой кишки и развитию рефрактерности запора. Поврежденные эпителиоциты могут обнаруживаться в виде апоптозных телец в пигментированной слизистой толстой кишки, характерной для псевдомеланоза. Псевдомеланоз толстой кишки – состояние, связанное с хроническим (избыточным) использованием антраноидных слабительных и с недавнего времени ассоциированное с повышенным риском колоректального рака. Исследования показали потенциальную роль антра-

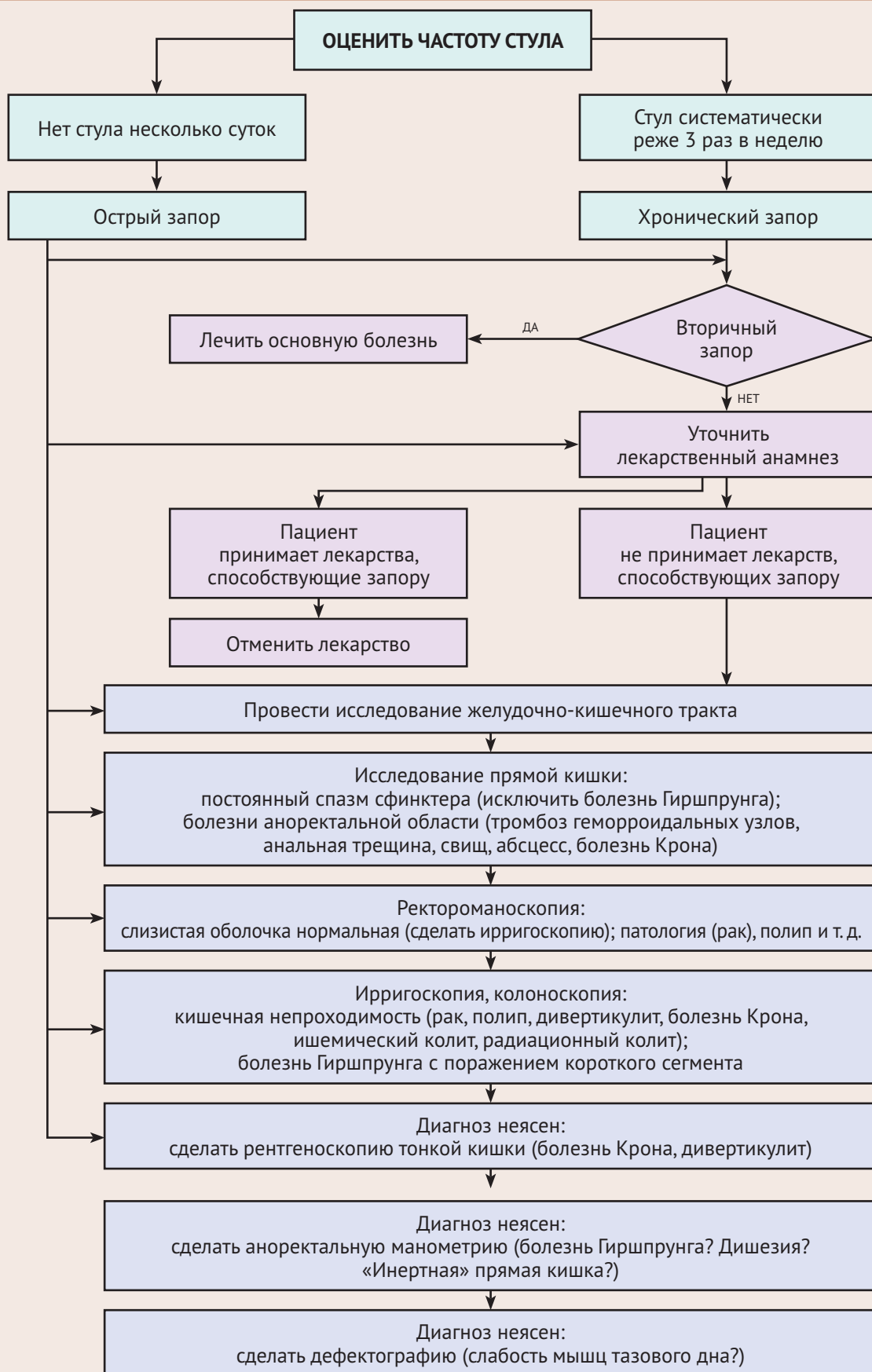
ноидных слабительных как в инициализации, так и в потенцировании туморогенеза. В этой связи в некоторых странах Европы и Северной Америки уже ограниченно использование таких слабительных средств.

Третья группа слабительных препаратов – смазывающие средства (лубриканты или минеральные масла). Минеральные масла, являющиеся химически неактивными соединениями, назначаются перорально или в клизме. Они не реагируют с поверхностью кишки, но, взаимодействуя со стулом, вызывают эффект эмульсии. Минеральные масла поддерживают разницу фаз, что позволяет им покрывать поверхность прямой кишки и обеспечивать скольжение при пассаже стула. Они нежелательны для долгосрочной терапии в связи с нарушением усвоения жирорастворимых питательных веществ и витаминов, риском аспирации и развития пневмонии у лежачих больных. Данная группа препаратов предназначена для краткосрочного применения.

Четвертую группу препаратов составляют осмотические средства. Они включают не полностью абсорбируемые соли (соли магния, сульфаты и фосфаты), дисахариды (лактитол, лактулоза), сахароспирты (сорбитол или маннитол) и многоатомные спирты (полиэтиленгликоль, макроголь). Их действие основано на повышении содержания воды в каловых массах и ускорении транзита по кишечнику. Действие осмотических слабительных уменьшается в результате их абсорбции в тонкой кишке, преципитации с другими химическими веществами, бактериального метаболизма в просвете кишки. Развитие толерантности к слабительным у незначительного процента пациентов объясняется комплексом факторов – дозой, абсорбцией и метаболизмом. Осмотические можно рекомендовать всем группам пациентов, в т. ч. при запорах у пожилых, а в индивидуально подобранной дозе – для размягчения кала у больных с болезненными патологическими процессами в области прямой кишки (трещины, язвы, парапроктит и пр.). При временных запорах беременных, при неэффективности обогащенной растительными волокнами диеты также целесообразно назначение лактитола, лактулозы, макроголя или сорбитола.

К новым перспективным осмотическим препаратам, зарекомендовавшим себя как эффективные и безопасные средства, относится Экспортал® (действующее вещество лактитол). Возможность влиять не только на нормализацию стула и двигательной активности толстой кишки, но и нивелировать возникающие на фоне ХЗ изменения микробиоценоза кишечника ставит этот препарат на новую ступень эволюции слабительных препаратов. Основанием для широкого распространения препарата в России послужили результаты применения лекарственных средств на основе лактитола, подтвержденные многочисленными клиническими испытаниями в соответствии со стандартами доказательной медицины. По механизму действия он отличается от других подобных средств (кроме лактулозы) тем, что осмотическими свойствами обладает не само действующее вещество, а продукты его метаболизма в толстой кишке, которые образуются под воздействием определенных видов бактерий, рас-

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЗАПОРЕ



щепляющих сахара. В тонкой кишке лактитол не подвергается существенному ферментативному расщеплению и не всасывается. После попадания в толстую кишку лактитол расщепляется местными бактериями с образованием короткоцепочечных жирных кислот, углекислого газа и воды. Так как эти вещества не всасываются, они повышают осмотическое давление и делают содержимое кишечника более вязким за счет удерживания воды. Поскольку лактитол представляет собой источник энергии для бактерий толстой кишки, расщепляющих сахара, то при его применении масса бактерий

■ Возможность влиять не только на нормализацию стула и двигательной активности толстой кишки, но и нивелировать возникающие на фоне ХЗ изменения микробиоценоза кишечника ставит лактитол на новую ступень эволюции слабительных препаратов.

и масса содержимого кишечника увеличиваются, что оказывает положительное влияние на его опорожнение. Обладая пребиотическим действием, лактитол создает благоприятные условия для нормализации микрофлоры кишечника. Лактитол избирательно стимулирует рост сахарорасщепляющих бактерий, благоприятно влияющих на здоровье ребенка: *Lactobacillus* spp., *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria*, угнетает рост протеолитических бактерий родов *Enterobacteria* и *Enterococci*, а также существенно снижает количество потенциально канцерогенных энзимов в толстом кишечнике. Таким образом, прием Экспортала® способствует нормализации двигательной активности толстой кишки и восстановлению нарушенной экосистемы кишечника.

Экспортал® эффективен при хронических запорах различной этиологии как средство, способствующее восстановлению функции дефекации. В качестве слабительного средства применяется для облегчения дефекации после операций на анальном сфинктере и как препарат, необходимый для размягчения стула в медицинских целях (в т. ч. при геморрое, подготовке к операциям и после операций на прямой кишке и т. д.). Поскольку со временем на фоне приема лактитола происходит увеличение биомассы сахаролитической кишечной микрофлоры, а пролиферация азотопroduцирующих микроорганизмов снижается, Экспортал® применяют в лечении печеночной энцефалопатии.

Дозированная лекарственная форма Экспортала® в пакетиках включает только фармацевтическую субстанцию, не содержит никаких вспомогательных или других дополнительных веществ. Для растворения препарата пациент сам может выбрать наиболее приемлемый для него напиток. Хороший профиль безопасности Экспортала® и широкий терапевтический коридор позволяют в случае необходимости принимать препарат в течение достаточно длительного срока либо проводить лечение повторными курсами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для достижения длительного успеха терапия хронического запора требует индивидуального подхода, комплексного, поэтапного лечения на основе современных СП, предварительной диагностики причин обстипации. Несмотря на революционные достижения науки, до последнего времени лечение ХЗ оставалось на уровне прошедших веков. Применение инновационных современных слабительных препаратов (Экспортал®) с доказанной эффективностью и безопасностью, обладающих, помимо слабительных, дополнительными пробиотическими свойствами, улучшает качество жизни и приверженность пациентов к проводимой терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Пасечников В.Д. Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора // Клини. персп. в гастроэнтерол., гепатол. 2003; 2: 24–30.
2. Васильев Ю.А. Функциональный запор: возможности рациональной терапии // Медицинский совет. 2012. №9. С. 82–86.
3. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Сильверстова С.Ю. Тактика лечения и профилактики функциональных запоров в свете Третьего римского консенсуса // Лечащий врач. 2007. №1. С. 66–70.
4. Румянцев В.Г., Косачева Т.А., Коровкина Е.А. Дифференцированное лечение запоров // Фарматека. 2004. №13. С. 1–6.
5. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. Механизмы развития запоров и методы их лечения // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. №3. С. 25–32.
6. Скрипник І.М. Вибір медикаментозного засобу для лікування обстипаційного синдрому при виразковій хворобі в поєднанні з синдромом подразненого кишечника // Сучасна гастроентерологія. 2006. №4. С. 85–89.
7. Парфенов А.И. Современная терапия хронических запоров // Медицинский совет в поликлинике. 2013. №1. С. 98–103.
8. Pare P. The approach to diagnosis and treatment of chronic constipation: suggestions for a general practitioner // Can. J. Gastroenterol. 2011; 25 (Suppl B): 36B–40B.
9. Parkman H.P., Rao S., Reynolds I.C. et al. Neurotrophin-3 Improves Functional Constipation. Am J Gastroenterol 2003; 98: 338–47.
10. Bayliss W.M., Starling E.H. The movements and innervation of the large intestine. J Physiol (Lond) 1900; 26: 125–38.
11. Gershon M.D., Dreyfus D.E., Rothman T.P. The mammalian enteric nervous system: a third autonomic division. In: Kalsner S, ed. Trends in autonomic pharmacology. 1979, Baltimore: Urban and Schwarzenberg. 1: 59–101.
12. Schiller L.R. Review article: the therapy of constipation. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 749–63.
13. Muller-Sissner S., Tack J. et al. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 137–145.