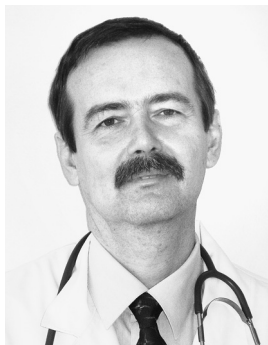


УДК 616/618:616.34-008.14/.15-079.4-08



М.М. Руденко, О.В. Томаш, О.В. Бабіч, Т.А. Пархоменко

Лікування при закрепах з позицій доказової медицини: міфи і реалії

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького
ДЗ «Дорожня клінічна лікарня ст. Донецьк»
ДП «Донецька залізниця»

Ключові слова: закреп, лікування.

Закрепи непокоїли людину здавна, однак серйозною проблемою стали лише у ХХ столітті. Перший близький до сучасного опис цієї недуги належить Авіценні. У його «Каноні лікарської науки» закреп, або констипація, визначається як «затримання того, що повинне бути вивержене» внаслідок «слабкості сили, що виганяє» або «збільшення сили, що утримує», «закупорки проходів» і збільшення щільності вмісту. Це визначення доволі схоже із сучасними діагностичними критеріями закрепу (Римські критерії III, 2005). Відповідно до них, про хронічний закреп можна говорити в разі будь-яких двох із наведених симптомів, що тривають довше 12 (необов'язково послідовних) тижнів протягом останніх 6 міс: дефекація рідше ніж 3 рази на тиждень; натужування більше ніж 25 % часу дефекації; збільшення щільності калу («козиний» кал); відчуття неповного спорожнення кишечника або закупорки/блокади прямої кишки; потреба у вимушеному випорожненні прямої кишки [58]. Наведені симптоми мають бути не менше, ніж при 25 % дефекацій.

Закреп є одним із найчастіших синдромів, що зустрічаються в клінічній практиці. Його поширеність у деяких популяціях сягає 50 % [10, 26, 53]. Хоча поняття закрепу і підходи до його лікування доволі чітко визначено багатьма міжнародними консенсусами, і досі, за словами F.W. Leung (2007), «багато сучасних публікацій про закрепи ґрунтуються на міфах, що передаються від покоління до покоління». Це проблема не лише національна. Так, S.A. Levenson та J.E. Morley (2007) зазначають, що в США лікарі далеко не завжди керуються науково обґрунтованими рекомендаціями і використовують знання, засвоєні ще під час навчання; особливо часто це стосується закрепів.

На жаль, і сьогодні з трибун солідних гастроентерологічних конференцій звучить міф про «копроінтоксикацію» при закрепах. Закреп і справді може призводити до інтоксикації, але тільки у хворих з портосистемними шунтами. В усіх інших кров від кишечника потрапляє в печін-

ку, яка добре виконує дезінтоксикаційну функцію [40]. Дані про потенційну користь при закрепі напоїв, що містять пробіотики [61], підтверджено в систематизованому ревію рандомізованих клінічних досліджень (РКД) [9].

За сучасними уявленнями, закреп потрібно лікувати в разі не лише вказаних критеріїв його діагностики, а й скарг пацієнта. Адже тільки у 56 % людей із закрепами погіршується якість життя, саме вони і потребують лікування [25]. Корекцію випорожнень традиційно рекомендують починати з модифікації способу життя (дієта, фізична активність). Проте доказової бази ефективності модифікувальних заходів як монотерапії при закрепі немає [38, 43]. Лише одночасне вживання 25 г рослинної клітковини і 2 л рідини на добу прискорює кишковий транзит і розм'якшує кал [4]. Проте понад 50 % пацієнтів змушені відмовитися від такої дієти через посилення здуття і болю в животі [46]. Є поодинокі дослідження ефективності в лікуванні при закрепі дієти, збагаченої фруктами та іншими рослинними волокнами [51, 58]. Доказів ефективності рекомендацій з формування рефлексу ранкової дефекації (ritualizing bowel habits) також немає [25].

Зазвичай тривале дотримання дієти швидко набридає більшості пацієнтів, і вони переходять до медикаментозної терапії. Згідно з даними J.F. Johanson і J. Kralstein (2007), самостійно починають вживати проносні засоби приблизно 96 % хворих. Причому 47 % з них не задоволені самолікуванням: 82 % — через низьку ефективність, 16 % — через побічні явища. Тому питання про систематичне вживання проносних засобів і вибір їх повинен вирішувати лікар.

Зазвичай медикаментозне лікування при закрепі розпочинають з метилцелюлози, псиліуму, висівок, що в більшості країн зареєстровано як харчові добавки. Їх рекомендовано Cochrane Collaboration вагітним та при геморої [1, 29]. Ефективність цих засобів відповідає рівню С, тому висловлюється думка про недостатнє обґрунтування

рекомендацій щодо використання їх при хронічних закрепах [45]. Міф про абсолютну безпеку (природне походження!) цих препаратів не підтверджено РКД. Відомо, що тривале вживання великої кількості рослинних волокон унаслідок їхньої ферментації кишковою мікрофлорою закономірно супроводжується флатуленцією та метеоризмом. Можливі також алергія, сповільнення шлункової евакуації, анорексія, дефіцит Ca і Fe, а у пацієнтів зі сповільненим транзитом — кишкова непрохідність [60].

Як проносні препарати другого ряду зазвичай використовують осмотично активні речовини, що утримують воду в просвіті кишечника. Магнію сульфат, натрію фосфат і п'ятиатомні спирти сорбіт та ксиліт нині рекомендують лише при ситуаційному закрепі, що не потребує невідкладного хірургічного втручання, частковій кишковій непрохідності та підготовці кишечника до лікувально-діагностичних маніпуляцій. Основними препаратами осмотичної дії для лікування як гострих, так і хронічних закрепів є лактулоза та поліетиленгліколь (ПЕГ), що мають найкращу доказову базу (рівень А) ефективності та безпеки [5, 11].

Синтетичний дисахарид лактулоза під впливом мікробної ферментації в товстій кишці збільшує об'єм кишкового вмісту і його кислотність, що значно стимулює перистальтику. Це має ще і пребіотичний ефект, бо сприяє нормалізації складу кишкової мікрофлори. Проте з ферментацією пов'язана і основна побічна дія — збільшення метеоризму і абдомінального болю. Внаслідок цього для поступової адаптації кишечника, особливо в пацієнтів із синдромом подразненої кишки (СПК), лікування слід починати з низьких доз. Лактулоза продемонструвала клінічну ефективність у низці багаточетрових РКД [7, 24], проте не мала переваг у порівняльних дослідженнях з ПЕГ або комбінованими проносними засобами [20, 31, 57].

ПЕГ (макрогіль) — один з найефективніших і безпечних осмотичних проносних препаратів. У РКД доведено ефективність і безпеку ПЕГ у дітей від 6 міс до 2 років [6, 8, 14, 15, 16]. Про безпеку препарату свідчить і можливість його застосування з 6 міс [18], хоча описано такі побічні ефекти, як нудота, блювання, відчуття переповнення в животі. ПЕГ — засіб вибору для підготовки пацієнтів до лікувально-діагностичних маніпуляцій на товстій кишці [3], особливо в поєднанні з лубіпростоном [33].

Попри доволі високу ефективність осмотичних проносних засобів до 20 % пацієнтів, що лікувалися як лактулозою, так і ПЕГ, через 3 міс повинні були додатково вживати секреторні проносні [2], що належать до препаратів третього ряду.

Вони стимулюють кишкову секрецію і моторику, наслідком чого є і основний побічний ефект — посилення болю в животі. Інших серйозних побічних дій засобів цієї групи в РКД не зафіксовано [23]. Ці препарати почали використовувати давно, коли ще не було прийнято підтверджувати клінічну ефективність в РКД. Тому доказова база в більшості представників секреторних проносних засобів за сучасними мірками недостатня — рівні В, С [32]. Але для бісакодилу, натрію пікосульфату і лубіпростону рівень доказів становив 1А [22, 59]. Лубіпростон — це синтетичний аналог простагландину Е1, який активує рецептори хлоридних каналів 2-го типу [30]. Його перевагою є те, що він не має системних ефектів поєднання секреторної і прокінетичної дії [17, 33, 34]. Препарат застосовують при хронічних закрепах, зокрема і у хворих на СПК із закрепом [55]. На жаль, в Україні цього препарату не зареєстровано.

Навколо цієї групи препаратів утворилося особливо багато міфів, що використовують виробники нових і дорожчих проносних як єдиний аргумент у боротьбі з дешевими конкурентами [56]. Зазвичай нас лякають меланозом кишечника (плутаючи його з меланою?) на тлі вживання антраглікозидів сенни, стверджуючи, що меланоз є передраковим станом. Насправді це лише темне забарвлення слизової оболонки товстої кишки, яке жодним чином не стосується пухлин кишечника. Давно доведено, що застосування секреторних проносних не призводить до розвитку раку [41, 42]. Виявленого в експерименті на тваринах побічного ефекту — деструкції кишкових нервових сплетень із формуванням інертної кишки — немає у людей навіть у разі тривалого вживання препаратів [27, 49]. У когортному дослідженні продемонстровано ефективність і достатню безпеку натрію пікосульфату як засобу для самолікування закрепів [27]. Ще одним доказом безпеки секреторних проносних є дозвіл на застосування їх у дітей віком 2—3 роки (FDA). Міф про пов'язану зі звиканням за тривалого лікування потребу в підвищенні дози породжують самі пацієнти, які прагнуть досягти щоденної дефекації [39].

Засоби, що розм'якшують фекалії (вазелінова, мигдальна та інші олії), не мають самостійного значення в терапії при хронічних закрепах, а рекомендовані лише маленьким дітям. Ці препарати можна застосовувати і дорослим (як допоміжний засіб у постільних, післяопераційних хворих, а також при гострих ситуаційних закрепах), проте, на думку дослідників, «мимовільне ректальне виділення калу з олією може занепокоїти пацієнта» [28].

У разі поєднання різних механізмів закрепу ефективнішими можуть бути комбіновані проносні засоби з компонентами різної дії.



У систематизованому огляді [50] показана клінічна ефективність фітотерапії закрепу (зокрема, при СПК); проте брак доказів безпеки фітопрепаратів вимагає проведення відповідних РКД.

У хворих з інертною кишкою (ще один варіант функціональних закрепів) ефективними можуть бути прокінетики, серед яких єдиним доступним препаратом є агоніст 5HT₄-рецепторів тегасерод. Його ефективність доведено в кількох РКД [21], подальші спостереження підтвердили безпеку в разі тривалого використання [37]. У 2009 році було підбито результати РКД, яке продемонструвало ефективність іншого препарату з подібним механізмом дії — rucalopride [44, 52], проте рекомендувати його для широкого застосування у хворих із закрепом поки що зарано.

Інші засоби, що впливають на моторику кишечнику («традиційні» прокінетики, спазмолітики), та фізіотерапевтичні методи лікування мають лише допоміжне значення. Також не довів своєї ефективності й масаж живота [35]. При порушен-

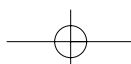
ні дефекації внаслідок аноректальної патології може допомагати електростимуляція і біологічний зворотний зв'язок [13, 47].

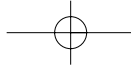
Очисні клізми доцільні у пацієнтів, що перебувають на тривалому постільному режимі, а також, коли немає ефекту від медикаментозного лікування [12, 48]. Проте обґрунтування доцільності очисних клізм і так званої гідроколонотерапії при функціональних закрепах немає [54].

Отже, під час вибору проносного препарату слід пам'ятати, що найбільшу доказову базу ефективності (особливо при хронічному закрепі) мають лактулоза і макрогіль (ПЕГ). Проте і в рекомендаціях з лікування закрепу, і в огляді Cochrane Collaboration (2006) зроблено висновок, що на сьогодні немає доказів переваги тієї чи тієї групи проносних або їхньої комбінації в лікуванні як первинних, так і симптоматичних закрепів [9, 39, 53]. Тому дорожчі сучасні препарати рекомендовано призначати лише тоді, коли немає ефекту від простих і доступних проносних [41].

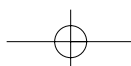
Література

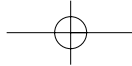
1. Alonso-Coello P. et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids // The Cochrane Database of Systematic Reviews [electronic resource]. — 2005. — N 4. — CD004649.
2. Attar A. et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation // Gut. — 1999. — Vol. 44, N 2. — P. 226—230.
3. Belsey J., Epstein O., Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 15, N 4. — P. 373—384.
4. Bleser S.D. Practical symptom-based evaluation of chronic constipation // J. Fam. Pract. — 2006. — Vol. 55, N 7. — P. 580—584.
5. Brandt L.J. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America // Am. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 100. — P. 5—22.
6. Candy D., Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review // Arch. Dis. Child. — 2009. — Vol. 94, N 2. — P. 156—160.
7. Cash B.D., Lacy B.E. Systematic Review: FDA-Approved prescription medications for adults with constipation // Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 2. — P. 736—749.
8. Chessman A. Daily polyethylene glycol over 6 months was effective for chronic constipation // ACP J. Club. — 2008. — Vol. 148, N 1. — P. 18.
9. Chmielewska A., Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 7, N 16. — P. 69—75.
10. Choung R.S. et al. Cumulative Incidence of Chronic Constipation: A Population-Based Study 1988—2003 // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26, N 11. — P. 1521—1528.
11. Cofre L.P. et al. Manejo de la constipacion cronica del adulto: Actualizacion // Rev. Med. Chil. — 2008. — Vol. 136, N 4. — P. 507—516.
12. Coggrave M., Wiesel P.H., Norton C. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases // The Cochrane Database of Systematic Reviews [electronic resource]. — 2006. — Vol. 19, N 2. — :CD002115.
13. Crawshaw A.P. et al. A retrospective evaluation of rectal irrigation in the treatment of disorders of faecal continence // Colorectal Dis. — 2004. — Vol. 6, N 3. — P. 185—190.
14. Dipalma J.A. et al. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications // South Med. J. — 2007. — Vol. 100, N 11. — P. 1085—1090.
15. Dipalma J.A. et al. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, N 9. — P. 1964—1971.
16. Dipalma J.A. et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, N 7. — P. 1436—1441.





17. Dorn S.D., Ringel Y. Lubiprostone: easing the strain of constipation? // *Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 134, N 1. — P. 355—357.
18. Dupont C. et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 42, N 2. — P. 178—185.
19. Eoff J.C. Optimal treatment of chronic constipation in managed care: review and roundtable discussion // *J. Manag. Care Pharm.* — 2008. — Vol. 14, N 9. — P. 101—103.
20. Eogan M. et al. Randomised clinical trial of a laxative alone versus a laxative and a bulking agent after primary repair of obstetric anal sphincter injury // *BJOG.* — 2007. — Vol. 114, N 6. — P. 736—740.
21. Evans B.W. et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation // *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [electronic resource]. — 2007. — Vol. 17, N 4. — CD003960.
22. Frizelle F., Barclay M. Constipation in adults // *BMJ Clin. Evid.* — 2007. — Vol. 12. — P. 413.
23. Galvez C.C., Garrigues G.V. Trastornos funcionales digestivos. Paciente con estrenimiento cronico. Que tipo de laxante utilizar? Cuales son las indicaciones de los laxantes «irritantes»? // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 31, N 9. — P. 614—615.
24. H.M. Quah et al. Prospective randomized crossover trial comparing fibre with lactulose in the treatment of idiopathic chronic constipation // *Tech. Coloproctol.* — 2006. — Vol. 10, N 2. — P. 111—114.
25. Harris L.A. Prevalence and ramifications of chronic constipation // *Manag. Care Interface.* — 2005. — Vol. 7. — P. 23—30.
26. Higgins P.D., Johanson J.F. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 750—759.
27. Hinkel U., Schuijt C., Erckenbrecht J.F. OTC laxative use of sodium picosulfate a results of a pharmacy-based patient survey (cohort study) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 46. — P. 89—95.
28. Holten K.B. How should we evaluate and treat constipation in infants and children? // *J. Family Practice.* — 2005. — Vol. 54, N 8. — P. 706—707.
29. Jewell D.J., Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy // *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [electronic resource]. — 1998. — N 3. — CD001142.
30. Johanson J.F. et al. Clinical trial: phase 2 trial of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27, N 8. — P. 685—696.
31. Johanson J.F. Review of the Treatment Options for Chronic Constipation // *Med. Gen. Med.* — 2007. — Vol. 9, N 2. — P. 25—29.
32. Johanson J.F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, N 5. — P. 599—608.
33. Kapoor S. Lubiprostone: Clinical applications beyond constipation // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 7, N 15. — P. 1147.
34. Lacy B.E., Chey W.D. Lubiprostone: chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation // *Expert Opin Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10, N 1. — P. 143—152.
35. Lamas K. et al. Effects of abdominal massage in management of constipation — a randomized controlled trial // *Int. J. Nurs. Stud.* — 2009. — Vol. 46, N 6. — P. 759—767.
36. Longstreth G.F. et al. Functional Bowel Disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480—1491.
37. Loughlin J. et al. Tegaserod and the Risk of Cardiovascular Ischemic Events: An Observational Cohort Study // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2010. — N 3. — P. 235—237.
38. Meshkinpour H. et al. Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2379—2383.
39. Muller-Lissner S.A. et al. Myths and misconceptions about chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100, N 1. — P. 232—242.
40. Muller-Lissner S.A. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of constipation // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106, N 25. — P. 424—431.
41. Nascimbeni R. et al. Constipation, anthranoid laxatives, melanosis coli, and colon cancer: a risk assessment using aberrant crypt foci // *Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention.* — 2002. — Vol. 11. — P. 753—757.
42. Nusko G. et al. Anthranoid laxative use is not a risk factor for colorectal neoplasia: results of a prospective case control study // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 651—655.
43. Pampati V., Fogel R. Treatment Options for Primary Constipation // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 7, N 3. — P. 225—233.
44. Quigley E.M. et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation — a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, N 3. — P. 315—328.
45. Ramkumar D., Rao S.S.C. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 936—971.
46. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2003. — Vol. 32. — P. 659—683.
47. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders // *Gastrointest. Endosc. Clin. — N. Am.* — 2009. — Vol. 19, N 1. — P. 117—139.





48. Schiller L.R. New and emerging treatment options for chronic constipation // *Rev. Gastroenterol. Disord.* — 2004. — Vol. 4 (suppl. 2). — S. 43—51.
49. Schoenfeld P.S. Guidelines for the Treatment of Chronic Constipation: What Is the Evidence? // *Medscape Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 7, N 2. — P. 245—247.
50. Shi J. et al. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 21, N 3. — P. 454—462.
51. Sturtzel B. et al. Use of Fiber instead of Laxative Treatment in a Geriatric Hospital to Improve the Wellbeing of Seniors // *J. Nutr. Health Aging.* — 2009. — Vol. 13, N 2. — P. 136—139.
52. Tack J., et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 357—365.
53. Tack J., Muller-Lissner S. Treatment of Chronic Constipation: Current Pharmacologic Approaches and Future Directions // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7, N 5. — P. 502—508.
54. Tod A.M., et al. Rectal irrigation in the management of functional bowel disorders: a review // *Br. J. Nurs.* — 2007. — Vol. 26, N 14. — P. 858—864.
55. Tuteja A.K., Rao S.S. Lubiprostone for constipation and irritable bowel syndrome with constipation // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 2, N 6. — P. 727—733.
56. Wald A. Appropriate use of laxatives in the management of constipation // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 410—414.
57. Wang B.X. et al. Forlax in the treatment of childhood constipation: a randomized, controlled, multicenter clinical study // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* — 2007. — Vol. 9, N 5. — P. 429—432.
58. Wisten A., Messner T. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation // *Scand. J. Caring Sci.* — 2005. — Vol. 19, N 1. — P. 71—76.
59. Wulkow R. et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind study to investigate the efficacy and safety of the acute use of sodium picosulphate in patients with chronic constipation // *Int. J. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 61. — P. 944—950.
60. Xing J.H., Soffer E.E. Adverse effects of laxatives // *Dis. Colon. Rectum* — 2001. — Vol. 44. — P. 1201—1209.
61. Yang Y.X. et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium lactis* DN-173010 on Chinese constipated women // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 28, N 14 — P. 6237—6243.

Н.Н. Руденко, О.В. Томаш, А.В. Бабич, Т.А. Пархоменко

Лечение при запорах с позиций доказательной медицины: мифы и реалии

В обзорной статье с позиций доказательной медицины представлена информация о подходах к лечению запоров. Приведена сравнительная характеристика основных представителей всех групп слабительных препаратов.

N.N. Rudenko, O.V. Tomash, A.V. Babych, T.A. Parkhomenko

Treatment of constipation from the position of evidence based medicine: myths and reality

The review article presents information about the approaches to the constipation treatment from the point of view of evidence based medicine. The comparative characteristic of the main representatives of all groups of laxatives has been presented.

