

Особливості застосування пероральних препаратів для очистки товстої кишки: огляд літератури

Дорогавцева Г.А., Центр гастроентерології та гепатології Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами

Резюме. У статті представлено огляд літератури вітчизняних і закордонних авторів, присвячених питанням підготовки товстої кишки до діагностичних втручань. Приділено увагу потенційним побічним діям і засобам їх профілактики. Наведено дані про особливості застосування пероральних препаратів при супутній патології. Вивчено питання взаємодії пероральних препаратів для очищення товстої кишки з іншими лікарськими препаратами.

Ключові слова: очищення, товста кишка, оперативне втручання, побічні дії, пероральні препарати.

Актуальність проблеми. Пероральні препарати для очистки товстої кишки використовуються перед проведенням рентгенологічних та ендоскопічних обстежень товстої кишки, оперативних втручань на товстій кишці. Взагалі ці препарати безпечні та добре переносяться. Проте є окремі повідомлення про ускладнення, зокрема гіповолемію, електролітні порушення (гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпермагніємію), розвиток ниркової недостатності в результаті фосфатної нефропатії. Достовірних даних про частоту кожного з названих ускладнень немає. Є певні особливості застосування оральних препаратів для очистки товстої кишки, які треба враховувати при їх призначенні. Ризик виникнення ускладнень при підготовці може бути знижений за рахунок індивідуального підходу, а саме оцінки факторів ризику в кожного конкретного пацієнта.

В Україні застосовують такі препарати для очистки товстої кишки:

- поліетіленгліколь (фортранс, ендофальк, діагнол);
- натріюдігидрофосфатдігидрат/дінатрію фосфат додекагідрат (флітфосфосода);
- пікосульфат натрію/цитрат магнію (пікопреп);
- магнію сульфат.

Ідеальний препарат для очистки товстої кишки має відповідати таким критеріям:

- ефективність;
- добра переносимість;
- зручність дозування;

– мінімальні побічні дії.

Жоден із названих препаратів не відповідає критеріям ідеального.

Мета: огляд літературних джерел щодо пероральних засобів для очистки товстої кишки.

Перелік скорочень: ПЕГ – поліетіленгліколь, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. НПЗП – не стероїдні протизапальні препарати, ХНН – хронічна ниркова недостатність

Поліетіленгліколь (ПЕГ) – ізоосмотична хімічна сполука, проходить транзитом по кишківнику без всмоктування та секреції, тому водно-електролітні зсуви мінімальні. Для досягнення бажаного послаблюючого ефекту препарат має бути розбавлений у великій кількості рідини (3-4 л). Як правило, препарат приймають напередодні запланованого обстеження в дозі, з розрахунку 1 пакет на 15-20 кг ваги. Вміст 1 пакету розводять в 1 л води та приймають протягом 1 години [1, 2]. Покращити переносимість та ефективність очистки товстої кишки можна шляхом призначення препаратів ПЕГ у режимі двократного прийому з інтервалом 12 годин [3].

Деякі пацієнти, які приймають ПЕГ, можуть досягти адекватної підготовки до завершення прийому рекомендованих 4-х літрів розчину [4]. При появі водянистого рясного випорожнення доцільно припинити подальший прийом препарату. Вживання будь-якої рідини рекомендовано припинити за 2 години перед процедурою.

Препарати ПЕГ надто ароматизовані, що є причиною їх поганої переносимості в деяких пацієнтів. Недоліком цієї групи лікарських засобів є необхідність прийому великої кількості води, що може призвести до водневої інтоксикації у певної категорії хворих. Також через невелику кількість рідини, яка залишається в просвіті товстої кишки після підготовки може бути знижена якість ендоскопічної візуалізації.

Флітфосфосода – гіперосмотичний препарат, дія якого заснована на затримці рідини в просвіті тонкої кишки. Накопичення рідини в здухвинній кишці призводить до посилення перистальтики та подальшого очищення товстої кишки. Стандартній режим призначення препаратів фосфату натрію складає 45 мл двічі через 9-12 годин. Режим прийому 45 мл і 30 мл з проміжком 24 години також допустимий. Останній забезпечує ефективну очистку товстої кишки та супроводжується значно нижчим рівнем фосфату в сироватці крові. Збільшення інтервалу між прийомами препарату до 24 годин знижує частоту клінічно значущої гіперфосфатемії (> 2,1 ммоль/л) без порушення ефективності підготовки. Але за рахунок тривалої паузи між прийомами їжі цей режим застосування є менш сприятливим для пацієнтів [5]. Препарат викликає значну затримку рідини в просвіті кишківника (1-1,8 л рідини на 45 мл препарату), що може призвести до гіповолемії та електролітних розладів. Тому його призначення не рекомендовано хворим із хронічною нирковою недостатністю, застійною серцевою недостатністю, асцитом, особам, які приймають діуретики та блокатори ренін-ангіотензін перетворюючого ферменту [6]. У людей похилого віку препарати фосфату натрію відносять до препаратів другої лінії. Флітфосфосода є препаратом вибору у молодих здорових осіб у випадку, якщо сульфат натрія, солі магнія та ПЕГ виявилися несприйнятливими або неефективними [7].

Пікосульфат натрію – складова препарату «Пікопреп» – під дією мікрофлори метаболізується в просвіті кишки в активну форму, яка стимулює нервові структури кишкової стінки, що сприяє перистальтиці. В поєд-

нанні з цитратом магнію він має синергічну осмотичну дію. Дозу препарату, яка забезпечує ефективну очистку товстої кишки, розводять в 300 мл води [8, 9]. Препарати пікосульфату натрію рекомендовано застосовувати обережно у пацієнтів із ризиком гіповолемії (у тих, хто приймає діуретики, із застійною серцевою недостатністю, цирозом печінки, хронічною нирковою недостатністю).

Магнія сульфат – осмотичний послаблюючий препарат, який традиційно використовується для підготовки товстої кишки до рентгенологічних обстежень. Забезпечує ефективну очистку, не залишаючи рідини в просвіті товстої кишки. Прийом препарату потребує невеликої кількості рідини (200 мл), але хворі погано його переносять із-за гіркового присмаку. Магнію сульфат протипоказаний при хронічній нирковій недостатності IV–V ст.

Вибір препарату для підготовки залежить від запланованої процедури. Деякі види підготовки залишають велику кількість рідини в просвіті товстої кишки, що не є проблемою для ендоскопічного та хірургічного втручання, проте може заважати візуалізації слизової оболонки при ірігоскопії та віртуальній колоноскопії. До таких видів відноситься підготовка з ПЕГ. Препаратом вибору в таких випадках є магнію сульфат.

Треба пам'ятати, що на фоні підготовки знижується біодоступність лікарських засобів. В більшості випадків вживання регулярних ліків рекомендовано припинити за 1 годину до початку прийому препаратів для очистки товстої кишки, оскільки процедура порушує їх всмоктування. Пацієнткам які приймають оральні контрацептиви рекомендовано застосування альтернативних засобів контрацепції протягом 1 тижня після очистки товстої кишки. Стосовно зниження біодоступності імуносупресивних препаратів жодних доказів немає. У випадках, коли зниження всмоктування регулярних ліків може стати катастрофічним, рекомендоване внутрішньовенне введення препарату.

Прийом препаратів заліза має бути припинений за 5 днів до проведення колоноскопії, оскільки солі заліза утворюють осад на

слизовій оболонці, що утруднює інтерпретацію ендоскопічної картини.

Процедура очистки товстої кишки збільшує ризик побічної дії ряду лікарських засобів. Так, відомо, що НПЗП мають нефротоксичну дію, а саме подавляють синтез судинно-розширюючих простагландинів, тим самим знижуючи ниркову фільтрацію. В умовах гіповолемії зниження ниркового кровотоку призводить до порушення функції нирок різного ступеня. Тому прийом НПВП має бути припинений в день підготовки та відновлений через 72 години після проведення обстеження товстої кишки.

Деякі препарати викликають синдром неадекватного синтезу антидіуретичного гормону, що супроводжується затримкою рідини та електролітів. До цих засобів відносять трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, антипсихотичні препарати та карбамазепін. Прийом цих ліків на період підготовки допустимий, але пацієнтам, які їх приймають, необхідно провести обстеження на рівень сечовини, креатину, електролітів.

Усі види підготовки вимагають певних дієтичних обмежень. Відомо, що за 24 години до запланованого втручання виключається щільна їжа, дозволяється прийом тільки прозорої рідини. Хворі на цукровий діабет, які отримують інсулін, мають бути оглянуті ендокринологом щодо режиму харчування та введення інсуліну на період підготовки.

У здорових осіб всі препарати для очистки товстої кишки досить ефективні, добре переносяться і практично не мають побічних дій [10, 11, 12]. Однак є певні застереження при їх використанні.

Гіповолемія – одне з грізних побічних явищ, яке клінічно може проявитись запамороченням, гострою ішемією міокарда, гострою нирковою недостатністю. Ризик гіповолемії найбільший при підготовці препаратами фосфату натрію, менший – при застосуванні пікосульфату натрію. Мінімальний ризик гіповолемії при підготовці ПЕГ [13]. Перед початком прийому препаратів для очистки товстої кишки необхідно з'ясувати схильність до гіповолемії. Високий ризик гіповолемії мають пацієнти з хронічною важ-

кою діареєю, блювотою, дисфагією, гіпергікемією, на фоні прийому високих доз діуретичних препаратів [14]. У таких хворих перед початком підготовки необхідно визначити функцію нирок і рівень електролітів у сироватці крові. При виявленні дегідратації до початку підготовки рекомендовано провести корекцію водного балансу: пероральну, якщо пацієнт може самостійно адекватно пити рідину, або парентеральну. Парентеральну регідратацію проводять особам похилого віку, або хворим з обмеженими фізичними можливостями [15]. Доцільно проводити регідратацію ізотонічними розчинами (наприклад розчином Хармана).

Гіпокаліємія після підготовки виникає внаслідок збільшення втрати калію із шлунково-кишкового тракту, особливо при підготовці гіперосмолярними препаратами та ПЕГ. При підготовці флітфосфосодою втрати калію зумовлені гіперфосфатурією [16]. Інфузія 5 % розчину глюкози з препаратами калія зменшують ризик гіпокаліємії [17].

Гіпонатріємія виникає внаслідок прийому великої кількості рідини. Препарати ПЕГ передбачають вживання до 4-х літрів ізотонічної рідини. Ризик гіпонатріємії збільшується при виконанні рекомендації «пити більше рідини, для компенсації її втрати» [18]. Пацієнтам з ризиком розвитку гіпонатріємії на фоні прийому пікосульфату та фосфату натрію доцільно призначити пероральний прийом ізотонічного розчину електролітів замість води [19].

Гостра фосфат-нефропатія може виникнути у 1 на 1000 пацієнтів, які приймали фосфат натрію. Ризик її виникнення збільшується при зниженні швидкості клубочкової фільтрації, передозуванні препарату, сповільненні кишкового транзиту [20]. Сприяють гострій фосфат-нефропатії гіпертонічна хвороба, атеросклероз, прийом не стероїдних протизапальних препаратів, діуретиків, інгібіторів АПФ. Вік пацієнта, недостатнє вживання рідини під час підготовки, супутня патологія печінки є додатковими факторами ризику розвитку цього ускладнення.

Гіперфосфатурія може виникнути при підготовці флітфосфосодою, важкість якої залежить від віку пацієнта та наявності хро-

нічної ниркової недостатності [21, 22]. Гіпокальціємія розвивається внаслідок гіперфосфатемії при підготовці фосфатом натрію. Гіпопаратіреоз є фактором ризику важкої гіпокальціємії в даному випадку [23].

Гіпернатріємія виникає рідко, може бути в випадку підготовки фосфатом натрію в умовах недостатньої кількості рідини.

У хворих із важкою супутньою патологією, які потребують обстеження товстої кишки, слід застосовувати ті методи обстеження, які взагалі не передбачають підготовки або потребують мінімальної очистки товстої кишки. Серед таких методів провідна роль надається КТ колоноскопії.

Загальні рекомендації по прийому пероральних препаратів для очистки товстої кишки:

1) при використанні будь-якого перорального засобу для очистки товстої кишки не перевищувати рекомендовану дозу;

2) час очистки товстої кишки не повинен перевищувати 24 години.

3) пацієнтам необхідно надавати чітку усну та письмову інструкцію щодо способу застосування препарату, додаткового прийому рідини, особливостей прийому ліків та дотримання дієтичних рекомендацій у період підготовки.

Абсолютні протипоказання до застосування всіх пероральних препаратів для очистки товстої кишки:

- 1) кишкова непрохідність;
- 2) перфорація порожнинного органа;
- 3) гострі шлункові та кишкові виразки
- 4) гострі важкі запальні захворювання кишківника або токсичний мегаколон;
- 5) знижений рівень свідомості;
- 6) гіперчутливість до будь-якого компоненту;
- 7) порушення функції ковтання (в даному випадку може бути застосований назогастральний зонд);
- 8) ілеостома.

Для пацієнтів із розладами водно-електролітного балансу (у хворих із хронічною нирковою недостатністю, застійною серцевою недостатністю, печінковою недостатністю) доцільно застосовувати ПЕГ.

У хворих на хронічні хвороби нирок, гіперплазію передміхурової залози, системні захворювання, цукровий діабет, хронічну серцеву недостатність, гіпертонічну хвороба, захворювання периферійних судин та судин головного мозку перед проведенням підготовки необхідно визначити екскреторну функцію нирок.

Застосування препаратів для очистки товстої кишки у хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН)

Стадія ХНН	Рекомендований препарат	Рівень доказовості
ХНН 1-3 ст	ПЕГ, пікосульфат натрію	1С
ХНН 3-4 ст	ПЕГ, пікосульфат натрію Протипоказаний флітфосфосода	1С
ХНН 4-5 ст, які не отримують діаліз	ПЕГ	1 D

Для хворих із ХНН 4-5 ст препаратом вибору є пікосульфат натрію/цитрат магнію, але треба пам'ятати, що його застосування пов'язане з ризиком гіпермагніємії, тому його застосування має бути чітко обґрунтованим

Застосування пероральних препаратів для очистки товстої кишки у пацієнтів на гемодіалізі потребує подальшого вивчення. Їх прийом пов'язаний з низкою різних усклад-

нень. У хворих ХНН вже існують певні водно-електоролітні порушення, які поглиблюються на фоні підготовки. Так, перевантаження рідиною на фоні прийому ПЕГ може викликати анурію. Застосування гіпертонічних засобів призводить до гіповолемії із ризиком тромбозу артеріовенозної фістули. Строки наступного діалізу після проведення очистки товстої кишки повинні бути адаптовані до конкретної ситуації. Тому кожен ви-

падок підготовки хворого з ХНН, якій знаходиться на гемодіалізі, повинен розглядатись індивідуально. Пацієнтам після трансплантації нирок не рекомендований препарат фосфату натрію. Підготовку таких хворих доцільно проводити в умовах стаціонару, оскільки на фоні прийому препаратів для очистки товстої кишки знижується всмоктування імунодепресантів.

Застосування препаратів для очистки товстої кишки у хворих з застійною серцевою недостатністю. Застійна серцева недостатність супроводжується зниженням ниркового кровотоку і падінням ШКФ, тому здатність виведення фосфатів у цих хворих зменшена, відповідно ризик гострої фосфатної нефропатії збільшується. Тому пацієнтам із вираженою серцевою недостатністю (клас Шилі IV, за NYHA, або зниження фракції викиду менше 50 %) протипоказані пероральні препарати фосфату натрію. У хворих із застійною серцевою недостатністю перевагу надають препаратам ПЕГ.

Перед початком підготовки необхідно враховувати препарати, які пацієнт отримує для лікування застійної серцевої недостатності. Так, пацієнти, які приймають інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II, схильні до погіршення функції нирок у період гіповолемії, також у них більший ризик розвитку гострої фосфатної нефропатії на фоні прийому фосфату натрію [24]. Тому рекомендовано припинити

прийом інгібіторів АФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II у день підготовки та відновити їх протягом 72 годин після процедури.

У пацієнтів, які приймають діуретики, необхідно оцінити ступінь гідратації, а саме визначити артеріальний тиск, тургор і вологість шкірних покривів, по можливості ШКФ. Якщо ризик набряку легень невисокий, то в день підготовки діуретики можна відмінити. Пацієнтам з високим ризиком набряку легень підготовку проводять на фоні прийому діуретиків з обов'язковим контролем електролітів. Препаратом вибору в таких випадках є ПЕГ.

Застосування препаратів для очистки товстої кишки у хворих із цирозом печінки. Цироз печінки є фактором ризику гострої фосфатної нефропатії. У пацієнтів з цирозом печінки або асцитом препаратом вибору є ПЕГ.

Таким чином, вибір препарату для очистки товстої кишки має бути індивідуальним. При цьому необхідно враховувати супутню патологію, вид обстеження, прийом інших лікарських засобів. Ефективність підготовки залежить від чіткого дотримання інструкцій по прийому препарату. Мінімізація побічних дій може бути досягнута шляхом оцінки водно-електролітного статусу пацієнта, функції нирок та їх відповідної корекції до початку прийому препаратів для очистки товстої кишки.

Список використаних джерел

1. Никифоров П.А. Использование препарата фортранс в подготовке к колонофиброскопии и эндоскопической полипэктомии / [П.А. Никифоров, С.В. Голубева, М.А. Базарова, С.С. Гранков] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 5. – С. 1–4.
2. Захараш М.П. Оценка эффективности препарата «Эндофальк» при подготовке кишечника к диагностическим исследованиям и оперативным вмешательствам на толстой кишке / М.П. Захараш, Ю.М. Захараш // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6(32). – С. 40–42.
3. ElSayed A.M. A randomized single-blind trial of whole versus split-dose polyethylene glycol-electrolyte solution for colonoscopy preparation /

- [A.M. ElSayed, Z.A. Kanafani, F.H. Mourad et al.] // Gastrointest Endosc., 2003 ; 58:36-40.
4. Vilien M. Golytely preparation for colonoscopy: 1.5 liter is enough for out patients / M. Vilien, M. Rytönen // Endoscopy, 1990 ; 22:168-170.
5. Rex D.K. Dosing considerations in the use of sodiumphosphate bowel preparations for colonoscopy / D.K. Rex // Ann Pharmacother, 2007 ; 41:1466-1475.
6. Schiller L.R. Clinical pharmacology and use of laxative and lavage solutions / L.R. Schiller // J. Clin. Gastroenterol, 1999 ; 28:11-18.
7. Rostom A. A randomized prospectivetrials comparing different regimens of oral sodiumphosphate and polyethylene glycol-based lavagesolution-

- in the preparation of patients for colonoscopy / [Rostom A., Jolicoeur E., Dubé C. et al.] // *Gastrointest Endosc.*, 2006 ; 64:544-552.
8. Nelson D.B. Technology Status Evaluation report / [Nelson D.B., Barkun A.N., Block K.P. et al.] // *Colonoscopy preparations. Gastrointestinal endoscopy*, 2001 ; 54:829-832.
 9. Hoy S.M. Sodium picosulfate/magnesium citrate: a review of its use as a colorectal cleanser / Hoy S.M., Scott L.J., Wagstaff A.J. // *Drugs*, 2009 ; 69:123-136.
 10. Kastenberg D. Efficacy and safety of sodium phosphate tablets compared with PEG solution in colon cleansing. Two identical all-yeast designed, randomized, controlled, parallel group multicenter Phase III trials. / Kastenberg D., Chasen R., Choudhary C. et al. // *Gastrointest Endosc* 2001;54:705-713.
 11. Eschinger E.J. Safety of sodium phosphate tablets in patients receiving propofol-based sedation for colonoscopy / Eschinger E.J., Littman J.J., Meyer K. et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*, 2004 ; 38:425-428.
 12. Reddy D.N. Efficacy and safety of oral sodium phosphate versus polyethyleneglycol solution for bowel preparation for colonoscopy / Reddy D.N., Rao G.V., Sriram P.V. // *Indian J. Gastroenterol* 2002 ; 21:219-221.
 13. Wexner S.D. American Society of Colon and Rectal Surgeons; American Society for Gastrointestinal Endoscopy; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) / Wexner S.D., Beck D.E., Baron T.H. et al. // *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63:894-909.
 14. Rex D.K. Dosing considerations in the use of sodium phosphate bowel preparations for colonoscopy / Rex D.K. // *Ann. Pharmacother.*, 2007 ; 41:1466-1475.
 15. Rostom A. A randomized prospective trial comparing different regimens for oral sodium phosphate and polyethylene glycol-based lavage solution in the preparation of patients for colonoscopy / Rostom A., Jolicoeur E., Dubé C. et al. // *Gastrointest Endosc.*, 2006 ; 64:544-552.
 16. Lien Y.-H. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? / Lien Y.-H. // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, 2008 ; 4:606-614.
 17. Tjandra J.J. Carbohydrate-electrolyte (E-Lyte) solution enhances bowel preparation with oral fleet phosphor-soda / Tjandra J.J. // *Dis Colon Rectum*, 2004 ; 47:1181-1186.
 18. Frizelle F.A. Hyponatremia and seizures after bowel preparation: report of the cases / Frizelle F.A., Colls B.M. // *Dis Colon Rectum*, 2005 ; 48:393-396.
 19. Barclay R.L. Carbohydrate-electrolyte rehydration protect against intravascular volume contraction during colonic cleansing with orally administered sodium phosphate / Barclay R.L., Depew W.T., Vanner S.J. // *Gastrointest Endosc.*, 2002 ; 56:633-638.
 20. Hookey L.C. Recognizing the clinical contraindications to the use of oral sodium phosphate for colon cleansing: A case study / Hookey L.C., Vanner S. // *Can J. Gastroenterol.*, 2004 ; 18:455-458.
 21. Markowitz G.S. Towards the incidence of acute phosphate nephropathy / G.S. Markowitz, J. Radhakrishnan, V.D. D'Agati // *J. Am Soc Nephrol*, 2007 ; 18:3020-3022.
 22. Markowitz G.S. Acute phosphate nephropathy for lowering oral sodium phosphate bowel purgative: an under recognized cause of chronic renal failure / G.S. Markowitz, M.B. Stokes, J. Radhakrishnan, V.D. D'Agati // *J. Am Soc Nephrol*, 2005 ; 16:3389-3396.
 23. Gumurdulu Y. Age as a predictor of hyperphosphate anemia after oral phosphor soda administration for colon preparation / Gumurdulu Y., Serin E., Ozer B., Gokcel A., Boyacioglu S. // *J. Gastroenterol Hepatol.*, 2004 ; 19:68-72.
 24. Beyea A., Block C., Schned A. Acute phosphate nephropathy for lowering oral sodium phosphate solution to cleanse the bowel for colonoscopy // *Am J. Kidney Dis.*, 2007 ; 50:151-154.