

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Н.В. Костенко², В.В. Веселов¹

¹ ФГУ ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий, Москва

² ГОУ ВПО "Астраханская государственная медицинская академия"
Росздрава, Астрахань

Представлен опыт разработки, внедрения и применения отечественного препарата на основе полиэтиленгликоля для подготовки пациентов к диагностическим и оперативным вмешательствам на толстой кишке методом кишечного лаважа. Результатом работы группы химиков, клиницистов, фармтехнологов и производителей стало появление на российском рынке современного эффективного, безопасного и хорошо переносимого лекарственного средства, внесенного в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Ключевые слова: заболевания толстой кишки, кишечный лаваж, полиэтиленгликоль

The article presents the experience of the development, implementation and use of domestic product based on polyethyleneglycol for the preparation of patients for diagnostic and surgical interventions on the colon by intestinal lavage. The appearance of modern, efficient, safe, and well tolerated drug on the list of vital and essential medicines on Russian market is the result of collaboration of the group of chemists, clinicians, pharmaceutical technologists and manufacturers.

Key words: colonopathies, intestinal lavage, polyethyleneglycol

Распространенность заболеваний толстой кишки в Российской Федерации, как и в других индустриальных регионах мира, имеют в последние десятилетия объективную тенденцию к росту. Наиболее остро стоит проблема колоректального рака (КРР), который в настоящее время переместился на третье место в структуре онкологической заболеваемости, а также прогрессивного увеличения числа больных с неспецифическими аутоиммунными заболеваниями толстой кишки (язвенный колит, энтероколит Крона и др.) [2, 5].

В рамках оказания помощи этим больным большое значение имеет современная диагностика [11]. В частности, при раннем выявлении КРР современные хирургические технологии позволяют излечивать большинство пациентов малоинвазивными эндоскопическими методами [8].

Одним из препятствий на пути ранней диагностики в колопроктологии стоят трудности подготовки пациента к исследованию, необходимость полной эвакуации кишечного содержимого с последующим поиском патологического очага. Сложность и отрицательная эмоциональная окраска процедуры очистки толстой кишки, особенно в случаях нарушения эва-

куаторной функции, служат поводом к отказу от исследования со стороны как врача, так и пациента. Кроме того, выполненная рутинными методами (слабительное, очистительные клизмы) подготовка кишечника к колоноскопии в 10–35 % случаев является неэффективной ввиду сохранения в кишке содержимого [3, 9].

История проблемы

Современный спектр слабительных препаратов, в т. ч. средств подготовки толстой кишки к обследованию, достаточно широк: это препараты на основе лактулозы, фосфорнокислых солей натрия, высокомолекулярного полиэтиленгликоля (ПЭГ, макрогол), электролитов [1, 10]. Существуют комбинированные методики, сочетающие применение нескольких из указанных средств [4]. К сожалению, препараты ведущих мировых брендов имеют относительно высокую стоимость, поэтому в большинстве отечественных бюджетных лечебно-профилактических учреждениях для подготовки толстой кишки используется традиционная методика с очистительными клизмами.

Вместе с тем большинство авторов сходятся во мнении, что сочетание эффективности и безопасности наилучшим образом обеспечивается при

применении препаратов на основе макрогола [6, 7]. Пероральные препараты практически не адсорбируются в желудочно-кишечном тракте, стимулируют перистальтику, способствуют растворению содержимого кишечника и в течение 4–6 часов обеспечивают полную эвакуацию кишечного содержимого без нарушений систем гомеостаза пациента.

Разработка и внедрение эффективных, безопасных и экономически доступных методов подготовки толстой кишки к обследованию и операциям являются одними из приоритетных научно-практических направлений ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий. В последние годы наиболее перспективными для разработки были признаны препараты для подготовки толстой кишки на основе водно-электролитных растворов ПЭГ.

Группой авторов проведены необходимые этапы разработки оптимального запатентованного химического состава препарата, доклиническое изучение токсичности, а затем многоцентровое клиническое испытание. Зарегистрированы две лекарственные формы: раствор и порошок, получившие товарный знак "Лавакол®". С 2004 г. начат серийный выпуск данного препарата на Московской фармацевтической фабрике (ЗАО

"Мосфарма"). К настоящему времени накоплен обширный клинический опыт использования Лавакола, позволяющий оценивать перспективы его применения и продолжать разработку новой улучшенной рецептуры лекарственного средства.

Изучение токсичности

Лавакола

Экспериментальное исследование токсичности Лавакола проводилось на беспородных белых крысах. Препарат вводили животным ежедневно в течение 10 дней внутривенно из расчета 1,7; 8,5 и 17 г сухого вещества; 1-я доза соответствовала клинической, 2-я и 3-я – в 5 и 10 раз превышали ее. Морфологическое исследование внутренних органов животных проводили по окончании 10-дневного введения препарата и спустя месяц с момента последнего его введения.

Для оценки местнораздражающего действия у крыс, получивших Лавакол, в сравнении с контрольными животными визуальными и гистологическими методами обследованы желудок, тонкая и толстая кишки. Патологических изменений обнаружено не было. В других внутренних органах гистологические исследования также не были обнаружены, в т. ч. при применении Лавакола в максимальной дозе.

Клиническое изучение безопасности Лавакола

В рамках клинических испытаний проведена оценка влияния препарата на системы гомеостаза пациентов, в т. ч. проведен анализ электролитного баланса, гематологических показателей, биохимических проб, характеризующих функции печени и почек, показателей кислотно-основного состояния (КОС), объема циркулирующей крови (ОЦК), изучено состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ с суточным мониторингом). У пациентов оценивали соотношение введенной и выведенной жидкости в процессе кишечного лаважа. Большое значение придавали динамике микрофлоры кишечника, т. к. любая методика подготовки толстой кишки влияет на микробный ценоз и может приводить к дисбиозу.

Изучены две группы больных, которым проводилась подготовка к диагностической колоноскопии методом кишечного лаважа с Лаваколом (n = 87; основная группа) и традиционным методом очистительных клизм (n = 87; группа сравнения). Показанием к колоноскопии были плановые случаи онкологического поиска и контроля перед выполнением вмешательств на аноректальной зоне. Пациенты со стенозирующим КРР, воспалительными заболеваниями толстой кишки и мегаколон были исключены из исследования.

Пациенты основной группы получали 15 саше с порошком (1 упаковку препарата), которые они самостоятельно последовательно растворяли по 1 саше в стакане воды и принимали внутрь с интервалами в 20 минут. Дополнительный прием жидкости ограничен не был. Время приема препарата: с 18.00 до 21.00, время исследования: с 8.00 до 10.00 следующего дня. Общая доза препарата составляла 210 г сухого вещества, или 3000 мл водного раствора. Эвакуация кишечного содержимого начиналась через 45–75 минут после начала приема Лавакола и заканчивалась через 2,0–2,5 часа после приема последней его порции. В группе сравнения больных готовили посредством солевого слабительного (магния сульфат 25 % в 14.00 накануне исследования), а также 4 очистительных клизм вечером и утром перед колоноскопией.

При приеме внутрь 3 литров лаваж-раствора больные основной группы в течение дня дополнительно потребляли в среднем 1250 ± 140 мл жидкости; при этом потери из прямой кишки составляли 3430 ± 182 г. Суточный диурез больных при подготовке методом общего промывания составил 1140 ± 211 мл. Это дало основание считать, что практически весь принятый внутрь раствор эвакуировался естественным путем через прямую кишку. В целом масса больных контрольной группы за период подготовки уменьшилась на 0,85 ± 0,07, а основной – на 0,45 ± 0,05 кг (p < 0,05).

В лабораторных анализах изменялись показатели гематокрита, нараставшего в группесравнения (с 43,4 ± 1,2

до 48,2 ± 1,1 %) более интенсивно, чем в основной группе (с 42,2 ± 1,1 до 45,2 ± 0,9 %). При исследовании ОЦК было показано, что его исходный дефицит в течение подготовки нарастал в большей степени в контрольной группе, где составлял в среднем 349 ± 5,1 мл (в основной группе – 215 ± 4,3 мл). Это свидетельствовало о более выраженной гиповолемии, развивавшейся при подготовке с помощью очистительных клизм. Электролиты плазмы у больных основной группы не подверглись значительным изменениям: уровень калия, в частности, составил 4,15 ± 0,08 ммоль/л в начале подготовки и 4,22 ± 0,06 – в конце. В группе сравнения наблюдалось достоверное снижение уровня калия – с 4,09 ± 0,08 до 3,81 ± 0,07 ммоль/л. Изменений других показателей клинического анализа крови, коагулограммы и КОС в группах зарегистрировано не было. Наблюдавшееся снижение уровней общего белка и альбумина носило достоверный характер только в контрольной группе.

Таким образом, в процессе подготовки к колоноскопии у пациентов не было выявлено значимых нарушений гомеостаза, а изменения электролитного баланса и ОЦК были более выраженными в группе сравнения, чем при применении кишечного лаважа.

Известно, что изменения водно-электролитного баланса, введение больших объемов жидкости могут отражаться на показателях гемодинамики и характеристиках ЭКГ (удлинение зубцов, нарушение сердечной проводимости). В связи с этим у пациентов обеих групп контролировали показатели гемодинамики и ЭКГ, включая суточное мониторирование. В частности, холтеровский мониторинг был направлен на выявление скрытых нарушений сердечного ритма до, в течение и после кишечного лаважа. Сердечный ритм фиксировали в течение 8 часов до начала процедуры, в период ее проведения, а также в течение ночи и утра, включая непосредственно процедуру колоноскопии.

Было установлено, что кишечный лаваж не приводил к появлению или усугублению уже имевшихся наруше-

Таблица 1. Распределение больных по методам подготовки толстой кишки к колоноскопии

№	Метод подготовки	Число пациентов в группе
1	“Традиционная” подготовка (диета + магния сульфат + клизмы)	87
2	Ортоградный лаваж препаратом ПЭГ Фортранс	180
3	Ортоградный лаваж препаратом ПЭГ Лавакол	188
4	Препарат сульфата натрия Фосфо-сода	72

ний сердечного ритма. У двух пациентов с мерцательной аритмией нарушения ритма фиксировались независимо от времени приема препарата. У 8 пациентов основной группы и 5 из группы сравнения с сопутствующей артериальной гипертензией отмечено повышение артериального давления, которое было купировано и не потребовало отмены подготовки.

Микробиологическое исследование

Изучение микробного ценоза толстой кишки пациентов, получавших лаваж-раствор, было проведено при поступлении в стационар, перед колоноскопией или операцией и через 5 дней после вмешательства. Было установлено, что при приеме лаваж-раствора с полиэтиленгликолем не наступает значительного “вымывания” кишечной микрофлоры, хотя снижение всех изучавшихся групп микроорганизмов (кишечная палочка, бактероиды и энтерококки) перед колоноскопией носило достоверный характер, К 5-м суткам ценоз практически полностью восстанавливался без появления в просвете толстой кишки патогенной микрофлоры.

Сцинтиграфия кишечника

Изучение сроков опорожнения толстой кишки проводилось на основании динамической сцинтиграфии кишечника с Тх99т на пентатехе (200 мБк внутрь), который был введен с первой порцией препарата 34 пациентам в процессе подготовки к колоноскопии.

Обработка данных динамической сцинтиграфии проведена по системе Daewoo СМC1418S, при этом оценивали процентное накопление перорально введенного изотопа в проекции толстой кишки. Выявлено ускорение транзита изотопа в процессе общего промывания: через 2 часа принятый радиофармпрепарат (РФП) покинул зону проекции тонкой кишки, в течение последующих 3 часов проходила эвакуация изотопа из толстой кишки, через 5 часов от дозы введенного РФП в кишечнике оставалось только 2–4 %. Полученные данные позволили разработать способ применения и установить сроки приема Лавакола, исходя из времени проведения назначенного исследования или операции. Рекомендованное время приема – не позднее чем за 6 часов перед манипуляцией.

Эффективность подготовки к колоноскопии (сравнение методик)

Эффективность подготовки к колоноскопии изучили на основании опыта 527 исследований, выполненных после применения различных методов подготовки (табл. 1). Группы были сравнимы по полу, возрасту, показаниям к исследованию (исключались случаи стенозирующего КРР, воспалительных заболеваний кишечника и мегаколон).

Субъективная оценка переносимости подготовки проведена на основании целенаправленного опроса пациентов о степени комфортности процедуры. Меньше всего побочных явлений отмечено у пациентов, которые готовились

“традиционным” методом, и больше всего в группе принимавших Фосфо-сода (тошнота и рвота). Следует отметить, что абсолютное большинство пациентов (84 %), проходивших подготовку различными способами, включая Лавакол, указали на свое предпочтение этому препарату перед другими методиками. Симптомов, потребовавших полностью прервать подготовку, ни в одной группе зарегистрировано не было.

В анкете, заполнявшейся специалистом по эндоскопической диагностике, оценивалась эффективность подготовки во время колоноскопии: количество, характер и локализация остаточной жидкости либо каловых масс (табл. 2).

Каждое эндоскопическое исследование в целом после суммации баллов по каждому анатомическому отделу получало общую оценку степени визуализации стенки кишки: “отличная” при сумме 0–2 балла, “хорошая” – 3–5 баллов, “удовлетворительная” – 6–8 баллов, “плохая” – 9 баллов и более. Приемлемой считали “отличную” и “хорошую” визуализацию, неприемлемой – “удовлетворительную” и “плохую”.

“Проблемной” зоной при подготовке к колоноскопии являлись правые отделы ободочной кишки, полная эвакуация содержимого из которых наиболее затруднена. У 40–50 % пациентов в правых отделах толстой кишки имелись фрагменты каловых масс и темная остаточная жидкость, затрудняющие проведение исследования, в 5 % случаев (очистительные клизмы) делающие его невозможным.

В целом наибольшее количество отличных результатов подготовки (40 %) отмечено у пациентов, готовившихся с использованием натрия фосфата, однако в этой группе отмечено и наибольшее число пациентов с плохой подготовкой (10 %). Число пациентов с отличными результатами подготовки

в остальных группах было приблизительно одинаковым (около 25 %), с хорошими – наибольшее при подготовке Лаваколом – 63 %.

В общей сложности доля пациентов с отличными и хорошими результатами при различных способах подготовки составила: Лавакол – 85 %, Фортранс – 80 %, “традиционная” подготовка – 70 %, Фосфо-сода – 70 %.

Мы не выявили достоверного различия в качестве подготовки указанными методами у пациентов, страдающих запорами, и у лиц с регулярной дефекацией. При этом следует учитывать, что больные хроническим толстокишечным стазом и мегаколон были исключены из исследования. Кроме того, не было выявлено зависимости времени проведения колоноскопии от количества остаточной жидкости в просвете толстой кишки. Таким образом, стабильно хорошие результаты подготовки были достигнуты преимущественно при подготовке препаратами ПЭГ (макрогола).

Фармакоэкономические аспекты

Включение препарата в стандарты оказания помощи больным с заболеваниями толстой кишки требует оценки соотношения стоимости и эффективности применяемых методик. Стоимость Лавакола, необходимого для подготовки одного больного, составляет по списку жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств 109 рублей. По тому же списку можно оценить стоимость ближайшего по эффективности конкурента Лавакола – препарата Фортранс: 409 рублей. Розничная цена на Фосфо-сода составляет около 800 рублей на подготовку одного пациента. Еще одним потенциальным “конкурентом” является традиционная методика “бесплатной” подготовки очистительными клизмами. Однако следует учесть трудозатраты персонала в течение 40–60 минут на подготовку каждого больного, а также достаточно высокую частоту неэффективного обследования, когда у 16–28 % паци-

ентов после подготовки клизмами приходится повторять колоноскопию ввиду недостаточной подготовки и невозможности адекватной визуализации стенки кишки.

Заключение

Методика перорального кишечного лаважа комплексными растворами макрогола и электролитов является методом выбора по сочетанию безопасности, эффективности и комфортности для пациента при подготовке толстой кишки к обследованию и операциям. Применение препарата Лавакол® дополнительно обеспечивает и экономический эффект.

В настоящее время актуально дальнейшее совершенствование методики ортоградного кишечного лаважа растворами полиэтиленгликоля путем улучшения органолептических свойств препарата, уменьшения необходимого объема раствора для приема внутрь, оптимизации электролитного состава и введение функциональных ингредиентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бурков С.Г. Опыт применения препарата фортранс в подготовке к колоноскопии и эндоскопической полипэктомии // *Анналы хирургии*. 2001. № 4. С. 77–79.
- Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. МИА. 2006. С. 432.
- Даценко Б.М. Подготовка толстой кишки к операции и эндоскопии / Даценко Б.М., Рахимов Р.Ш. Ташкент. 1996. С. 150.
- Лобач С.М. Дифференцированная подготовка толстой кишки к эндоскопическим исследованиям (колоноскопия, ректороманоскопия) и оперативным вмешательствам. Автореф. дисс. к.м.н. 2007. С. 20.
- Ханевич М.Д. Колоректальный рак. Подготовка толстой кишки к операции. М. 2003. С. 136.
- Creemers Ml. A comparative study of two methods of colonic cleansing before colonoscopy. *Hepatogastroenterology* 2009;56(93): 989–91.
- Lichtenstein GR. Review article: Bowel preparation for colonoscopy – the importance of adequate hydration. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(5):633–41.
- Parente F. Bowel preparation before colonoscopy in the era of mass screening for colorectal cancer: a practical approach. *Dig Liver Dis* 2009;41(2):87–95.
- Reilly T. Reasons for poor colonic preparation with inpatients. *Gastroenterology Nurs*. 2004;27(3):115–17.
- Rex DK. Colon cleansing before colonoscopy: does oral sodium phosphate solution still make sense? *Can J Gastroenterol* 2009; 23(3):210–14.
- Van't Sant HP. The influence of mechanical bowel preparation in elective bowel colorectal surgery. *Ann Surg* 2010;251(1):59–63.

Информация об авторах:

Костенко Николай Владимирович – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом последипломного образования, проректор по учебно-методической работе ГОУ ВПО “Астраханская государственная медицинская академия” Росздрава.
Веселов Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением эндоскопической хирургии ГНЦ колопроктологии Росмедтехнологий

Таблица 2. Оценка качества очистки толстой кишки (в каждом анатомическом отделе)

Эндоскопические находки	Оценка, в баллах
Отсутствие фекалий, отсутствие остаточной жидкости	0
Отсутствие фекалий, присутствие прозрачной остаточной жидкости	1
Отсутствие фекалий, присутствие темной остаточной жидкости, которая может быть удалена	2
Присутствие твердых фекалий и темной остаточной жидкости, затрудняющих проведение исследования	3
Исследование невозможно из-за присутствия фекальных масс	4