

Т.В. Гасилина, С.В. Бельмер

Российский государственный медицинский университет, Москва

Современные слабительные средства в педиатрической практике

НАИБОЛЬШЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ НАШЛИ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ (МАКРОГОЛ 4000) И ЛАКТУЛОЗЫ. ПРИ СОПОСТАВИМОЙ И В ЦЕЛОМ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТ МАКРОГОЛ 4000 (ФОРЛАКС) ОТЛИЧАЕТСЯ БОЛЕЕ ПРЕДСКАЗУЕМОМ ЭФФЕКТОМ (ЛИНЕЙНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА–ЭФФЕКТ), ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВОЗДЕЙСТВУЕТ ПРИ НАЛИЧИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА, УЛУЧШАЕТ АППЕТИТ, А ТАКЖЕ ОКАЗЫВАЕТ МУКОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ. ВАЖНОЙ ОСОБЕННОСТЬЮ ЛАКТУЛОЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ ЕЕ ПРЕБИОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, НО ЭТО ЖЕ ДЕЙСТВИЕ СЛУЖИТ ПРИЧИНОЙ НЕ СТОЛЬ ЧЕТКОЙ ЗАВИСИМОСТИ ДОЗА–ЭФФЕКТ, НАЛИЧИЯ ЛАТЕНТНОГО ПЕРИОДА И НЕКОТОРЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, ЧАСТОТА КОТОРЫХ НЕВЕЛИКА. В ИТОГЕ ВЫБОР ПРЕПАРАТА ОСТАЕТСЯ ЗА КЛИНИЦИСТОМ, КОТОРЫЙ, ЗНАЯ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ У КОНКРЕТНОГО ПАЦИЕНТА, ПРИНИМАЕТ ВЗВЕШЕННОЕ РЕШЕНИЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, МАКРОГОЛ 4000.

Контактная информация:

Гасилина Татьяна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник программной
научно-исследовательской лаборатории
патологии детского возраста
Российского государственного
медицинского университета
Адрес: 119513, Москва,
Ленинский проспект, д. 117,
тел. (495) 936-94-74
Статья поступила 04.06.2008 г.,
принята к печати 06.10.2008 г.

Нарушения моторики толстой кишки — довольно распространенная ситуация в педиатрической практике. Ускорение или замедление кишечного транзита может быть как функционального, так и органического происхождения, в крайних вариантах проявляясь диареей или запором. Понятие «запор» с терминологической точки зрения всегда требует уточнения, так как характеристики, даваемые этому термину разными авторами, могут расходиться весьма значительно. Обобщая современные представления, можно считать запором у детей старше 1 года жизни хроническую задержку опорожнения кишечника более чем на 48 ч. К понятию «запор» также относятся:

- затруднение дефекации;
- ощущение неполного опорожнения;
- отхождение малого количества кала повышенной плотности.

Причины замедления кишечной моторики разнообразны. Среди органических причин можно выделить аномалии кишечника, воспалительные заболевания (колит), а также миогенные нарушения. В большинстве случаев у детей запор функционального происхождения; его причиной могут быть особенности питания, нейрогенные и психогенные факторы, а также заболевания эндокринной системы. По классификации функциональных нарушений органов пищеварения в данную группу попадают синдром раздраженной кишки с запором, а также функциональный запор. С клинической точки зрения, принципиальным различием между указанными состояниями является наличие абдоминального болевого синдрома в 1-м случае и его отсутствие — во 2-м. Выделяют также метаболические нарушения моторики кишечника, связанные в первую очередь с нарушением водно-электролитного баланса, и медикаментозные, обусловленные приемом соответствующих лекарственных препаратов.

121

T.V. Gasilina, S.V. Bel'mer

Russian State Medical University, Moscow

Modern laxative medications in pediatric practice

THE MOST USABLE MEDICATIONS IN PEDIATRIC PRACTICE ARE LAXATIVE MEDICAMENTS ON THE BASIS OF POLYETHYLENE GLYCOL (MACROGOL 4000) AND LACTULOSE. MACROGOL 4000 (FORLAX) AND LACTULOSE HAVE RELATIVELY EQUAL ACTIVITY, BUT THE FIRST ONE HAS MORE PREDICTABLE EFFECT (HAS LINEAR DEPENDENCE DOSE–EFFECT), HAS A BENEFICIAL ACTIVITY IN THE PRESENCE OF PAIN SYNDROME AND MUCOPROTECTIVE ACTIVITY, STIMULATES APPETITE. SIGNIFICANT FEATURE OF LACTULOSE IS ITS PREBIOTIC ACTIVITY, AND THIS IS THE REASON OF INDISTINCTIVE DOSE–EFFECT DEPENDENCE, PRESENCE OF LATENCY TIME AND SOME ADVERSE EVENTS; THE RATE OF LAST ONES IS LOW. AUTHORS MAKE A CONCLUSION THAT THE SPECIALIST CAN MAKE A CHOICE OF MEDICATION, PAYING ATTENTION TO PECULIARITIES OF DISEASE IN EVERY SINGLE PATIENT.

KEY WORDS: CHILDREN, LAXATIVE MEDICAMENTS, MACROGOL 4000.

Коррекция моторных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как органических, так и функциональных, всегда начинается с устранения причины: ликвидации аномалии (если это возможно), воспалительного процесса, неврологических нарушений или устранения психотравмирующей ситуации. Практически всегда требуется коррекция питания, что связано с часто встречающимися диетологическими отклонениями от принципов здорового питания, предусматривающих, в частности, адекватное потребление пищевых волокон. Современная «европейская» диета характеризуется значительной долей рафинированных продуктов, из которых пищевые волокна удалены; в результате их потребления нарушается жизнедеятельность кишечной микрофлоры, в значительной степени определяющей характер моторики ЖКТ. Одним из положительных воздействий микрофлоры кишечника является синтез летучих жирных кислот (масляной, пропионовой, уксусной), обеспечивающих питанием клетки стенки толстой кишки, регуляцию процессов их пролиферации и дифференцировки и т.д. В связи с этим при лечении пациентов с запором обязательно учитывают данный фактор, вводя в диету (если нет противопоказаний по основному заболеванию) продукты растительного происхождения, а если речь идет о детях грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании, применяют заменители женского молока с пребиотиками, например, олигосахаридами (в идеальном варианте — смесью галакто- и фруктоолигосахаридов в соотношении 9:1).

Медикаментозные средства для ускорения кишечного пассажа представлены прокинетическими и слабительными препаратами. Сегодня наиболее представительна 2 группа, однако не все слабительные могут в равной степени эффективно и безопасно использоваться в педиатрической практике. В целом указанные средства можно подразделить на:

- смягчающие (вазелиновое, оливковое масло, касторовое масло);
- стимулирующие (препараты антрогликозидов, фенолфталеин);
- контактные (бисакодил, пикосульфат натрия);
- наполнители (морская капуста, льняное семя);
- осмотические (макрогол, соли магния);
- пребиотические (лактолоза).

Наибольшее распространение в педиатрии в последнее время получили препараты осмотического действия на основе полиэтиленгликоля (макрогол 4000) и пребиотического действия на основе лактулозы. Макрогол 4000 (Форлак, Ipsen, Франция) представляет собой полимер, эффективно образующий водородные связи с молекулами воды в просвете кишечника. Это приводит к увеличению объема кишечного содержимого, стимуляции механорецепторов кишки и, как следствие, к усилению кишечной перистальтики. Препараты на основе полиэтиленгликоля не вызывают потери электролитов с фекалиями, восстанавливают рефлекс эвакуации и оптимизируют акт дефекации за счет нормализации объема и консистенции химуса. Макрогол 4000 не всасывается, не метаболизируется в кишечнике и не влияет на pH химуса. Слабительный эффект проявляется через 24–48 ч после приема.

Лактулоза представляет собой дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, и является классическим пребиотиком, т.е. не переваривается ферментативными системами кишечника, но утилизируется микроорганизмами толстой кишки, в первую очередь бифидобактериями.

Хотя лактулоза и обладает определенной осмотической активностью, ее слабительный эффект в значительной степени определяется именно пребиотическими свойствами. С одной стороны, стимулируя рост нормальной кишечной микрофлоры, она способствует увеличению ее массы, а также объема содержимого толстой кишки, что приводит к усилению перистальтики посредством раздражения соответствующих механорецепторов; с другой — восстанавливая кишечный микробиоценоз, она способствует продукции важных микробных метаболитов, в том числе летучих жирных кислот, обеспечивающих нормальное функционирование толстой кишки в целом и ее моторную активность в частности.

Необходимо отметить также, что в процессе воздействия лактулозы на микрофлору происходит снижение pH, что может повлиять на эффективность применения других лекарственных препаратов. В связи с этим прием лактулозы и других средств необходимо разделять во времени. Касаясь влияния летучих жирных кислот на моторику, следует отметить, что в разных отделах кишечника это влияние может быть различным, в том числе и прямо противоположным. Так, показано, что воздействие летучих жирных кислот на гистаминергические рецепторы миоцитов в проксимальном отделе толстой кишки способствует торможению моторики, тогда как стимуляция тех же рецепторов в среднем и дистальном отделах, наоборот, способствует стимуляции толстой кишки. Однако в целом лактулоза способствует ускорению кишечного транзита.

Лактулоза является слабительным «со стажем». Макрогол 4000 — новое слабительное для детей с показанной эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью применения при запоре у них [1–3].

Таким образом, и макрогол 4000, и лактулоза — эффективные слабительные средства, хотя механизмы этого эффекта существенно различаются. Установлены и некоторые нюансы их действия, что также следует учитывать при выборе препарата для лечения конкретного больного.

Оба средства обеспечивают слабительный эффект при назначении по показаниям в адекватных дозах, однако зависимость доза–эффект у препарата макрогол 4000 имеет линейный характер, тогда как для лактулозы она нелинейная [4, 5]. Указанный феномен объясняют с учетом механизма действия препаратов: у лактулозы есть промежуточное звено в виде кишечной микрофлоры. По этой же причине при назначении лактулозы может потребоваться некоторый период для подбора ее эффективной действующей дозы. Соответственно, сроки достижения эффекта, по данным некоторых авторов, при применении макрогола 4000 и лактулозы могут различаться. Тем не менее в конечном итоге слабительный эффект будет достигнут.

Так, по данным E. Fritz и соавт., у взрослых при равной массе стула транзит по толстой кишке при применении лактулозы медленнее, чем при использовании макрогола 4000 [6]. Анализ результатов применения препарата макрогол 4000, проведенный C. Dupont и соавт. у детей в возрасте от 6 мес до 15 лет, показал его эффективность в дозе 0,5 г на 1 кг массы тела в день примерно у 90% больных с функциональными расстройствами моторики ЖКТ [7].

В уникальном многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании, в которое были включены 96 детей в возрасте от 6 мес до 3 лет с запором, находившихся под амбулаторным наблюдением, были сопоставлены эффективность и безопасность

приема в течение 3 мес макрогол 4000 (в дозе 4–8 г в день) и лактулозы (3,33–6,66 г в день) [8].

Эффективность препаратов была в целом схожей: к 84-му дню исследования частота стула (в неделю) составила 8,5 раз (диапазон колебаний 7,5–12,5) в группе макрогол 4000 и 11,5 (9–13) — в группе лактулозы у детей раннего возраста, а также соответственно 7 раз (5–8) и 6 (4–7) — у детей более старшего возраста (различия статистически недостоверны). В то же время динамика консистенции стула была более заметной при применении препарата макрогол 4000 (рис. 1). Показательно, что очистительные клизмы применяли в первые 42 дня лечения у 14 детей из 48, принимавших Макрогол 4000, и у 19 детей из 44, принимавших лактулозу. В последующие 1,5 мес количество детей, которым назначали очистительные клизмы, в группе макрогол 4000 уменьшилось до 8, а в группе лактулозы сократилось незначительно (у 17 из 19 пациентов). Из 19 детей обеих групп, у которых до начала лечения отмечались боли в животе (у 11 — из группы макрогол 4000 и 8 — из группы лактулозы), к 42-му дню лечения боли исчезли соответственно у 9 (82%) в группе макрогол 4000 и у 3 (38%) детей, получавших лактулозу, (различия статистически недостоверны — $p < 0,08$). Кроме того, макрогол 4000, по данным проведенного исследования, оказывал существенное положительное влияние на аппетит больных детей.

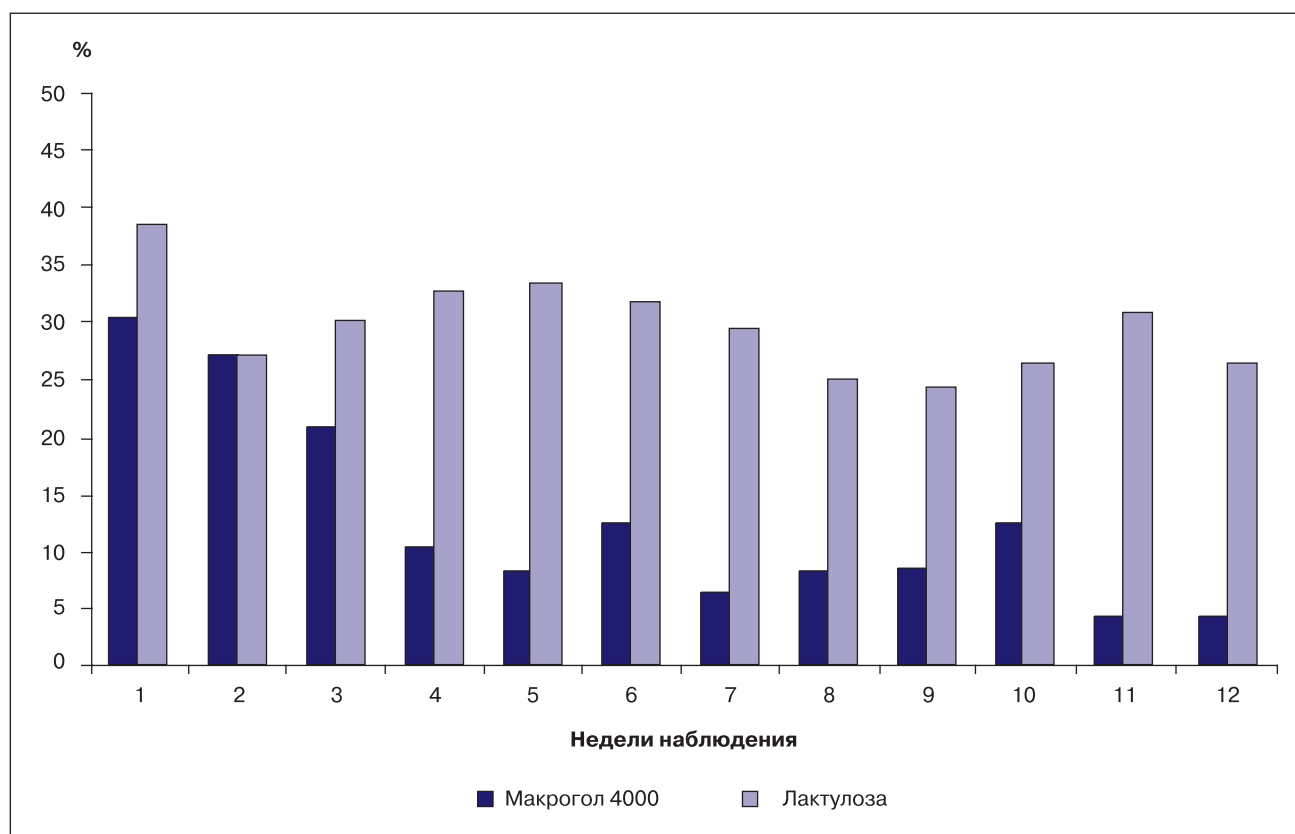
Оба средства подтвердили свою безопасность в отношении отсутствия влияния на метаболический статус больных. С. Dupont и соавт. [8] сопоставлены уровни общего белка и альбумина, железа, электролитов, а также витаминов В₉ (фолаты), А, D (25ОНD₃) в крови до и после курса

терапии. Было показано, что число детей с отклонениями хотя бы по одному оцениваемому параметру, возникшему в ходе приема препаратов, статистически достоверно не различалось в группах и составило 87% для макрогол 4000 и 90% — для лактулозы. Уровень железа в крови в указанных группах был в пределах нормы (соответственно у 47 и 51% детей в начале исследования и у 42 и 51% — в конце). Существенно не изменилась также доля детей с отклонениями от нормальных значений в концентрации витамина D.

Частота побочных эффектов при применении макрогол 4000 и лактулозы вполне сопоставима и в обеих группах существенно ниже, чем при применении других групп слабительных средств (например, раздражающего действия, характерного для препаратов сенны). Так, при применении сенны боли в животе наблюдаются (по данным разных авторов) в 20–45% случаев. Наиболее частым побочным эффектом при применении лактулозы является метеоризм.

У детей раннего возраста (по данным М. Hejl и соавт., под наблюдением которого находилось 258 детей первых 6 мес жизни) частота побочных эффектов на фоне применения лактулозы не превышает 10% [9]. Было показано, что при использовании макрогол 4000 в рекомендуемых дозах боли в животе развиваются крайне редко, и, в отличие от лактулозы, не возникает такого явления как метеоризм. По данным С. Dupont и соавт., переносимость макрогол 4000 и лактулозы у детей в целом сопоставима, хотя частота метеоризма во 2-м случае несколько выше: медиана длительности эпизодов составила 3 дня в группе макрогол 4000 и 5 дней — при применении лактулозы ($p = 0,005$) [8].

Рис. Динамика консистенции стула при применении макрогол 4000 и лактулозы у детей (частота пациентов с «твердым» стулом в течение 12 нед приема препаратов) [8]



Некоторые авторы указывают на возможность мукопротективного эффекта макрогол 4000, обеспечивающего защиту слизистой оболочки толстой кишки от травмирующих факторов, в первую очередь механического повреждения. Связано это с образованием полимерной пленки на поверхности слизистой оболочки или со «смазкой» поверхности каловых масс, что обеспечивает их более легкую эвакуацию, пока не установлено. Тем не менее это действие макрогол 4000 является его дополнительным преимуществом перед аналогами; данное направление требует дополнительного изучения [10].

Интересны также данные, касающиеся антиканцерогенного действия обоих рассматриваемых слабительных средств. Для лактулозы этот эффект опосредован через ее благоприятное влияние на кишечную микрофлору. Основные пути реализации эффекта представляются такими: нормализация кишечного микробиоценоза способствует продукции в толстой кишке бутирата (важный регулятор апоптоза), элиминации аммиака, а также снижению активности ряда микробных ферментов, в том числе азоредуктазы (способствуют образованию фенил- и нафтиламинов), 7-дегидроксилазы (обеспечивает трансформацию первичных желчных кислот во вторичные), β -глюкуронидазы (катализирует гидролиз глюкуроноидов и, как следствие, способствует «рентоксицированию» ряда ранее обезвреженных путем глюкуронизации в печени соединений), нитроредуктазы (помогает продукции нитрозо- и N-гидроксисоединений, обладающих

мутагенными свойствами) и некоторых других [11, 12]. Для макрогол 4000 также показана способность снижать риск развития аденокарциномы толстой кишки [13]. Хотя механизмы этого действия до конца не раскрыты, можно предположить следующее. Во-первых, макрогол 4000 обеспечивает эффективное выведение из кишечника токсических метаболитов. Во-вторых, он защищает слизистую оболочку толстой кишки путем образования полимерной пленки, не препятствующей в то же время нормальным метаболическим процессам. Наконец, в-третьих, показано, что макрогол 4000 напрямую участвует в регуляции апоптоза и «удалении» опухолевых клеток [14, 15].

Таким образом, современные слабительные препараты на основе макрогол 4000 и лактулозы обладают высокой эффективностью и безопасностью. Важной особенностью лактулозы является пребиотическое действие, но оно же служит причиной не столь четкой зависимости доза–эффект, наличия латентного периода и некоторых побочных эффектов, хотя частота их невелика. Макрогол 4000 (Форлак) обладает предсказуемым эффектом (линейная зависимость доза–эффект), оказывает положительное действие при болевом синдроме, улучшает аппетит, существенно не изменяет гомеостаз кишечника, а также обладает мукопротективным эффектом. В итоге выбор препарата остается за клиницистом, который, зная особенности болезни у конкретного пациента, принимает взвешенное решение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2002. — V. 34. — P. 372–377.
- Gremse D.A., Hixon J., Crutchfield A. Comparison of polyethylene glycol 3350 and lactulose for treatment of chronic constipation in children // Clin. Pediatr. (Phila). — 2002. — V. 41, № 4. — P. 225–229.
- Jong G., Stricker B., Choonar I. et al. Lack of effect of the European guidance on clinical investigation of medicines in children // Acta Pediatr. — 2002. — V. 91, № 11. — P. 1233–1238.
- Hammer H., Santa C., Schiller L. et al. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose // J. Clin. Invest. — 1989. — V. 84, № 4. — P. 1056–1062.
- DiPalma J., Cleveland M., McGowan J. et al. A comparison of polyethylene glycol laxative and placebo for relief of constipation from constipating medications // South Med. J. — 2007. — V. 100, № 11. — P. 1085–1090.
- Fritz E., Hammer H., Lipp R. et al. Effects of lactulose and polyethylene glycol on colonic transit // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — V. 21, № 3. — P. 259–268.
- Dupont C., Leluyer B., Amar F. et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2006. V. 42, № 2. — P. 178–185.
- Dupont C., Leluyer B., Maamri N. et al. Double-blind randomized evaluation of clinical and biological tolerance of polyethylene glycol 4000 versus lactulose in constipated children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2005. — V. 41, № 5. — P. 625–633.
- Hejl M., Kamper J., Ebbesen F. et al. Spædbarnsobstipation og Allomin-laktulose. Behandling af obstipation hos spædbørn ernæret med modermaelkserstatning. En kontrolleret klinisk undersøgelse af 2% og 4% Allomin-laktulose // Ugeskr. Læger. — 1990. — V. 152, № 25. — P. 1819–1822.
- Parnaud G., Tache S., Peiffer G. et al. Pluronic F68 block polymer, a very potent suppressor of carcinogenesis in the colon of rats and mice // Br. J. Cancer. — 2001. — V. 84, № 1. — P. 90–93.
- Ballongue J., Schumann C., Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microbiota and enzymatic activity // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — V. 32 (Suppl. 22). — P. 41–44.
- Грибакин С.Г. Лактулоза в детском питании // Вопросы детской диетологии. — 2003. — Т. 1, № 4. — С. 46–50.
- Dorval E., Jankowski J., Gastro 37 et al. Polyethylene glycol and prevalence of colorectal adenomas. Population-based study of 1165 patients undergoing colonoscopy // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2006. — V. 30. — P. 1196–1199.
- Parnaud G., Corpet D., Gamet-Payastre L. Cytostatic effect of polyethylene glycol on human colonic adenocarcinoma cells // Int. J. Cancer. — 2001. — V. 92, № 1. — P. 63–69.
- Roy H., DiBaise J., Black J. et al. Polyethylene glycol induces apoptosis in HT-29 cells: potential mechanism for chemoprevention of colon cancer // FEBS Lett. — 2001. — V. 496, № 2–3. — P. 143–146.