

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ІДІОПАТИЧНОГО ЗАКРЕПУ. РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ АМЕРИКАНСЬКОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ТА АМЕРИКАНСЬКОГО КОЛЕДЖУ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Хронічний ідіопатичний закреп (ХІЗ) є поширеним розладом, який уражає близько 8-12% населення США й асоціюється зі значним погіршенням якості життя. Етіологія цієї хвороби полягає в розладах функціонування осі кишківник – мозок. Нефармакологічне лікування ХІЗ передбачає дієтологічні (збільшення вживання рідини та клітковини) й поведінкові (збільшення фізичної активності) рекомендації, а фармакологічне – застосування поліетиленгліколю, секретagogів, прокінетиків і низки безрецептурних препаратів. Рекомендації Американської гастроентерологічної асоціації та Американського коледжу гастроентерології покликані надати доказові практичні рекомендації щодо фармакотерапії цього стану.

КЛІТКОВИНА

РЕКОМЕНДАЦІЯ 1

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування добавок клітковини має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Для визначення вмісту клітковини в раціоні потрібно оцінити харчування пацієнта. Добавки клітковини можуть бути першою лінією терапії ХІЗ, особливо для пацієнтів із низьким її вмістом у дієті. За даними досліджень, псиліум є ефективним, а дані щодо висівок та інуліну обмежені й непевні. У поєднанні зі збільшенням умісту клітковини в раціоні слід заохочувати пацієнтів споживати більше рідини. Основним побічним ефектом застосування добавок клітковини є виникнення флатуленції.

Клітковину поділяють на розчинну та нерозчинну. Пшеничні висівки являють собою нерозчинну клітковину, а інулін – водночас розчинну клітковину та пребіотик, здатний стимулювати ріст і активність бактерій кишківника. Псиліум теж є розчинною формою клітковини й має пребіотичний потенціал. Клітковина підвищує вагу калових мас, збільшує вміст у них рідини та бактерійну масу. Не всі форми клітковини вивчені належним чином; найбільша доказова база існує для псиліуму, але і її якість є досить низькою. Пацієнтам, які споживають мало клітковини з продуктами харчування, показане пробне застосування її добавок, оскільки клітковина є безпечним, доступним і недорогим засобом. Стандартні дози добавок клітковини потрібно споживати разом із 230-280 мл рідини.

ОСМОТИЧНІ ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ 2

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування поліетиленгліколю має перевагу над його відсутністю.

Коментар

У разі незначного закрепу доцільно провести пробне лікування добавками клітковини або призначити клітковину в поєднанні з поліетиленгліколем. Побічними ефектами останнього є відчуття розтягнення живота, діарея, флатуленція, нудота. Відповідь на препарати поліетиленгліколю є досить стійкою та може тривати до 6 місяців.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 3

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування магнію оксиду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Тривалість застосування цього препарату в дослідженнях становила 4 тижні, хоча, ймовірно, потрібне триваліше лікування. Рекомендовано розпочинати лікування з низьких доз і за потреби підвищувати дозування. У зв'язку з ризиком розвитку гіпермагніємії застосування магнію оксиду слід уникати в пацієнтів із нирковою недостатністю.

Магній, який не всмоктався в травному тракті, створює осмотичний градієнт із виходом у просвіт кишківника рідини й електролітів. Для лікування закрепів вивчався лише магнію оксид (MgO); ефективність інших солей магнію невідома. Дозування MgO в дослідженнях становило 1,5 г/добу, однак у клінічній практиці застосовуються й дози 0,5-1 г/добу.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 4

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не переносять безрецептурні препарати або в яких безрецептурні препарати виявилися неефективними, застосування лактулози має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Поширеними дозозалежними ефектами лактулози є здуття живота та флатуленція, котрі можуть обмежувати застосування цього препарату в клінічній практиці.

Лактулоза являє собою синтетичний дисахарид (β-галактозидофруктозу), який не перетравлюється в тонкому кишківнику та має осмотичний проносний ефект. У США лактулозу схвалено для лікування закрепів у дозі 10-20 г/добу. За потреби дозу можна підвищувати до 40 г/добу. Деякі бренди лактулози можуть бути досить дорогими, хоча генеричні препарати цієї активної речовини зазвичай недорогі. Застосування лактулози доцільно розглянути тоді, коли симптоми ХІЗ не вдалося усунути за допомогою клітковини та безрецептурних препаратів, а в пацієнта не виникає значного здуття живота чи абдомінального болю на тлі застосування лактулози.

СТИМУЛЮВАЛЬНІ ПРОНОСНІ ЗАСОБИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ 5

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування бісакодилу або натрію пікосульфату протягом короткого часу або як терапія відчаю має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Поняття «протягом короткого часу» передбачає щоденне застосування впродовж ≤4 тижнів. Більша тривалість лікування також є можливою, однак існує потреба в даних щодо переносимості та побічних

ефектів за довготривалого застосування. Найпоширенішими побічними ефектами стимулювальних засобів є біль у животі, спазми та діарея. Для зменшення ймовірності розвитку цих ефектів рекомендовано розпочинати лікування з низьких доз і поступово їх підвищувати.

У ході ферментних реакцій і бісакодил, і натрію пікосульфат у кишківнику перетворюються на біс-р-гідроксифенілпіридил-2-метан. Ця активна речовина діє безпосередньо на слизову оболонку кишківника, стимулюючи перистальтику та секрецію. Застосування антибіотиків потенційно здатне зменшувати ефективність натрію пікосульфату, оскільки впливає на бактерії кишківника, які перетворюють пікосульфат на його активний метаболіт. У клінічній практиці стартова доза бісакодилу та натрію пікосульфату зазвичай становить 5 мг/добу. Початок дії стимулювальних препаратів відзначається через 6-12 годин після перорального застосування та через 30-60 хвилин після ректального. Найпоширенішими побічними ефектами цього класу проносних засобів є пронос і абдомінальний біль; більшість небажаних явищ спостерігаються протягом першого тижня лікування. Стимулювальні проносні засоби протипоказані пацієнтам із токсичним ілеусом, обструкцією кишківника, тяжкою дегідратацією та гострими запальними станами кишківника. Хоча бісакодил і натрію пікосульфат є ефективними, побічні ефекти виникають досить часто, тому ці препарати рекомендовано застосовувати лише недовго або як засоби відчаю.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 6

У дорослих пацієнтів із ХІЗ застосування препаратів сени має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Дослідження сени тривали зазвичай 4 тижні; ймовірно, триваліше застосування теж є можливим, але воно потребує подальшого вивчення. Рекомендовано розпочинати лікування з низьких доз, підвищуючи їх за потреби. Високі дози сени можуть спричиняти біль і спазми в животі.

Сенозиди А та В – основні активні речовини сени – метаболізуються кишковою мікробіотою до реінантрону й реїну, які стимулюють продукцію простагландину Е2 та секрецію іонів хлору. Останні, своєю чергою, підсилюють перистальтику та збільшують уміст рідини в просвіті кишківника. Сенозиди не рекомендовані вагітним, оскільки хімічно подібні сполуки в експериментах на тваринах демонстрували слабкий генотоксичний вплив.

СЕКРЕТАГОГИ

РЕКОМЕНДАЦІЯ 7

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування лубіпростону має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Лубіпростон може заміняти або доповнювати безрецептурні препарати. У дослідженнях тривалість лікування становила 4 тижні, однак інструкція для медичного застосування препарату не наводить жодних обмежень. У 35% пацієнтів на тлі лубіпростону виникає нудота, проте ризик цього ускладнення є дозозалежним і є нижчим у разі вживання препарату разом з їжею та водою.

Лубіпростон являє собою біциклічну жирну кислоту – похідне простагландину Е1, яка підвищує секрецію іонів хлору. Цей препарат схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування ХІЗ у дозі 24 мкг 2 р/добу. Для синдрому подразненого кишківника із закрепом і для пацієнтів із помірно/тяжкою печінковою недостатністю рекомендована доза становить 8 мкг 2 р/добу. Лубіпростон покращує консистенцію випорожнень і частоту дефекацій, а також зменшує відчуття дискомфорту та здуття живота. Ефект препарату зазвичай розвивається протягом 2 днів. Лубіпростон треба приймати разом з їжею; він протипоказаний особам із підозрою на механічну обструкцію травного тракту або зі встановленим діагнозом обструкції.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 8

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування лінаклотиду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Лінаклотид може застосовуватися замість безрецептурних препаратів або на додачу до них. Тривалість лікування в дослідженнях становила 12 тижнів, але інструкція для медичного застосування препарату не передбачає обмежень. Лінаклотид може спричиняти діарею, яка призводить до самовільного припинення лікування.

Лінаклотид являє собою агоніст гуанілатциклази C, схвалений FDA для лікування ХІЗ у дозі 72 або 145 мкг/добу. Для синдрому подразненого кишківника із закрепом застосовується доза 290 мкг/добу. Препарат треба приймати окремо від їжі, щонайменше за 30 хвилин до сніданку. Лінаклотид протипоказаний особам із підозрою на механічну обструкцію травного тракту або зі встановленим діагнозом обструкції.

РЕКОМЕНДАЦІЯ 9

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування плеканатиду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Плеканатид може застосовуватися замість безрецептурних препаратів або на додачу до них. Тривалість лікування в дослідженнях становила 12 тижнів, але інструкція для медичного застосування препарату не передбачає обмежень. Плеканатид може спричиняти діарею, яка призводить до самовільного припинення лікування. Рекомендована доза цього рН-залежного агоніста гуанілатциклази C при лікуванні ХІЗ і синдрому подразненого кишківника із закрепом становить 3 мг/добу; препарат приймають разом з їжею або окремо.

АГОНІСТИ СЕРОТОНІНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ 5-HT₄

РЕКОМЕНДАЦІЯ 10

У дорослих пацієнтів із ХІЗ, які не відповідають на безрецептурні препарати, застосування прукалоприду має перевагу над його відсутністю.

Коментар

Тривалість лікування в дослідженнях становила 4-24 тижні, але інструкція для медичного застосування препарату не вказує жодних обмежень. Прукалоприд застосовується на заміну безрецептурним засобам або на додачу до них. Найчастішими побічними ефектами виступають головний біль, біль у животі, нудота та діарея. Рекомендована доза прукалоприду становить 2 мг 1 р/добу, а для осіб із тяжкою дисфункцією нирок – 1 мг/добу. Прукалоприд протипоказаний пацієнтам із перфорацією або обструкцією кишківника, хворобою Крона, виразковим колітом і токсичним мегаколоном/мегаректумом.

НЕВИРІШЕНІ ДОТЕПЕР ПИТАННЯ

На жаль, наявні клінічні дослідження не оцінюють за однаковими критеріями ефективність, безпеку та переносимість препаратів для лікування ХІЗ. Даних щодо найчастіше використовуваних засобів (клітковини, лактулози, сени, докузату) досі недостатньо, а більшість випробувань передбачають лише короткотривале спостереження за пацієнтами. Це зумовлює потребу у вивченні довготривалих показників безпеки проносних засобів і встановлення їхньої здатності провокувати розвиток толерантності.

Ці рекомендації стосуються фармакотерапії ХІЗ у відносно здорових дорослих осіб, тому їх не можна застосовувати в дітей, вагітних чи пацієнтів із закрепами, спричиненими прийомом опіоїдів або злоякісними пухлинами. Загалом цей документ являє собою шаблон підходу до ведення пацієнтів із ХІЗ, але при виборі лікування варто звертати увагу на побажання й уподобання пацієнта, а також на вартість і доступність обраних медикаментів, оскільки деякі з описаних препаратів існують лише в брендovій формі та не мають дешевих генеричних аналогів.

Література

Chang L., Chey W., Imdad A., et al. American Gastroenterological Association – American College of Gastroenterology clinical practice guideline: pharmacological management of chronic idiopathic constipation. *The American Journal of Gastroenterology*. 2023; 118 (6): 936-954. doi: 10.14309/ajg.0000000000002227.