



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕКТАЛЬНЫХ СУППОЗИТОРИЕВ *Бисакодил FARMAPRIM SRL* И *Бисакодил GLAXO WELLCOME* ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАПОРОВ

THE COMPARATIVE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF RECTAL SUPPOSITORIES IN THE TREATMENT OF CONSTIPATIONS OF BOTH DRUGS: *Bisacodil FARMAPRIM LTD* AND *Bisacodil GLAXO WELLCOME*

Резюме

В работе отражена проблема запоров, их диагностики и лечения. Дана сравнительная оценка клинико-лабораторной эффективности исследуемых лекарственных средств **БИСАКОДИЛ FARMAPRIM SRL** и **БИСАКОДИЛ GLAXO WELLCOME** в лечении запоров различной этиологии.

Г. БИВОЛ¹, Р. ВЕТРИЛЭ²,
Н. ТОФАН³, А. НИГУЛЯНУ⁴

¹ д.м.н., профессор, зав. Кафедрой Семейной медицины ГУМФ «Н.Тестемицану»

² к.м.н., доцент Кафедры Семейной медицины ГУМФ «Н.Тестемицану»

³ врач-эндокринолог, Республиканская Клиническая Больница

⁴ к.м.н., FARMAPRIM SRL

Summary

The problem of constipations, diagnostics and its treatment is reflected in this study. The comparative estimation of clinical and laboratory efficiency of both researched drugs Bisacodil FARMAPRIM LTD and Bisacodil GLAXO WELLCOME in the treatment of constipations with different etiology is given.

Введение

Запоры остаются актуальной социальной и медицинской проблемой в связи с широкой распространенностью, невысокой эффективностью терапии и снижением качества жизни больных. По данным литературы от 30 до 50% взрослого населения страдают запорами (женщины в 3 раза чаще, чем мужчины), которые причисляют к болезням цивилизации. У больных гастроэнтерологического профиля запоры встречаются в 70% случаев^{1,3}.

Частота стула у практически здоровых людей колеблется в значительных пределах и зависит от характера питания, образа жизни, привычек, психо-эмоционального состояния и других факторов. Принято считать нормальной частоту стула от 3 раз в день до 3 раз в неделю (у жителей городов, потребляющих низкошлаковую диету)¹. Для большинства людей хроническую задержку опорожнения более 48 часов можно рассматривать как запоры. Под термином «запор» понимается стойкое или интермиттирующее нарушение функции кишечника, проявляющееся затрудненной дефекацией (вынужденное натуживание >1/4 времени), редким (< 3 раз в неделю) твердым, фрагментированным стулом и ощущением неполного опорожнения кишечника.

По *времени возникновения* и течения различают острые и хронические запоры. *Острый запор* - это проходящее нарушение опорожнения кишечника, внезапно развивающееся в течение нескольких суток при хирургических вмешательствах, острых инфекциях и т.д. Как вид остро рассматривается *ситуационный* запор, возникающий при перемене привычного образа жизни, режима питания, места проживания. *Хронический запор* конста-

тируют при наблюдении симптомов, характерных для запора, в течение 12 недель (необязательно последовательных) на протяжении предыдущего года. *Функциональный запор* определяют при отсутствии каких-либо органических и системных заболеваний, морфологических или метаболических изменений, при которых запор выявляют как симптом^{4, 16, 10}. *Идиопатический запор* рассматривают как эквивалент функционального запора, причины которого неизвестны и нет прямой связи с какими-либо патологическими изменениями или заболеваниями толстой и прямой кишки (инертная толстая и прямая кишка, идиопатический мегаколон, идиопатический медленнотранзитный запор у молодых женщин и др.).

Наиболее удобной является классификация функционального запора по особенностям толстокишечного транзита: *запоры с замедлением транзита по кишечнику*, *запоры с нарушением дефекации* и *смешанные формы*. Наиболее частыми причинами нарушения кишечного транзита являются^{1,14}:

- алиментарный фактор и дегидратация (голодание, обезвоживание, нарушения водно-электролитного обмена);
- расстройство нервной (неврогенный запор) и эндокринной регуляции; - эндокринные заболевания (сахарный диабет, ожирение и др.);
- психические расстройства (шизофрения, депрессия и др.);
- психогенный фактор (нервно-психическая анорексия, стресс);
- длительный прием лекарственных средств (опиаты, психотропные, антациды, противосудорожные, диуретики, злоупотребление слабительными и др.);
- расстройства моторики прямой кишки и мышц живота (гипокинетическая или спастическая дискинезия кишечника), структурные изменения кишечных

нервных сплетений и гладких мышц (Болезнь Гиршшунга и Чагаса, идеопатический мегаколон, висцеральная миопатия, системный склероз), - механические препятствия (беременность, аномалии развития толстой кишки и ее иннервации, опухоли, стриктуры); - заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, органов пищеварения, мочеполовой системы (рефлекторные висцеро-висцеральные влияния), толстой кишки и др. (вторичная дискинезия кишечника); - гиподинамия.

Наиболее частыми причинами *нарушения эвакуации* являются¹⁸: - болезненная дефекация (анальная трещина, аноректальный тромбоз, воспалительные заболевания прямой кишки); - нарушение иннервации и снижение чувствительности биорецепторов аноректальной зоны, приводящие к уменьшению способности к релаксации (недостаточное расслабление, гипертонус) гладких и поперечнополосатых мышц (подавление рефлекса дефекации, воспалительные заболевания, геморрой); - мышечная гипотония, иногда атония прямой кишки с развитием мегаректума; - невозможность повышения внутрибрюшного давления при ослаблении мышечного тонуса диафрагмы и передней стенки брюшной полости (сердечная недостаточность, эмфизема легких, портальная гипертензия с асцитом, ожирение, грыжи живота) и тазового дна (нейропатия крестцового отдела позвоночника, ректоцеле); - обструкция (опухоль прямой кишки, каловые камни) и др. Таким образом, запоры вызываются самыми разнообразными причинами, что приводит к появлению вариаций симптомов, зависящих от характера заболевания, ставшего причиной запора.

Длительно существующий запор может вызывать различные осложнения: вторичный колит, проктосигмоидит, геморрой, трещины прямой кишки, парапроктит, приобретенный мегаколон, заболевания желчевыводящих путей, гепатит и наиболее грозное осложнение - рак прямой и толстой кишки.

Диагностические мероприятия при запоре направлены на исключение органических и системных заболеваний желудочно-кишечного тракта и других органов и систем, способствующих развитию нарушения функции кишечника (эндокринный аппарат, центральная и вегетативная нервная система и др.). Для установления диагноза применяют общеклинический и проктологический осмотры, лабораторную диагностику, рентгенологическое исследование кишечника (включительно и ирригоскопию), колоноскопию, а при необходимости - гистологическое и гистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки кишки^{11,12}.

Лечебная тактика при запорах предусматривает изменение образа жизни и характера питания, восстановление рефлекса утренней дефекации, а также терапию основного заболевания, симптомом которого является задержка стула^{2,3,5}. Важным компонентом терапии и профилактики запоров является использование пробиотических продуктов, содержащих определенные виды лакто- или бифидобактерий^{6,7}. В комплексную терапию почти всех видов запоров включены препараты слабительного действия, которые делятся на: 1) увеличивающие объем содержимого кишечника (пищевые волокна овощей, фруктов, зерновых, целлюлозосодержащие препараты - отруби, агар-агар, метилцеллюлоза, морская капуста, клетчатка, мукофальк); 2) ос-

мотические (солевые - магния сульфат, карловарская соль; дисахариды - лактулоза; макрогол; многоатомные спирты - маннит, ксилит); 3) размягчающие фекалии (вазелиновое, миндальное, фенхелевое масло); 4) раздражающие рецепторы слизистой оболочки кишечника (стимулирующие): антрагликозиды (сенна, крушина, алоэ, ревень), синтетические препараты (бисакодил, пикосульфат натрия, дьюлакс); касторовое масло; 5) усиливающие моторную функцию кишечника (прокинетики - цизаприд)^{1,3,8}.

Самую большую группу слабительных составляют средства, раздражающие рецепторы кишечника и стимулирующие его перистальтику. Слабительные из группы антрахинонов (из-за их растительного происхождения) применяются для лечения запоров весьма широко и обоснованно долго. Однако их длительное использование способствуют развитию осложнений (анальные трещины, обострение геморроя, преходящий псевдомеланоз толстой кишки). Антрахиноны в больших дозах способны вызывать поражения нервных сплетений в стенке толстой кишки, что приводит к атрофии мышечного слоя, уменьшению моторики и развитию привыкания к препаратам, формированию «инертной кишки». Существуют противоречивые мнения по поводу риска развития карциномы при применении антрахинонов. Также изучены мутагенные и генотоксические свойства антрахинонов^{1,9,13,15,17}.

Учитывая выше изложенное, предприятие FARMAPRIM SRL разработало лекарственное средство Бисакодил 10 мг, производимое в форме суппозитория и используемое для лечения запоров. Бисакодил - производное дифенилметана, оказывающее слабительное, ветрогонное действие. Механизм действия связан со стимуляцией чувствительных рецепторов толстой кишки, в результате чего повышается секреция слизи в толстой кишке, ускоряется и усиливается перистальтика толстого кишечника.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку эффективности и переносимости лекарственных средств Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные FARMAPRIM SRL и Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные GLAXO WELLCOME при лечении запоров различной этиологии.

Задачи исследования

1. Оценить и сравнить эффективность лекарственных средств Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные FARMAPRIM SRL и Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные GLAXO WELLCOME при лечении запоров различной этиологии и при подготовке больных к операциям и диагностическим исследованиям.

2. Оценить переносимость каждого из лекарственных средств при их применении на протяжении 5 дней у больных, страдающих запорами различной этиологии и при подготовке больных к операциям и диагностическим исследованиям.

3. Выявить и сравнить частоту нежелательных реакций и побочных действий при применении изучаемых препаратов у больных, страдающих запорами различной этиологии и при подготовке больных к операциям и диагностическим исследованиям.

Материал и методы

Сравнительное клиническое тестирование лекарственных средств Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные FARMAPRIM SRL и Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные GLAXO WELLCOME было проведено на Кафедре Семейной медицины Государственного Университета Медицины и Фармации им. «Н.Тестемицану».

В проспективное исследование рандомизировано были включены 60 больных (36 женщин и 24 мужчин) в возрасте от 56 до 86 лет, которые были разделены на две группы по 30 человек. Средний возраст в первой группе составил 67,7 лет, во второй – 66,9 лет. Критериями включения больных в группу исследования были задержка опорожнения кишечника более 48 часов, предоперационная подготовка и подготовка больных к диагностическим исследованиям. Критериями исключения были: указание на непереносимость бисакодила в анамнезе, язвы ЖКТ, опухолевые образования, кишечная непроходимость, синдром острого живота, острые лихорадочные состояния, спастический запор.

Для установления диагноза применяли общеклинические методы исследования, проктологический осмотр, рентгенологический метод исследования. Для оценки слабительного эффекта тестируемого лекарственного препарата учитывались следующие показатели и симптомы: качество опорожнения кишечника, вздутие живота, перистальтика и болезненность кишечника.

Любая медикаментозная, физическая (клизмы) терапия запора на период тестирования были исключены. Больные I-ой группы (20 пациентов) в течение 5 дней подряд применяли утром один ректальный суппозиторий Бисакодил 10 мг FARMAPRIM SRL, больным II-ой группы (20 пациентов) в том же режиме назначили Бисакодил 10 мг GLAXO WELLCOME.

При подготовке к оперативному вмешательству или к диагностическим исследованиям толстого кишечника 10 пациентам из каждой группы вечером и утром назначали по одному суппозиторию (10 мг) соответствующего лекарственного средства.

Клинические исследования были проведены в соответствии с нормами медицинской этики и Хельсинской Декларации 1975 года, пересмотренной в 1983 году.

Полученные результаты обработаны методами медицинской статистики с применением специальных компь-

ютерных программ Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

С целью подготовки к операции, диагностическим исследованиям желудочно-кишечного тракта или органов брюшной полости бисакодил был назначен 20 пациентам (по 10 больных в каждой группе). Остальные 40 пациентов, включенных в исследование, страдали запорами различной этиологии. Так, алиментарный запор был выявлен у 5 больных в I-ой группе и у 4 больных во II-ой группе. Запор, связанный с нарушением эвакуации вследствие подавления рефлексов (геморроидальные узлы, анальные трещины) выявлен у 4 больных I-ой группы и у 5 больных во II-ой группе. Этой категории больных было назначено комплексное лечение, включающее противовоспалительную терапию. Запор, обусловленный ослаблением мышечного тонуса живота, констатировали у одного больного I-ой группы у 2-х больных во II-ой группе, у 1-го больного I-ой группы развился атонический запор в постоперационном периоде; запор связанный, с длительном пребыванием на постельном режиме констатировали у 5 больных I-ой группы и 4 больных во II-ой группе. Функциональный запор диагностировали у 4 больных I-ой группы и 5 больных во II-ой группе.

Симптомы и жалобы, выявленные у больных при госпитализации, представлены в таблице 1. Результаты применения тестируемых лекарственных средств показали выраженный и быстрый терапевтический эффект среди пациентов, страдающих различными формами запоров. Эффект препаратов проявлялся спустя 30-60 минут, причем многие больные отмечали облегчение акта дефекации.

При использовании назначенных препаратов, пациенты отметили, что тип стула был оформленным и мягкой консистенции, т.е. близким к физиологическому. Толерантность к тестируемым слабительным средствам в период исследования не отмечалась.

Динамика симптомов и жалоб у больных, страдающих запорами, после применения лекарственных средств, представлена в таблице 2. На протяжении лечения у всех больных прослеживалось явное улучшение симптоматики, связанной с запором.

Исчезли такие неприятные симптомы, как метеоризм, чувство дискомфорта в кишечнике, ощущение неполного опорожнения кишечника. Исчезла необходимость ручно-

Таблица 1

Симптомы и жалобы больных при госпитализации

Симптомы	Группа 1 / число больных	Группа 2 / число больных
Стул в виде твердого кала и комочков	20	20
Натуживание при дефекации (> 25% времени)	20	20
Необходимость ручного пособия	11	10
Боль в животе	12	13
Болезненная дефекация	18	17
Неполное опорожнение кишечника	20	20
Боль в промежности и анальной области	10	11
Метеоризм	9	10
Болезненная пальпация живота	10	11
Трещины анальной области (проктологическое исследование)	7	6
Наружный геморрой в стадии обострения (проктологическое исследование)	4	5

Таблица 2

Симптомы и жалобы больных после проведенного лечения

Симптомы	Группа 1 / число больных	Группа 2 / число больных
Стул в виде твердого кала и комочков	0	0
Натуживание при дефекации (> 25% времени)	0	0
Необходимость мануальной помощи	0	0
Боль в животе	2	3
Болезненная дефекация	3	2
Боль в промежности и анальной области	1	0
Неполное опорожнение кишечника	0	0
Метеоризм невыраженный	4	3
Чувствительная пальпация толстого кишечника	4	3
Трещины анальной области (проктологическое исследование)	7	6
Наружный геморрой в стадии обострения (проктологическое исследование)	2	3

го пособия при опорожнении кишечника (поддержка рукой промежности, пальцевая эвакуация). При применении лекарственных средств, все пациенты отмечали значительное уменьшение времени натуживания при дефекации и практически все больные констатировали исчезновение боли при опорожнении кишечника. На протяжении лечения 3 больных из I-ой группы и 2 больной во II-ой группе отмечали болезненную дефекацию. На боль в животе на протяжении и после лечения жаловались 2 больных из I-ой группы и 3 больных во II-ой группе, невыраженный метеоризм сохранялся у 4 больных I-ой группы и 3 больных во II-ой группе, чувствительная пальпация толстого кишечника после лечения была выявлена у 4 больных I-ой группы и 3 больных во II-ой группе.

На фоне комплексного лечения у больных, страдающих геморроем и запором, кроме явного улучшения симптоматики, связанной с запором, отмечалось значительное уменьшение воспаления и отечности геморроидальных узлов или их полное исчезновение.

Больные, которым был назначен бисакодил с целью опорожнения кишечника перед операцией или диагностическими исследованиями толстого кишечника после приема лекарственных средств отмечали облегченную дефекацию, наступающую в течение 30-60 минут после применения, и отсутствие каких-либо неприятных ощущений.

Оба препарата продемонстрировали удовлетворительную переносимость. На фоне проводимого лечения 2 больных I-ой группы и 1 больной из II-ой группы отметили болезненные кратковременные тенезмы, которые быстро проходили после дефекации и не требовали отмены препаратов. Других каких-либо нежелательных явлений и побочных действий при применении тестируемых лекарственных средств не было зарегистрировано.

Выводы

1. Лекарственные средства, тестируемые в ходе выполнения настоящего исследования, продемонстрировали хорошую эффективность, подтвержденную уменьшением выраженности или исчезновением клинических симптомов, облегчением дефекации у больных, страдающих запорами, а при подготовке к диагностическим исследованиям и операциям способствовали полному опорожнению кишечника.

2. По степени выраженности терапевтического эффекта лекарственное средство Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные FARMAPRIM SRL соответствует лекарственному средству Бисакодил 10 мг, суппозитории ректальные GLAXO WELLCOME при лечении запоров различной этиологии.

3. Оба исследуемые лекарственные средства характеризуются хорошей переносимостью.

Литература

1. ПАРФЁНОВ А. И. - Энтерология. Москва, Триада-Х. 2002; 744 с.
2. ВАНХАНЕН В. В., ВАНХАНЕН В. Д. - Учение о питании. Донецк: Донецчина. 2000; 343 с.
3. МИНУШКИН О. Н. - Запоры и принципы их лечения. Тер. Архив. 2003; 1: 19-23.
4. ЛОГИНОВ А. С., ПАРФЕНОВ А. И. - Болезни кишечника: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000; 632 с.
5. СВИНЦІЙСЬКИЙ А. С. - Закрепи та принципи їх лікування. Мистецтво лікування. 2003; 2:20-25.
6. ANTOINE J.M. et al. - Effect of a specific probiotic (Bifidobacterium sp. DN-173 010) on gut transit time in elderly. 2000; 14 (4): 160-11.
7. BOUVIER M. et al. - Effects of consumption of a milk fermented by the probiotic Bifidobacterium animalis DN-173 010 on colonic transit time in healthy humans. Bioscience and Microflora, 2001; 20 (2): 43-48.
8. CAMILERI M., BUENO L. DE PONTI F. et al. - Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology. 2006; 130(5): 1421-34.
9. DEGEN L., MATZINGER D., MERZ M. et al. - Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, accelerates gastric emptying and gastrointestinal transit in healthy male subjects. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1745-1751.
10. DROSSMAN D. A. - The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. Gastroenterology 2006; 130: 5: 1377-1390
11. GLATZLE R. G., STERNINI C., ROBIN C. et al. - Expression of 5-HT₃ receptors in the rat gastrointestinal tract. Gastroenterology 2002; 123: 217-226
12. JIN J. G., FOX-ORENSTEIN A. E., GRIDER J. R. - Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (5-HT) via 5-HT₄ and 5-HT₃ receptors. J Pharmacol Exp Ther 1999; 288: 93-97
13. KOZLOWSKI C. M., GREEN A., GRUNDY D., BOISSONADE F. M., BOUNTRA C. - The 5-HT₃ receptor antagonist alosetron inhibits the colorectal distention induced depressor response and spinal c-fos expression in the anaesthetized rat. Gut 2000; 46: 474-480
14. LONGSTRETH G. F., THOMPSON W.G., CHEY W.D. et al. - Functional Bowel Disorders. Gastroenterology. 2006; 130(5): 1480-91
15. MERETO E, GHIA M, BRAMBILLA G. - Evaluation of the potential carcinogenic activity of Senna and Cascara glycosides for the rat colon. Cancer Lett, 1996; 101: 79-83
16. THOMPSON W. G. - The road to Rome Gastroenterology. 2006; 130(5): 1466-79
17. HALLMANN F. - Toxicity of commonly used laxatives. Med. Sci. Monit. 2000;6 (3): 618-628.
18. LOCKE G. R., PEMBERTON J. H., PHILLIPS S. F. - American Gastroenterologic Association medical position statement: guidelines on constipation. Gastroenterology 2000; 119: 1761-1778