



С.М. Ткач, В.Г. Передерий

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Диагностика и лечение хронического запора, основанные на данных доказательной медицины

Ключевые слова

Хронический запор, диагностика, новые виды лечения.

Хронический запор (ХЗ) — второе по распространенности расстройство пищеварительной системы в развитых странах, частота которого с 1992 г. по 2004 г. увеличилась более чем в 2 раза. Так, в США диагноз ХЗ ежегодно устанавливают в 6,3 млн случаев амбулаторных посещений, причем в 3,1 млн случаев — первично. ХЗ преобладает у лиц пожилого возраста (старше 65 лет), однако нередко он встречается и у лиц младше 15 лет. Наряду с увеличением распространенности ХЗ, значительно возросли и связанные с ним затраты. Так, в 2004 г. в США прямые и косвенные расходы, связанные с ХЗ, оценивали в 1,6 млрд долларов.

Диагностика хронического запора

Подобно синдрому раздраженного кишечника (СРК), ХЗ является диагнозом исключения. Римские критерии III для функционального запора, уточненные в 2006 г., предполагают наличие ХЗ, если на протяжении последних 3 мес при общей продолжительности симптоматики 6 мес или более имеют место:

- два или больше из нижеследующих симптомов:
 - чрезмерное натуживание;
 - комковатый или твердый стул;
 - чувство неполной дефекации;
 - чувство сужения/препятствия в аноректальной области;
 - необходимость применять ручные манипуляции для облегчения дефекации;
 - менее 3 дефекаций в неделю;
- наличие дефекации исключительно при использовании слабительных;

- отсутствие достаточных данных, свидетельствующих о наличии СРК.

Наличие «тревожных признаков» (симптомы «красных флагов») у пациента (включая гематошизис, необъяснимую потерю массы тела более 4,5 кг, отягощенный семейный анамнез по колоректальному раку или болезни Крона, анемию, позитивный тест на скрытую кровь, острое начало запора у пожилых людей) свидетельствует о необходимости поиска причины таких симптомов [3]. Однако при отсутствии этих тревожных признаков перед клиницистом всегда встает вопрос — следует ли проводить больному дополнительное обследование? Ниже представлены современные взгляды на целесообразность проведения диагностических исследований у пациентов с запорами.

Анамнез и физикальное исследование

Тщательный анамнез, оценка стула по Бристольской шкале и физикальное исследование являются важнейшими первичными диагностическими методами при ХЗ. При опросе всегда важно выявить наличие «тревожных симптомов» и факторов риска вторичных запоров (сопутствующие заболевания, возраст старше 50 лет, прием медикаментов, различные злоупотребления, предыдущие операции на органах брюшной полости и малого таза). Важнейшая, хотя и редко используемая гастроэнтерологами часть физикального исследования пациента с жалобами на запор, — это перианальный осмотр и пальцевое исследование прямой кишки. Тщательное исследование перианальной области

может выявить геморрой или анальный свищ [33, 42]. У пациентов с запорами легкая стимуляция кожи перианальной области позволяет одновременно оценить чувствительность и податливость ануса, которые могут быть изменены при нарушении сенсорной иннервации. Симуляция дефекации в расслабленной позе позволяет выявить неспособность к расслаблению тазовых мышц или ректальный пролапс. При пальцевом исследовании степень расслабления пуборектального мышечного слоя, распрямление аноректального угла, релаксация анального сфинктера с симулированием дефекации могут оказаться ценными признаками наличия или отсутствия нарушений дефекации вследствие диссинергии мышц тазового дна [42].

Использование стандартных лабораторных исследований в диагностике хронического запора

Важным является вопрос о том, следует ли всем пациентам с ХЗ рутинно проводить стандартные гематологические и биохимические исследования? Как показывают данные последних исследований, на сегодняшний день нет доказательных данных о целесообразности проведения таких тестов как общий анализ крови и анализ уровня сахара в крови, кальция — в сыворотке крови, исследование гормонов щитовидной железы [3, 34]. Поэтому в отличие от несколько устаревшей позиции Американской гастроэнтерологической ассоциации, рекомендующей к клиническому рассмотрению определенный набор тестов для исключения органических поражений кишки, требующих специального лечения (например, гипотиреозидизм) или ранней диагностики (например, рак толстого кишечника), рекомендации Американской ассоциации колоректальных хирургов (ASCRS) и Американского колледжа гастроэнтерологии (ACG), основанные на доказательных исследованиях и выводах экспертов, не подтверждают пользу и необходимость рутинного использования этих анализов у пациентов без тревожных симптомов [22, 43].

Визуализация толстого кишечника в диагностике хронического запора

Нет доказательных данных относительно пользы колоноскопии при ведении пациентов с ХЗ [37]. Так, в одном широко цитируемом исследовании ретроспективно были проанализированы амбулаторные карты 563 пациентов с симптомами ХЗ, подвергшихся колоноскопии или сигмоскопии [28]. В этой когорте распространенность рака толстого кишечника составила 1,4 %, а толстокишечных аденом — 14 %. Частота метаплазии была сравнима с таковой у пациентов без жалоб, подвергавшихся скринингу на наличие колоректального рака. Поэтому несколько гастроэнтерологических ассоциаций, включая ACG (2005), Американскую коллегию гастроинтестинальной эндоскопии (2005) и Европейскую ассоциацию гастроинтестинальной эндоскопии (2007), не подтвердили пользу рутинной эндоскопии для пациентов младше 50 лет без тревожных симптомов или острого их начала [3, 28, 30, 37, 43]. В настоящее время колоноскопия как скрининг колоректального рака рутинно рекомендована всем пациентам среднего риска только в возрасте старше 50 лет, а афроамериканцам — старше 45 лет [46].

Физиологические исследования в идентификации подтипа хронического запора

На сегодняшний день идентифицируют как минимум 3 подтипа ХЗ: запор вследствие замедленного кишечного транзита (11–13 % случаев), запор вследствие нарушений дефекации при ее диссинергии (13–28 %), функциональный запор (когда невозможно точно выявить физиологическое отклонение, объясняющее наличие запора, — 59–71 %) [31]. Хотя диагноз ХЗ основывается на симптомах, сами симптомы в дифференциации его подтипов не помогают. Так, при изучении 100 пациентов со стойкими симптомами ХЗ длительностью более 1 года большинство признаков у пациентов с нормальными результатами аноректальной манометрии и ее отклонениями не отличались (табл. 1). Только применение

Таблица 1. Частота симптомов запора в соотношении с изменениями аноректальной манометрии, %

Симптом	Нормальные данные манометрии (n = 30)	Измененные данные манометрии		
		Тип 1 (n = 32)	Тип 2 (n = 24)	Тип 3 (n = 14)
Натуживание	92	96	89	83
Чувство переполнения кишечника	80	96	89	67
Чувство неполной дефекации	72	96	89	100
Дискомфорт в животе	88	81	74	75
Ручные манипуляции	28	56	47	50

ручных манипуляций для облегчения дефекации достоверно чаще встречалось среди лиц с измененной аноректальной манометрией [32]. Те пациенты, у которых симптомы запора сочетаются с болью/дискомфортом в животе, классифицируются как страдающие СРК с запором (СРК-3).

Подтипы запора важно дифференцировать для выбора наиболее оптимального курса лечения. Так, при исследовании 52 пациентов с рефрактерным ХЗ и замедленным кишечным транзитом явное улучшение после 5 курсов терапии по типу «обратной биологической связи» (biofeedback training) при наблюдении за ними в течение последующих 24 мес отмечено только у больных с нарушением дефекации вследствие диссинергии мышц тазового дна [6]. Терапия по типу «обратной биологической связи» не принесла никакой пользы тем пациентам, кто имел только замедленный кишечный транзит.

Специальные физиологические исследования для идентификации подтипа запора обычно рекомендованы только для пациентов с запором, стойким к эмпирической терапии [21, 43]. Это в первую очередь связано с тем, что практическое осуществление данных исследований (исследование кишечного транзита, тест извлечения ректального баллона, дефекография, аноректальная манометрия) во многих клиниках пока недоступно. Кроме того, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность таких тестов пока еще точно не установлены [33].

Изучение кишечного транзита

Основными методами диагностики является рентгенологическое исследование с рентгенконтрастными маркерами и сцинтиграфия. Комитет по Римским критериям III констатировал, что задержка рентгенконтрастных или радиологических маркеров в восходящей или ободочной кишке свидетельствует о толстокишечной дисфункции, тогда как их задержка преимущественно в ректосигмоидном отделе кишечника указывает на нарушение самой дефекации [3]. Недавнее изучение 196 пациентов с замедленным транзитом кишечного содержимого (диагностированным по радиологическому исследованию маркеров) показало, что толстокишечная сцинтиграфия не позволяет точно дифференцировать пациентов с изолированным замедлением кишечного транзита и с его сочетанием с ректальными нарушениями эвакуации (диагностированным с помощью проктографии) [49].

В исследовании, представленном на DDW 2009, S. Rao и соавт. получили данные о высокой информативности нового метода — радиотелеметрического исследования с помощью капсулы

SmartPill, позволяющей мониторировать внутрикишечное рН, давление и температуру, в определении подтипа ХЗ [35]. Авторы обнаружили, что лица с замедленным кишечным транзитом имели значительно меньшее количество кишечных сокращений, чем пациенты в трех других группах (с нарушениями дефекации вследствие диссинергии, при ХЗ с нормальным транзитом и в группе контроля). В этих 3 группах количество постпрандиальных сокращений кишки было существенно большим, чем препрандиальных, хотя разница по сравнению с лицами с замедленным транзитом кишечного содержимого была незначительной.

Аноректальная манометрия и тест извлечения ректального баллона

Аноректальная манометрия одобрена в качестве рутинного средства оценки динамики дефекации, но ее польза в диагностике диссинергии дефекации точно не установлена [36]. Тест извлечения ректального баллона специфичен в 89 % случаев, а в 97 % случаев имеет негативную прогностическую ценность для исключения диссинергии мышц тазового дна [26]. По мнению большинства авторов, тест извлечения ректального баллона является простейшей и наиболее дешевой альтернативой аноректальной манометрии.

В обобщенном виде клиническая польза различных диагностических методов диагностики ХЗ с учетом их преимуществ и недостатков представлена в табл. 2.

Фармакотерапия хронического запора: современные рекомендации

В течение многих лет рекомендации по ведению больных с ХЗ основывались на 3 важных классах терапевтических средств: увеличивающих объем каловых масс (набухающие агенты), размягчителях кала и слабительных. С момента опубликования последнего Американского национального руководства по хроническому запору (2005) [21] для клинического применения одобрен еще один новый тип лекарственных средств, а также опубликованы результаты дополнительных исследований по другим видам лечения.

Богатая волокнами диета при хроническом запоре: новый взгляд

При наблюдении 30 пожилых жителей (в возрасте 57–98 лет), длительное время пользующихся слабительными, ежедневное добавление овсяных отрубей в дозе до 5,1 г в течение 12 нед снизило частоту использования слабительных на 59 % ($p < 0,001$), при этом масса тела пациен-

Таблица 2. Клиническая польза диагностических исследований при ХЗ

Исследование	Преимущества	Недостатки	Доказательства	Уровень доказательств
Уровень тиреоидных гормонов, сахара, кальция, электролитов	При наличии системных или метаболических расстройств	Повышает стоимость	Нет	C
Обзорная рентгенография живота	Широко доступна	Недостаточно данных рандомизированных клинических исследований (РКИ)	Слабые	C
Ирригография	Уточняет анатомию	Высокая лучевая нагрузка	Слабые	C
Дефекография	Уточнение анатомии, диагностика болезни Гиршспрунга	Высокая лучевая нагрузка, большая вариация данных	Слабые	C
Аноректальное УЗИ	Визуализация внутреннего анального сфинктера и пуборектальных мышц	Большая вариация данных	Слабые	C
Сигмо- и колоноскопия	Визуализация кишки для исключения повреждений слизистой	Инвазивность, относительные риски	Слабые	C
Динамическая магнитно-резонансная томография	Уточнение анатомии, динамическое исследование	Дорогое исследование, интерпретация не стандартизирована, не всегда доступна	Средние	B2
Исследование кишечного транзита с рентгеноконтрастными маркерами	Исследует кишечный транзит, недорогое, широко доступно	Несовершенная методология, информативность под вопросом	Хорошие	B1
Исследование кишечного транзита методом скинтиграфии	Оценивает транзит по всей кишке	Не всегда доступно, интерпретация не стандартизирована	Хорошие	B1
Аноректальная манометрия и тест извлечения ректального баллона	Диагностирует диссинергию дефекации, ректальную чувствительность, болезнь Гиршспрунга	Интерпретация не стандартизирована	Хорошие	B1
Исследование с помощью капсул SmartPill	Одноразовая процедура, неинвазивная, оценивает весь транзит	Исследования продолжаются	Пока не известны	Пока не известен

тов не изменилась. В контрольной группе частота использования слабительных, наоборот, возросла на 8 %, а масса тела пациентов достоверно уменьшилась [38].

Проведенные в 2008 г. два исследования показали, что обогащение диеты пищевыми волокнами улучшало симптомы у лиц с диагностическими критериями ХЗ [19, 23]. Так, в проспективном рандомизированном клиническом исследовании 32 лиц с ХЗ (согласно Римским критериям II), которые ежедневно в течение 20 дней дополнительно употребляли 20 г волокон в молоке, обогащенном инулином и стойком к перевариванию мальтодекстраном, наблюдали улучшение всех симптомов, рассматриваемых Римскими критериями II: натуживания (у 92,9 % лиц в основной группе и у 35,7 % через 20 дней;

$p < 0,001$); затвердения стула (у 85,7 % и 21,4 % соответственно; $p < 0,001$); чувства неполной дефекации (у 71,4 % и 14,3 %; $p < 0,001$); чувства препятствия при дефекации (у 71,4 % и 14,3 %; $p < 0,001$); применения ручных манипуляций (у 21,4 % и 0 %); наличия менее 3 дефекаций в неделю (у 50 % и 14,3 %; $p < 0,008$). В ретроспективном исследовании 179 пациентов с функциональным запором (Римские критерии II), обследованных в Бразилии, показано, что 38,5 % случаев улучшения были связаны исключительно с диетой и изменением образа жизни (употребление ежедневно дополнительно 30–40 г пшеничных отрубей, 2 л жидкости, регулярные прогулки и упражнения для брюшного пресса) [19]. Каких-либо побочных эффектов вследствие лечения в этих исследованиях не зафиксировано.

Пробиотики в лечении хронического запора

В настоящее время интенсивно изучается роль пробиотиков в лечении СРК и их эффективность в устранении симптомов ХЗ. В плацебоконтролируемом перекрестном исследовании 266 женщин с ХЗ (Римские критерии II), которые употребляли йогурт, содержащий фруктоолигосахариды и *Bifidobacterium animalis* DN-173010 $1,25 \cdot 10^6$ КОЕ/г в течение 14 дней, достоверно увеличилась частота дефекаций в неделю ($6,1 \pm 2,7$ против $5,0 \pm 2,6$), улучшилась консистенция стула, уменьшились вздутие и боль при дефекации ($p < 0,01$) [8]. Еще одно плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование 126 женщин с запором показало, что у тех, кто ежедневно в течение 14 дней употреблял ферментированное молоко, содержащее *B. animalis* DN-173010 $1,25 \cdot 10^{10}$ КОЕ/г, *S. thermophilus* и *L. bulgaris*, имело место увеличение частоты стула в неделю по сравнению с плацебо ($4,1 \pm 1,7$ против $2,6 \pm 1,0$; $p < 0,01$) и улучшение консистенции стула ($0,6 \pm 0,8$ против $1,3 \pm 1,0$; $p < 0,01$) [48]. Каких-либо побочных эффектов вследствие лечения в этих исследованиях не зафиксировано.

Длительное применение полиэтиленгликоля (PEG 3350) при хроническом запоре

С тех пор, как было опубликовано последнее Национальное американское руководство по запорам, появились два сообщения о клинических исследованиях осмотического слабительного PEG 3350, которое сегодня относится к безрецептурным препаратам [2, 10]. Так, в рандомизированном слепом параллельном исследовании 237 пациентов с ХЗ (по модифицированным Римским критериям) 50 % из 120 пациентов, лечившихся PEG 3350, отметили улучшение по сравнению с 30,8 % из 117 больных, лечившихся тегасеродом, который был отозван с рынка США в марте 2007 г. ($p < 0,003$) [2, 9]. В другом рандомизированном 12-месячном слепом исследовании 311 пациентов с ХЗ (по модифицированным Римским критериям) примерно 80 % участников отметили эффект через 2 мес лечения и в каждый последующий визит. Кроме того, после лечения у 85–92 % пациентов, включая 91–95 % из 117 пожилых пациентов, Римские критерии запора не определялись вовсе. Побочные действия, вызванные PEG 3350, были по преимуществу гастроинтестинальными (диарея, боль в животе, вздутие, метеоризм и тошнота).

Любипростон

Одобренный FDA в январе 2006 г. для хронического запора, любипростон относится к ново-

му классу кишечных секретогенов и является двуциклической жирной кислотой, производным метаболизма простагландина E_1 [27, 28]. Ранее было установлено, что любипростон активирует хлоридные каналы-2 на апикальной стороне кишечных эпителиоцитов при помощи механизма, независимого от CFTR (регулятор трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе) [7, 24]. Однако недавнее исследование *in vitro* показало, что любипростон индуцирует секреторный ответ в кишечном эпителии в контроле, но не у больных с кистозным фиброзом [1]. Другие эксперименты на клеточных линиях и мышинном эпителии позволили авторам сделать вывод о том, что любипростон увеличивает кишечную секрецию хлоридов путем воздействия на простанойдные рецепторы и последующей активации CFTR.

В недавно опубликованном отчете о проведении III фазы исследования представлены данные о 224 пациентах с ХЗ (в среднем менее 3 дефекаций в неделю) [45]. При этом 80 % из 120 пациентов, получавших любипростон, имели дефекацию в течение последующих 48 ч после приема первой дозы по сравнению с 60,7 % из 122 пациентов, получавших плацебо ($p = 0,0013$). Через 4 нед исследования пациенты, получавшие любипростон, имели достоверное улучшение консистенции стула, степени натуживания и тяжести запора по сравнению с получавшими плацебо.

Более ранние исследования продемонстрировали эффективность любипростона в облегчении запора, абдоминального натуживания и абдоминального дискомфорта после 48 нед лечения и у пожилых пациентов (старше 65 лет) [44, 45]. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота, головная боль, метеоризм, головокружение, боль в животе и диарея. Тошнота — это дозозависимый побочный эффект любипростона, который сводится к минимуму при его употреблении с едой и питьем. Следует отметить, что в отличие от СРК-3, когда любипростон назначают в дозе 8 мг 2 раза в сутки, при ХЗ его применяют в дозе 24 мг 2 раза в сутки.

Комбинированная терапия хронического запора

До сих пор нет доказательных исследований об эффективности комбинированной терапии ХЗ [14]. Хотя исследование пошагового лечения пожилых пациентов слабительными показало эффективность добавления второго препарата, если монотерапия запора не давала положительного результата, это исследование было проведено только у 19 пациентов и преждевременно закончилось, так как большинство исследуемых пред-

почитали специфические слабительные и отказывались от рандомизации и участия в исследовании [25].

Новые и разрабатываемые препараты для лечения хронического запора

В настоящее время закончились или проводятся II и III фазы клинических испытаний новых лекарственных препаратов для лечения ХЗ (табл. 3).

Серотонинергические препараты

Серотонинергические препараты в лечении ХЗ применяют реже, поскольку раньше их преимущественно изучали и использовали при терапии СРК. Два частичных агониста 5-НТ₄-рецепторов, цизаприд и тегасерод, ранее применяли для лечения ХЗ, однако их отозвали с рынка фармпрепаратов. **Цизаприд** был снят в связи с тем, что с его приемом были связаны дозозависимые кардиальные события, включая удлинение QT-интервала, синкопе, вентрикулярные аритмии у скомпрометированных пациентов. В ряде стран применяются аналоги цизаприда — мозаприд, итоприд.

Тегасерод, агонист 5-НТ₄ (серотониновых) пресинаптических рецепторов, был утвержден FDA для лечения ХЗ у пациентов моложе 65 лет в июле 2002 г. [3, 20]. Национальное руководство США по ХЗ, опубликованное в 2005 г., настоятельно рекомендовало прием тегасерода, учитывая его эффективность относительно увеличения частоты завершенных дефекаций, облегчения натуживания, уменьшения частоты и улучшения консистенции стула у пациентов с ХЗ. В 2007 г. был завершен анализ 29 краткосрочных рандомизированных клинических испытаний, включавших более 11 600 пациентов, принимавших тегасерод, который показал, что 13 пациентов, лечившихся тегасеродом, имели подтвержденную ишемическую болезнь сердца

по сравнению с 1 пациентом, принимавшим плацебо [12]. Поскольку риск серьезных сердечно-сосудистых событий (вплоть до инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и инсульта) при приеме тегасерода по сравнению с плацебо был выше, FDA 30 марта 2007 г. потребовала временно прекратить производство тегасерода и его продажу в США [39]. Несмотря на то, что тегасерод в развитых странах для клинического использования запрещен, в некоторых странах, включая Украину, он зарегистрирован и имеется в аптечной сети.

С того времени, когда тегасерод был отозван из аптечной сети, большинство из 1056 пациентов, ранее его принимавших, либо вообще не применяли для лечения запора никаких других лекарств (66,6 %), либо использовали любипростон (22,2 %), PEG 3350 (10,2 %) или лактулозу (0,7 %).

Другие серотонинергические препараты, находящиеся в стадии исследований, включают селективный агонист 5-НТ₄-рецепторов прукалоприд, смешанный агонист 5-НТ₄- и антагонист 5-НТ₃-рецепторов рензаприд и агонисты 5-НТ₄-рецепторов TD-5108 и ATI-7505 [41].

Прукалоприд. Наибольшее количество доказательств фармакодинамической и клинической эффективности при ХЗ имеет прукалоприд. Его эффективность и безопасность исследована на нескольких тысячах пациентов (более 2000 пациентов в III фазе клинических испытаний и более 1000 пациенто-лет кумулятивного наблюдения). Прукалоприд — селективный агонист 5-НТ₄-рецепторов. Недавно были завершены три идентичных 12-недельных исследования III фазы, в которых изучалась эффективность прукалоприда при ХЗ [4, 5, 29, 40]. Анализ сводных данных этих исследований, включавших 1924 пациента с ХЗ (две и менее завершенных дефекации в неделю со вздутием, ощущением неполной дефекации или наличием твердого стула при ми-

Таблица 3. Новые и исследуемые препараты для лечения хронического запора [41]

Препарат	Механизм действия	Клинический статус
Прукалоприд	Селективный агонист 5-НТ ₄ -рецепторов	Фаза III завершена
Нейротрофин-3	Нейротрофический фактор	Фаза II
Велусетраг (TD-5108)	5-НТ ₄ -агонист	Фаза II
ATI-7505	5-НТ ₄ -агонист	Фаза II
Линаклотид	Агонист рецепторов гуанилатциклазы-С	Фаза III
Метилналтрексона бромид	Антагонист μ -опиоидных рецепторов	Одобен для лечения опиоидиндуцированных запоров
Альвимопан	Антагонист μ -опиоидных рецепторов	Исследуется для лечения опиоидиндуцированных запоров

нимум 25 % дефекаций), показал, что большая часть пациентов, получавших прукалоприд (2 или 4 мг) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, имели 3 и более самостоятельных завершённых дефекации в неделю (23,6 % и 24,7 % против 11,3 %; $p < 0,001$) [47]. Долгосрочное исследование 693 пациентов в рамках III фазы клинических испытаний позволило продолжить лечение прукалопридом в общей сложности до 24 мес (средняя длительность исследования — 14 мес). При этом было показано, что прукалоприд является безопасным и хорошо переносимым препаратом [13]. Наиболее частыми побочными эффектами были абдоминальная боль, головная боль, диарея, тошнота, метеоризм и головокружение.

На основании результатов клинических испытаний в 2009 году Европейское агентство по оценке медицинских продуктов (ЕМЕА) официально одобрило и рекомендовало применение прукалоприда при ХЗ в дозе 2 мг/сут у взрослых и в стартовой дозе 1 мг/сут — у пожилых лиц.

Велусетраг (TD-5108). Велусетраг (TD-5108), высокоселективный агонист 5-HT₄-рецепторов, был протестирован в 4-недельном исследовании II фазы у 401 пациента с ХЗ (согласно Римским критериям III). При применении TD-5108 (15–50 мг) в течение 4 нед количество завершённых дефекаций в неделю увеличилось в среднем до 3,3–3,6 по сравнению с 1,4 при использовании плацебо ($p < 0,05$) [15]. Такие критерии как натуживание, консистенция стула и использование слабительных также улучшались при применении TD-5108 по сравнению с плацебо. Зафиксированные побочные эффекты включали диарею и головную боль.

Нейротрофин-3. В пилотном исследовании эффективности нейротрофина-3 для лечения неврологических расстройств он увеличивал частоту дефекаций и улучшал консистенцию стула в дозозависимой форме. Как результат, нейротрофин-3 был апробирован в пилотном исследовании пациентов, страдающих ХЗ, которые подтвердили, что препарат увеличивает частоту дефекаций, хотя не было данных об улучшении консистенции стула или облегчении кишечного пассажа [27]. В двойном слепом 4-недельном рандомизированном клиническом исследовании 107 пациентов с функциональными запорами (Римские критерии II) нейротрофин-3 в дозе 9 мг достоверно увеличивал общую частоту дефекаций в неделю по сравнению с плацебо (5,7 против 1,8; $p < 0,0003$). Основная частота завершённых дефекаций увеличилась с 0,85 до 4,40 в неделю после 4 нед лечения ($p = 0,0143$), а среднее количество дней в неделю без кишечного

опорожнения составило 1,6 против 3,2 в группе с плацебо ($p = 0,0005$).

Линаклотид. Линаклотид, агонист гуанилатциклазы, относится к новым представителям класса кишечных секретогенов. Увеличивает секрецию из кишечных CFTR-каналов. В прошлом году завершилась II фаза исследования его применения при СРК-3 и ХЗ [17]. В 2009 г. в 2-недельном контролируемом (IIa фаза) исследовании 42 лиц с ХЗ (модифицированные Римские критерии) линаклотид сравнивали с плацебо. В зависимости от дозы в течение недели линаклотид увеличивал частоту завершённых дефекаций (2,2–3,2 против 1,3); размягчение консистенции стула (2,58 при применении линаклотида в дозе 1000 мг против 0,43; $p = 0,014$); уменьшал натуживание (1,33 и 1,55 при применении линаклотида в дозе 300 и 1000 мг соответственно против 0,36).

Препараты для терапии опиоидиндуцированного запора: метилналтрексона бромид и альвимопан. Два антагониста периферических опиоидных рецепторов были одобрены FDA в 2008 г. для лечения опиоидиндуцированного запора [13, 18]. Метилналтрексона бромид был утвержден для лечения опиоидиндуцированного запора у пациентов с онкозаболеваниями, получающих паллиативную терапию и стойких к слабительным. Альвимопан был одобрен для лечения постоперационной кишечной непроходимости вследствие частичной резекции толстой или тонкой кишки. Ожидалось, что антагонисты периферических опиоидных рецепторов будут облегчать и ХЗ, однако в рандомизированном клиническом исследовании 217 пациентов с хроническим идиопатическим запором альвимопан не увеличил частоту завершённых дефекаций, а также не улучшил степень натуживания или консистенцию стула [49].

Поведенческая терапия хронического запора

Эффективность поведенческой терапии при расстройствах дефекации

Основным видом поведенческой терапии при ХЗ вследствие расстройств дефекации на фоне диссинергии мышц тазового дна является терапия по типу «обратной биологической связи» (ТОБС), при которой пациентов обучают правильно использовать мышцы брюшного пресса и тазового дна во время дефекации. При этом пациенты получают визуальную информацию об активности анальных мышц и мышц тазового дна, записываемую с помощью поверхностной электромиографии (ЭМГ), с анальных датчиков

Таблица 4. Доказательства эффективности разных методов лечения ХЗ

Класс препаратов	Препараты	Уровень и степень доказательств
Набухающие агенты	Псиллиум	2В
	Кальция поликарбофил	3С
	Отруби	3С
	Метилцеллюлоза	3С
Гидратирующие агенты	Сульфосукцинат диоксида	3С
Осмотические слабительные	Полиэтиленгликоль	1А
	Лактулоза	2В
Стимулирующие слабительные	Препараты сенны	2С
	Бисакодил	3С
Прокинетики	Любипростон	1В
	Прукалоприд	1В
Терапия по типу «обратной биологической связи» при диссинергии дефекации		1А
Хирургические методы при инертной кишке		2В

или при пальцевом ректальном исследовании. Сначала пациент обучается использовать абдоминальные мышцы для усиления внутрибрюшного давления и расслаблять мышцы тазового дна во время эвакуации каловых масс. Затем он применяет эту технику для эвакуации наполненного воздухом ректального баллончика, в то время как врач помогает эвакуации баллона путем внешних тракций. При этом осуществляется сенсорная переподготовка, при которой пациент учится распознавать самые слабые сенсорные ректальные ощущения.

В настоящее время имеется 8 контролируемых исследований ТОБС [11]. В 4 исследованиях ЭМГ ТОБС сравнивалась с другими видами терапии (слабительные, плацебо, инъекции ботулиноксина), в других 4 — с другими видами ТОБС (баллонное давление, вербальная связь). В 3 РКИ было показано преимущество ТОБС (относительный риск 3,6–5,7; 95 % доверительный интервал — 2,1–6,3) над плацебо или применением слабительных, мышечных релаксантов и других видов лечения. Недавние исследования продемонстрировали преимущество ТОБС у пациентов с расстройствами дефекации, но не с изолированным замедлением кишечного транзита [6]. Поэтому ТОБС считается методом выбора для лечения функциональных нарушений дефекации вследствие диссинергии мышц тазового дна. Примерно у 50 % пациентов с нару-

шениями дефекации имеет место также замедление кишечного транзита. Поэтому некоторые пациенты с расстройствами дефекации продолжают страдать от запора и после ТОБС, в связи с чем требуют дополнительной стандартной терапии пищевыми волокнами, осмотическими или стимулирующими слабительными.

Эффективность различных методов терапии ХЗ с точки зрения доказательной медицины представлена в табл. 4.

Выводы

Таким образом, хронический запор, будучи вторым по распространенности расстройством пищеварительной системы в развитых странах, представляет сложную проблему, с которой часто сталкиваются практические гастроэнтерологи. Современные диагностические методы позволяют клиницистам дифференцировать подтипы хронического запора и назначать дифференцированное лечение. Новые препараты, эффективность которых доказана в рандомизированных клинических испытаниях, расширяют терапевтические возможности в лечении хронического запора. В первую очередь, это касается прокинетиков, обладающих селективным стимулирующим эффектом на 5-НТ₄-рецепторы толстого кишечника (прукалоприд), что помогает решать проблему хронического запора физиологическим путем.

Список литературы

1. Bijvelds M.J., Bot A.G., Escher J.C. et al. Activation of intestinal Cl-secretion by lubiprostone requires the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator // *Gastroenterology*.— 2009.— 137.— P.976–985.
2. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— 104.— P.S1–S35.
3. Brandt L.J., Prather C.M., Quigley E.M.M. et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100 (suppl. 1).— P.S5–S22.

4. Camilleri M., Gryp R.S., Kerstens R. et al. Efficacy of 12-week treatment with prucalopride (Resolor) in patients with chronic constipation: combined results of three identical randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trials // *Gastroenterology*.— 2008.— P. 134 (suppl 1).— P. A548. Abstract T1402.
5. Camilleri M., Kerstens R., Ryckx A. et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— 358.— P. 2344—2354.
6. Chiarioni G., Salandini L., Whitehead W.E. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation // *Gastroenterology*.— 2005.— 129.— P. 86—97.
7. Cuppoletti J., Malinoska D.H., Tewari K.P. et al. SPI-0211 activates T84 cell chloride transport and recombinant human ClC-2 chloride currents // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 2004.— 287.— P. C1173—C1183.
8. De Paula J.A., Carmuega E., Weill R. Effect of the ingestion of a symbiotic yogurt on the bowel habits of women with functional constipation // *Acta Gastroenterol. Latinoam.*— 2008.— 38.— P. 16—25.
9. Di Palma J.A., Cleveland M.V., McGowan J. et al. An open-label study of chronic polyethylene glycol laxative use in chronic constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— 25.— P. 703—708.
10. Di Palma J.A., Cleveland M.V., McGowan J. et al. A randomized, multicenter comparison of polyethylene glycol laxative and tegaserod in treatment of patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— 102.— P. 1964—1971.
11. Enck P., Van der Voort I.R., Klosterhalfen S. Biofeedback therapy in fecal incontinence and constipation // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2009.— 21.— P. 1133—1141.
12. FDA announces discontinued marketing of GI drug, Zelnorm, for safety reasons. U.S. Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108879.htm> Published March 30, 2007. Accessed August 31, 2009.
13. FDA approves Relistor for opioid-induced constipation. U.S. Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116885.htm>. Published April 24, 2008. Accessed August 31, 2009.
14. Gartlehner G., Jonas D.E., Morgan L.C. et al. Drug class review on constipation drugs. National Center for Biotechnology Information Web site. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bookres.fcgi/constip/pdfconstip.pdf>. Published September 2007. Accessed August 31, 2009.
15. Goldberg M.R., Li Y.P., Pitzer K. et al. TD-5108, a selective 5-HT₄ agonist, is consistently better than placebo regardless of response definition in patients with chronic constipation // *Gastroenterology*.— 2008.— 134 (suppl. 1).— P. A545. Abstract T1389.
16. Johanson J.F., Morton D., Geenen J., Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— 103.— P. 170—177.
17. Johnston J.M., Kurtz C.B., Drossman D.A. et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— 104.— P. 125—132.
18. Kelleher D., Johanson J., Pobiner B. et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist — a study in patients with chronic idiopathic constipation (CIC) not taking opioid medication // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— 101 (suppl. 2).— P. S480. Abstract 1239.
19. Lacerda-Filho A., Lima M.J., Magalhaes M.F. et al. Chronic constipation — the role of clinical assessment and colorectal physiologic tests to obtain an etiologic diagnosis // *Arq. Gastroenterol.*— 2008.— 45.— P. 50—57.
20. Lacy B.E., Levy L.C. Lubiprostone: a novel treatment for chronic constipation // *Clin. Interventions. Aging*.— 2008.— 3.— P. 357—364.
21. Locke G.R., Pemberton J.H., Phillips S.F. AGA technical review on constipation // *Gastroenterology*.— 2000.— 119.— P. 1766—1778.
22. Locke G.R. III, Pemberton J.H., Phillips S.F. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on constipation // *Gastroenterology*.— 2000.— 119.— P. 1761—1766.
23. Lopez Roman J., Martinez Gonzalvez A.B., Luque A. et al. The effect of a fibre enriched dietary milk product in chronic primary idiopathic constipation // *Nutr. Hosp.*— 2008.— 23.— P. 12—19.
24. MacDonald K.D., McKenzie K.R., Henderson M.J. et al. Lubiprostone activates non-CFTR-dependent respiratory epithelial chloride secretion in cystic fibrosis mice // *Am. J. Physiol.— Lung Cell. Mol. Physiol.*— 2008.— 295.— P. L933—L940.
25. Mihaylov S., Stark C., McColl E. et al. Stepped treatment of older adults on laxatives. The STOOL trial. *Health Technol Assess.* 2008.— 12.— P. iii-iv, ix-139.
26. Minguez M., Herreros B., Sanchiz V. et al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation // *Gastroenterology*.— 2004.— 126.— P. 57—62.
27. Parkman H.P., Rao S.S., Reynolds J.C. et al. Neurotrophin-3 improves functional constipation // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— 98.— P. 1338—1347.
28. Pepin C., Ladabaum U. The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center // *Gastrointest. Endosc.*— 2002.— 56.— P. 325—332.
29. Quigley E.M., Vandeplassche L., Kerstens R. et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation — a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2009.— 29.— P. 315—328.
30. Qureshi W., Adler D.G., Davila R.E. et al. ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation // *Gastrointest. Endosc.*— 2005.— 62.— P. 199—201.
31. Rao S.S.C. Constipation: Evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 2007.— 36.— P. 687—711.
32. Rao S.S.C., Mudipalli R.S., Stessman M. et al. Investigation of the utility of colorectal function tests and Rome II criteria in dyssynergic defecation (anismus) // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2004.— 16.— P. 589—596.
33. Rao S.S. Constipation: evaluation and treatment // *Gastroenterol. Clin. North. Am.*— 2003.— 32.— P. 659—683.
34. Rao S.S.C., Ozturk R., Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100.— P. 1605—1615.
35. Rao S.S., Paulson J.A., Donahoe R. et al. Can assessment of colonic motility with wireless pH/pressure capsule (Smart-Pill) distinguish subtypes of chronic constipation? // *Gastroenterology*.— 2009.— 136 (suppl 1).— P. A-223. Abstract S1258.
36. Raza N., Bielefeldt K. Discriminative value of anorectal manometry in clinical practice [published online ahead of print December 18, 2008] // *Dig. Dis. Sci.*— doi:10.1007/s10620-008-0631-1.
37. Schussele Fillettaz S., Gonvers J.J., Peytremann-Bridevaux I. et al. Appropriateness of colonoscopy in Europe (EPAGE II). Functional bowel disorders: pain, constipation and bloating // *Endoscopy*.— 2009.— 41.— P. 234—239.
38. Sturtzel B., Elmadfa I. Intervention with dietary fiber to treat constipation and reduce laxative use in residents of nursing homes // *Ann. Nutr. Metab.*— 2008.— 52 (suppl. 1).— P. 54—56.
39. Sun S.X., Xu Y., Baum C. et al. Switching pattern and associated clinical outcome and healthcare cost in constipation patients after the withdrawal of tegaserod from the US market // *Gastroenterology*.— 2009.— 136 (suppl 1).— P. A-483. Abstract T1027.
40. Tack J., van Outryve M., Beyens G. et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives // *Gut*.— 2009.— 58.— P. 357—365.
41. Tack J., Muller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009.— 7.— P. 502—508.
42. Talley N.J. How to do and interpret a rectal examination in gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.*— 2008.— 103.— P. 820—822.
43. Ternent C.A., Bastawrous A.L., Morin N.A. et al. Practice parameters for the evaluation and management of constipation // *Dis. Colon. Rectum*.— 2007.— 50.— P. 2013—2022.
44. Ueno R., Joswick T.R., Wahle A. et al. Efficacy and safety of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation in elderly patients. Paper presented at: American College of Gastroenterology 2006 Annual Scientific Meeting; October 20—25, 2006.— Las Vegas, NV.

45. Ueno R, Wahle A, Panas R et al. Evaluation of safety and efficacy in a twelve-month study of lubiprostone for the treatment of chronic idiopathic constipation // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— 101 (suppl. 2).— P. S491. Abstract 1269.
46. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med.— 2008.— 149.— P. 627—637.
47. Van Outryve M.J., Beyens G., Kerstens R. et al. Long-term follow-up study of oral prucalopride (Resolor) administered to patients with chronic constipation // Gastroenterology.— 2008.— P. 134 (suppl. 1).— P. A547. Abstract T1400.
48. Yang YX, He M, Hu G. et al. Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium lactis DN-173010 on Chinese constipated women // World J. Gastroenterol.— 2008.— 14.— P. 6237—6243.
49. Zarate N, Knowles C.H., Newell M. et al. In patients with slow transit constipation, the pattern of colonic transit delay does not differentiate between those with and without impaired rectal evacuation // Am. J. Gastroenterol.— 2008.— 103.— P. 427—434.

С.М. Ткач, В.Г. Передерий

Діагностика та лікування хронічного закрепку, що базуються на даних доказової медицини

В огляді наведено нові погляди на діагностику та лікування хронічного закрепку. Розглянуто сучасні рекомендації з лікування закрепку, що базуються на даних доказової медицини, включаючи селективні агоністи 5-HT₄-рецепторів та поведінкову терапію, а також перспективні види терапії.

S.M. Tkach, V.G. Perederiy

The evidence-based approach to the diagnostic and treatment of chronic constipation

The article presents the new views on the diagnostic and treatment of chronic constipation. The recent evidence-based recommendations for the constipation treatment are listed, including the use of selective 5-HT₄-agonists, behavior therapy; the perspective aspects of treatment have been considered.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 14 березня 2011 р.