

РИСК ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЛАБИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

И. Маев¹, член-корреспондент РАМН,
Д. Андреев¹,
Д. Дичева¹, кандидат медицинских наук,
И. Гуртовенко², кандидат медицинских наук
¹МГМСУ им. А.И. Евдокимова
²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: dna-mit8@mail.ru

Представлены патогенетические и клинические аспекты, ассоциируемые с иррациональным и длительным применением слабительных препаратов (СП); обсуждаются диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов с клинически манифестными вариантами злоупотребления СП.

Ключевые слова: хронический запор, слабительные препараты, злоупотребление, нервная булимия, нервная анорексия, псевдомеланоз.

Слабительные препараты (СП) с успехом используются в медицинских целях более 2000 лет; сегодня они являются неотъемлемой частью арсенала лекарственных средств, используемых врачами разных специальностей. Тем не менее наличие большого выбора безрецептурных СП в аптеках, высокая активность в этом сегменте рынка фармацевтических компаний в средствах массовой информации, а также низкая медицинская грамотность населения являются основой для иррационального использования СП. В свою очередь неконтролируемый прием СП нередко сопряжен с развитием ряда urgentных клинических ситуаций, опосредованных передозировкой, а также формированием аддикции и хронического злоупотребления СП [1].

Существует несколько основных классов СП, классифицируемых в зависимости от преобладающего механизма действия [2, 3]:

- увеличивающие объем каловых масс;
- стимулирующие моторику;
- осмотические;
- размягчающие фекалии (лубриканты).

Наиболее часто злоупотребление СП наблюдается при применении слабительных, стимулирующих моторику, что определяется быстротой наступления эффекта, ведь для боль-

шинства пациентов именно «скорость» является определяющим компонентом в выборе лекарственного средства [1, 4]. При этом именно стимулирующие СП обладают наиболее токсическим потенциалом [4, 5].

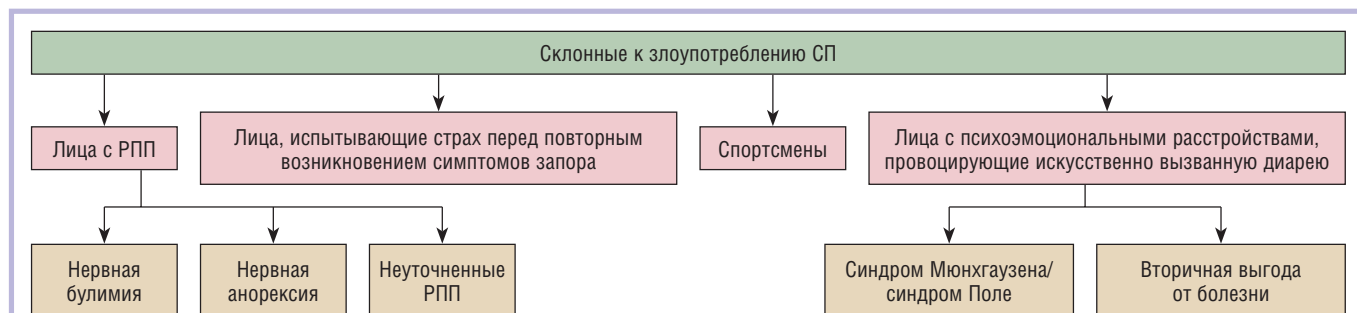
В целом можно выделить 4 категории лиц [1, 6, 9, 10, 13], склонных к злоупотреблению СП (рис. 1): 1-ю группу составляют пациенты с РПП (нервная булимия и нервная анорексия) – это наиболее значительная группа лиц, злоупотребляющих СП [1, 6]. Некоторые больные начинают принимать слабительные для разрешения возникшего у них синдрома хронического запора, в частности пациенты с нервной анорексией, у которых из-за низкого потребления пищи и обезвоживания часто возникают проблемы, связанные с запором [7]. Однако большинство пациентов с РПП избыточно принимают СП, чтобы целенаправленно вызвать диарею, мотивируя это попыткой избавиться от «ненужных» калорий и тем самым снизить массу тела [8].

Вторую группу составляют лица среднего и пожилого возраста, которые целенаправленно продолжают длительный прием СП даже после разрешения запора. Как правило, это пациенты, впервые встретившиеся с запором, у которых возникает страх перед повторным возникновением симптоматики, и они пытаются предупредить запор продолжительным приемом слабительных [1]. Многим пациентам этой группы было бы достаточно без терапии СП скорректировать образ жизни, питания, отменить препараты, вызывающие запор [9].

В 3-ю группу входят спортсмены, принимающие СП в целях поддержания необходимой для их вида спорта массы тела (в частности, занимающиеся боевыми видами спорта) [1, 10].

Четвертую группу составляют лица, скрыто злоупотребляющие СП, провоцируя так называемую искусственно вызванную диарею. Как правило, это люди с различными психоэмоциональными нарушениями. К этой группе относятся пациенты с синдромом Мюнхгаузена – симулятивным расстройством, при котором человек симулирует или искусственно вызывает симптомы болезни, чтобы подвергнуться медицинскому обследованию и лечению. В эту же категорию можно отнести лиц, бессознательно стремящихся извлечь вторичную выгоду от своей болезни или симптомов [11–14].

Исследования по выявлению истинных масштабов злоупотребления СП крайне затруднительны вследствие полиморфности клинической картины и низкой осведомленности специалистов. В целом в общей популяции злоупотребление СП отмечается в 4,18% случаев [15], причем чаще (10–60%) – у людей с РПП [1, 16]. Практически 90%



Примечание. РПП – расстройство пищевого поведения.

Рис. 1. Категории лиц, склонных к злоупотреблению СП

злоупотребляющих СП – женщины, среди мужчин подобные нарушения редки [17].

Клиническая картина, инициируемая хроническим злоупотреблением СП, опосредуется [1, 17–19] рядом патофизиологических компонентов, обуславливающих порочный круг (рис. 2). Так, в результате приема СП нарушается транспорт воды и электролитов по кишечнику и начинается хроническая диарея, сопровождающаяся увеличением потерь воды, натрия и калия с калом. В целях компенсации потерь воды и натрия организм стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Одними из главных органов-мишеней данного гормона являются почки, где альдостерон вызывает усиленную реабсорбцию натрия в дистальных канальцах с его задержкой в организме и, соответственно, задержкой воды. Помимо этого, альдостерон опосредует повышение экскреции калия с мочой, усугубляя гипокалиемию, вызванную диареей. Гипокалиемия проявляется нарушением сигнальной трансдукции по нервно-мышечным волокнам, что приводит к атонии кишечника («инертная кишка»). У пациента опять возникает запор, он принимает слабительное – порочный круг замыкается.

Персистирующая гипокалиемия может вызывать повреждение почечных канальцев с потерей концентрационной способности почек, а это, в свою очередь, приводит к еще более значительному выведению калия с мочой [20, 21].

Клинические симптомокомплексы, индуцированные злоупотреблением СП, базируются на перечисленных механизмах патогенеза. Более 1/4 пациентов испытывают клинические признаки дисбаланса обменных процессов (гипокалиемия, гипонатриемия, повышение уровня альдостерона и нарушение функции почек) [17]. Основными симптомами являются боли в животе различного характера: постоянные или коликообразные, сопровождающиеся урчанием в кишечнике, а также тошнота, рвота, в ряде случаев – диарея [22]. Длительное нарушение процессов обмена веществ приводит к развитию анорексии, снижению массы тела. У пациентов возможны также вздутие живота, анальный зуд, неприятный запах изо рта. К серьезным последствиям гипокалиемии относят чувство жажды, мышечную слабость (при гипокалиемическом алкалозе), полиурию, паралитическую кишечную непроходимость, почечную тубулярную недостаточность и пр. [1, 17, 23].

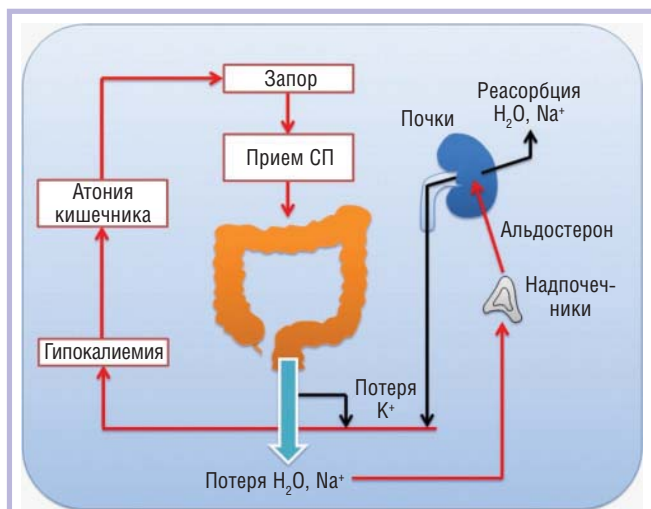


Рис. 2. Патофизиологические аспекты, ассоциированные со злоупотреблением СП

При обследовании пациента весомое значение имеют анамнестические данные. Часто в анамнезе имеются указания на застарелый (еще с юношеских лет) запор. Однако большинство пациентов старательно скрывают свое пристрастие к СП, что следует учитывать при сборе анамнеза [1].

При рентгенологическом исследовании кишечника с бариевой взвесью у 10–20% пациентов визуализируется исчезновение гаустраций в сочетании с изменениями структуры слизистой оболочки с участками псевдостриктур в восходящей ободочной кишке. В более поздних стадиях эти изменения распространяются на всю толстую кишку. В подвздошной кишке может нарушаться гаустральный рельеф, стенка становится гладкими, илеоцекальный сфинктер открыт. На последней стадии преобладает сужение кишки в сочетании с ее резким укорочением, что в ряде случаев требует дифференциальной диагностики с язвенным колитом. Описанные признаки свидетельствуют о хроническом злоупотреблении СП [17, 24, 25].

При эндоскопическом исследовании у 70% пациентов, злоупотребляющих СП из группы антрагликозидов, может обнаруживаться псевдомеланоз толстой кишки [17, 26] – обратимая буро-черная пигментация (дисколорация) слизистой оболочки толстой кишки (рис. 3). Этот процесс регрессирует через 4–12 мес после отмены приема названных СП [27, 28].

Механизм формирования псевдомеланоза и роли антрагликозидов в нем продолжает обсуждаться [1, 26, 28–30]. Согласно наиболее распространенной гипотезе, антрагликозиды и (или) их метаболиты оказывают повреждающее воздействие на органеллы эпителиоцитов слизистой оболочки толстой кишки. В результате эпителиоциты гибнут или подвергаются апоптозу. Клеточные «останки» поглощаются макрофагами собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки с образованием в их цитоплазме гранул липофусцина – коричневого пигмента, содержащего липидные продукты лизосомного переваривания (рис. 4). Впоследствии макрофаги мигрируют в локальные лимфатические пути, что и обуславливает обратимость псевдомеланоза толстой кишки после отмены антрагликозидов [27–31].

Предложены некоторые методы лабораторной диагностики в целях верификации факта злоупотребления СП. Так, выявление гипокалиемии в сыворотке крови может играть

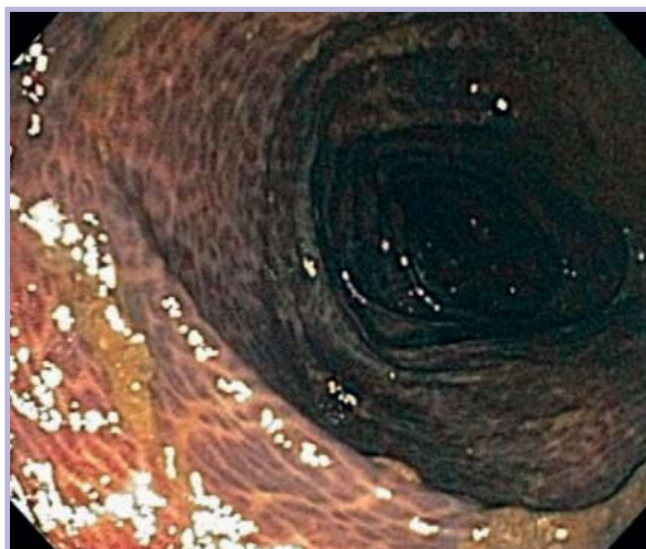


Рис. 3. Эндоскопическая картина псевдомеланоза толстой кишки

основополагающую роль при постановке диагноза, особенно у пациентов с РПП, которые отрицают злоупотребление СП [32].

Возможно проведение электролитного анализа кала, включающего анализ осмолярности, электролитного состава, уровня pH с расчетом осмотического «провала». Осмолярность кала определяется по формуле:

$$2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+).$$

Осмотический «провал» рассчитывается по разнице между полученной и нормальной осмолярностью кала (290–300 мОсм/кг) [1, 33]. У пациентов, злоупотребляющих стимулирующими СП (бисакодил, препараты сенны и каскары), осмотический «провал» обычно <30–40 мОсм/кг [34].

При клинической манифестации злоупотребления СП необходим комплексный подход к терапии пациента. Прежде всего необходимо изменить психологическое отношение больных к СП. Зачастую они нуждаются в помощи психотерапевта, который разъясняет, что наибольшая опасность происходит от СП, а не от запора [1].

Для восстановления функции кишечника необходимы базовые мероприятия по изменению образа жизни и характера питания. Пациентам рекомендуют пересмотреть отношение к своему здоровью, а начать – с оптимизации характера питания, образа жизни, увеличения физических нагрузок [35]. Чрезвычайно важен отказ от систематического употребления СП раздражающего характера и клизм. Рекомендуется потреблять до 1,5–2 л жидкости в сутки, а также увеличить в рационе питания количество продуктов с высоким содержанием пищевых волокон [3, 36].

Необходимы также своевременная и адекватная диагностика и коррекция электролитных нарушений, поскольку калий и натрий являются константами жесткой регуляции. При сохранении электролитных нарушений будет прогрессировать клиническая симптоматика [1, 17, 22].

Многим пациентам необходимо временно продолжить лечение СП в связи с существующей психологической зависимостью и сохраняющимися признаками толстокишечной интоксикации, а также в случае сочетанного приема препаратов, способствующих развитию запора (нейролептики, антидепрессанты). На этом этапе подбирают альтернативное медикаментозное средство для лечения хронического запора и постепенно переходят на него. Целесообразно использовать препараты на основе пищевых волокон (псиллиум) или СП осмотического действия (лактuloза) в стандартных дозировках [1, 17, 36–38].

Применение псиллиума (Мукофальк) при запоре является не только медикаментозным лечением, но и компонентом диеты, так как зачастую больным трудно изменить пищевое поведение и включить в рацион достаточное количество пищевых волокон (30 г/сут). Псиллиум более чем на 50% состоит из «мягких пищевых волокон» на основе разветвленного арабиноксилана, образующего гелеобразующую фракцию препарата.

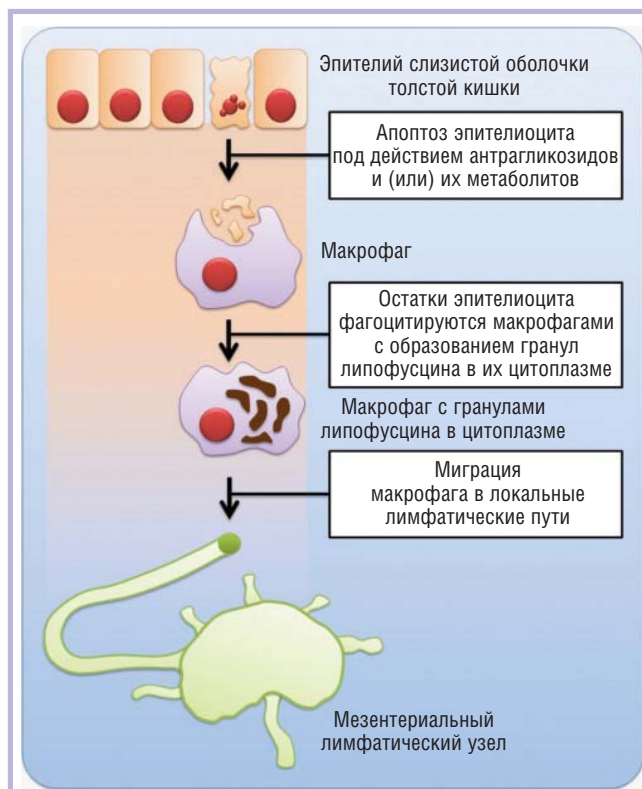


Рис. 4. Механизм формирования псевдомеланоза толстой кишки при злоупотреблении СП группы антрагликозидов

В отличие от других пищевых волокон, прежде всего отрубей, псиллиум (Мукофальк), помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия, оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника за счет гелеобразующей фракции, что облегчает пропульсию кишечного содержимого [39] (рис. 5).

Показано также, что псиллиум обладает прямым стимулирующим эффектом на моторику кишечника через воздействие на мускариновые и серотониновые рецепторы 4-го типа, что вносит дополнительный вклад в слабительный

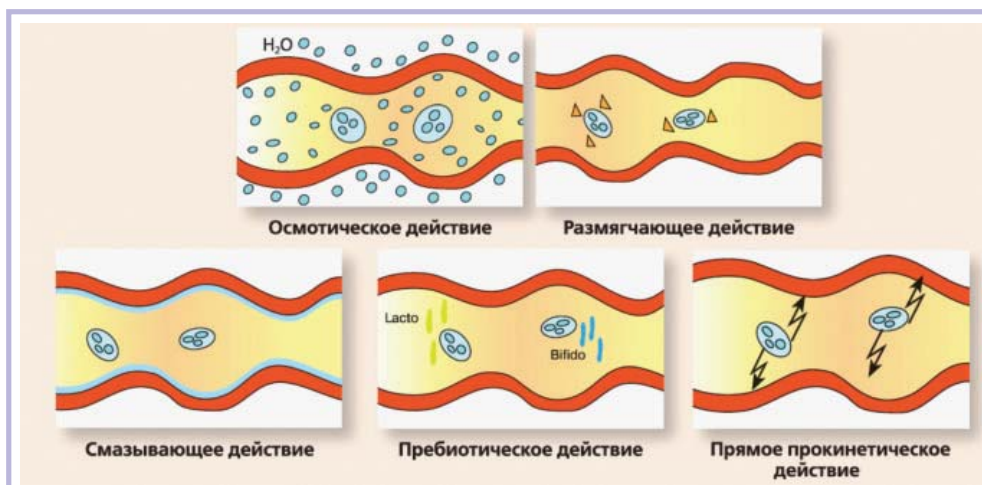


Рис. 5. Комплексный механизм действия псиллиума при запоре

эффект и особенно важно при лечении гипотонического запора на фоне злоупотребления стимулирующими слабительными [40].

Результатом становятся более высокая эффективность и лучшая (по сравнению с отрубями) переносимость псиллиума при лечении хронического запора [41].

По данным отдельных исследований, при лечении запора псиллиум превосходит лактулозу в нормализации моторной функции кишечника по интегральной эффективности, органолептическим показателям и комплаенсу. Кроме того, псиллиум вызывал меньше побочных эффектов в виде диареи и абдоминальной боли, чем лактулоза [42].

Таким образом, при безрецептурном отпуске СП возможно иррациональное (длительное и бесконтрольное) применение данных лекарственных средств и, как следствие, формирование комплекса побочных явлений. В ряде случаев это препятствует своевременной диагностике органических поражений кишечника. Отсюда чрезвычайно важно информировать интересников о клинических, биохимических, рентгенологических и эндоскопических характеристиках хронического злоупотребления СП, а также проводить санитарно-просветительскую работу среди населения.

Литература

- Roerig J., Steffen K., Mitchell J. et al. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management // *Drugs*. – 2010; 70 (12): 1487–503.
- Гастроэнтерология. Национальное руководство (краткое изд.). Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 480 с.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Дичева Д.Т. и др. Обстипационный синдром // *Мед. вестн. МВД*. – 2012; 59 (4): 42–5.
- Morales M., Hernández D., Bustamante S. et al. Is senna laxative use associated to cathartic colon, genotoxicity, or carcinogenicity? // *J. Toxicol.* – 2009; 2009: 287247.
- Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // *Med. Sci. Monit.* – 2000; 6 (3): 618–28.
- Tozzi F., Thornton L., Mitchell J. et al. Features associated with laxative abuse in individuals with eating disorders // *Psychosom. Med.* – 2006; 68: 470–7.
- Vanin J., Saylor K. Laxative abuse: a hazardous habit for weight control // *J. Am. Coll. Health.* – 1989; 37: 227–30.
- Pomeroy C., Mitchell J., Roerig J. et al. Medical complications of psychiatric illness / Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc., 2002; 35–74.
- Baker E., Sandle G. Complications of laxative abuse // *Ann. Rev. Med.* – 1996; 47: 127–34.
- Marquart L., Sobal J. Weight loss beliefs, practices and support systems for high school wrestlers // *J. Adolesc. Health.* – 1994; 15: 410–5.
- Shelton J., Santa-Ana C., Thompson D. et al. Factitious diarrhea induced by stimulant laxatives: accuracy of diagnosis by a clinical reference laboratory using thin layer chromatography // *Clin. Chem.* – 2007; 53: 85–90.
- Keswani R., Sauk J., Kane S. Factitious diarrhea masquerading as refractory celiac disease // *South Med. J.* – 2006; 99: 293–5.
- Savino A., Fordtran J. Factitious disease: Clinical lessons from case studies at Baylor University Medical Center // *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* – 2006; 19: 195–208.
- Phillips S. Surreptitious laxative abuse: Keep it in mind // *Semin. Gastrointest. Dis.* – 1999; 10: 132–7.
- Neims D., McNeill J., Giles T. et al. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review // *Int. J. Eat. Disord.* – 1995; 17: 211–28.
- Steffen K., Mitchell J., Roerig J. The eating disorders medicine cabinet revisited: a clinician's guide to ipecac and laxatives // *Int. J. Eat. Disord.* – 2007; 40: 360–8.
- Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et labus des laxatives // *Ars medici.* – 1980; 35: 737–57.
- Kokot F., Hyla-Klekot L. Drug-induced abnormalities of potassium metabolism // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2008; 118 (7–8): 431–4.
- Wald A. Is chronic use of stimulant laxatives harmful to the colon? // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003; 36: 386–9.
- Wright L., DuVal J. Renal injury associated with laxative abuse // *South Med. J.* – 1987; 80: 1304–6.
- Vanderperren B., Rizzo M., Angenot L. et al. Acute liver failure with renal impairment related to the abuse of senna anthraquinone glycosides // *Ann. Pharmacother.* – 2005; 39: 1353–7.
- Минушкин О.Н. Осложнения фармакотерапии хронического запора // *PMЖ*. – 2003; 5 (3): 52–5.
- Slugg P., Carey W. Clinical features and follow-up of surreptitious laxative users // *Cleveland Clin. Q.* – 1984; 51: 167–71.
- Urso F., Urso M., Lee C. The cathartic colon: pathological findings and radiological/pathological correlation // *Radiology.* – 1975; 116 (3): 557–9.
- Campbell W. Cathartic colon. Reversibility of roentgen changes // *Dis. Colon. Rectum.* – 1983; 26 (7): 445–8.
- Freeman H. «Melanosis» in the small and large intestine // *W. J. Gastroenterol.* – 2008; 14 (27): 4296–9.
- Kostela E., Kulju T., Collan Y. Melanosis coli, prevalence, distribution and histological features in 200 consecutive autopsies at Kuopio University Central Hospital // *Dis. Colon. Rectum.* – 1989; 32 (3): 235–9.
- Ahasan H., Khan A., Mahbub H. et al. Melanosis Coli – An Atypical Presentation // *J. Med.* – 2010; 11 (2): 183–5.
- Walker N., Bennett R., Axelsen R. Melanosis coli. A consequence of anthraquinone induced apoptosis of colonic epithelial cells // *Am. J. Pathol.* – 1988; 131 (3): 465–6.
- Müller-Lissner S. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of constipation // *Deutsch. Arztebl. Int.* – 2009; 106 (25): 424–31.
- Harris A., Buchanan G. Melanosis coli is reversible // *Colorectal. Dis.* – 2009; 11: 788–9.
- Greenfeld D., Mickley D., Quinlan D. et al. Hypokalemia in outpatients with eating disorders // *Am. J. Psychiatry.* – 1995; 152: 60–3.
- Duncan A. Screening for surreptitious laxative abuse // *Ann. Clin. Biochem.* – 2000; 37: 1–8.
- Phillips S., Donaldson L., Geisler K. et al. Stool composition in factitious diarrhea: a 6-year experience with stool analysis // *Ann. Intern. Med.* – 1995; 123 (2): 97–100.
- Маев И., Дичева Д., Андреев Д. Новые возможности лечения хронического запора // *Врач*. – 2012; 3: 45–8.
- Wanitschke R., Goerg K., Loew D. Differential therapy of constipation – a review // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2003; 41 (1): 14–21.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Современный алгоритм ведения пациентов с синдромом хронического запора с позиций внедрения новых фармакологических препаратов // *Фарматека*. – 2012; 13: 37–43.
- Черемушкин С., Кучерявый Ю. Доказательная медицина и лечение хронического запора // *Врач*. – 2012; 10: 42–7.
- Marlett J., Kajs T., Fischer M. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000; 72: 784–9.
- Mehmood M., Aziz N., Ghayur M. et al. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea // *Dig. Dis. Sci.* – 2011; 56 (5): 1460–71.
- Hotz J., Plein, K. Wirkung von Plantago-Samenschalen im Vergleich zu Weizenkleie auf Stuhlfrequenz und Beschwerden beim Colonirritabile Syndrom mit Obstipation // *Med. Klin.* – 1994; 89: 645–51.
- Dettmar P., Sykes J. A multi-centre, general practice comparison of ispaghula husk with lactulose and other laxatives in the treatment of simple constipation // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1998; 14 (4): 227–33.

RISK OF LONG-TERM USE OF LAXATIVES

I. Mayev¹, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; **D. Andreev¹**; **D. Dicheva¹**, Candidate of Medical Sciences; **I. Gurtovenko²**, Candidate of Medical Sciences

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper presents the pathogenetic and clinical aspects associated with the irrational and long-term use of laxatives and discusses diagnostic and therapeutic approaches to managing patients with clinical manifestive types of laxative abuse.

Key words: chronic constipation, laxatives, abuse, bulimia nervosa, anorexia nervosa, pseudomelanosis.