
УДК 616.34

Кравченко Е.В.

Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

Kravchenko E.

State enterprise "Akademfarm", Minsk, Belarus

Д-Форжект: подготовка толстой кишки к диагностическим исследованиям и оперативным вмешательствам*

Domestic D-Forzhekt medicine: preparing the colon
for examination and surgical intervention

Резюме

Приведены литературные данные, подтверждающие эффективность применения лекарственных средств на основе макрогола (в комбинации с электролитами) для подготовки толстой кишки к диагностическим исследованиям и оперативным вмешательствам. Представлены сведения об отечественном лекарственном средстве соответствующего состава и направленности действия – Д-Форжект (аналог Фортранса® производства Beaufour Ipsen Industrie, Франция).

Ключевые слова: толстая кишка, подготовка к диагностическим исследованиям, подготовка к хирургическим вмешательствам, макрогол, отечественное генерическое лекарственное средство Д-Форжект.

Resume

The literary evidence of the effectiveness of drugs based on makrogol (in combination with electrolytes) for preparing the colon for examinations and surgical interventions is given. The data about domestic medicine of the relevant structure and action orientation – D-Forzhekt (analog of Fortrans® of production Beaufour Ipsen Industrie, France) are provided.

Keywords: colon, preparing for examination, preparing for surgical intervention, makrogol, domestic generic D-Forzhekt medicine.

* Статья предоставлена ГП «Академфарм».

■ ВВЕДЕНИЕ

Качественная подготовка толстой кишки (тщательное очищение кишечника от содержимого перед колоноскопическими, рентгенологическими исследованиями [3, 11] и хирургическими вмешательствами на кишечнике [3]) – необходимое условие для полноценной и быстрой диагностики, успешного и эффективного лечения, небольшого риска развития послеоперационных осложнений [6].

В настоящее время потребность в эндоскопических исследованиях толстой кишки постоянно возрастает [7]. Колоректальный рак является одной из наиболее частых локализаций опухолей и занимает второе место среди причин смерти от онкопатологии в большинстве экономически развитых стран [9]. При первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III–IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% больных раком прямой кишки [9]. Это определяет необходимость профилактического обследования больших групп населения, которые по тем или иным параметрам могут быть отнесены к группам повышенного риска [7].

Поскольку большинство колоректальных опухолей развивается из аденоматозных полипов, своевременная эндоскопическая диагностика и лечение таких образований является эффективным методом профилактики колоректального рака [9]. В результате серии последовательных генетических повреждений клеток эпителия толстой кишки происходит возникновение аденомы, ее прогрессивное развитие и трансформация в рак. По данным колоноскопии, проведенной в рамках скрининговых исследований, распространенность аденоматозных полипов составляет 18–36% [5]. Вероятность злокачественного перерождения зависит от размера полипа [17]: при размерах менее 1,5 см, 1,5–2,5 см и более 2,5 см риск малигнизации составляет менее 2, 2–10 и более 10% соответственно [5]. Данные рандомизированного исследования и двух когортных исследований показали, что удаление аденоматозных полипов при колоноскопии может снизить частоту колоректального рака на 66–80% [5, 19]. Современные подходы к организации и проведению эндоскопических исследований, направленные на диагностику предраковых изменений и ранних форм рака толстой кишки, предполагают проведение тотальной колоноскопии и применение специальных дополнительных диагностических методик, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров [9].

Недостаточное освобождение кишечника от пищевых масс и избыточное скопление в нем газов затрудняет трактовку результатов, а в некоторых случаях делает исследование совершенно неинформативным [13].

В целом ряде исследований подтверждено существенное влияние процедуры подготовки к колоноскопии для определения неоплазии толстого кишечника [16]. Ретроспективный анализ 93 004 колоноскопий с целью выявления полипов небольших размеров (<10 мм) показал статистически значимую связь успешности исследований с процедурой подготовки [16]. В проспективных, мультинациональных обсервационных клинических испытаниях с участием 5832 пациентов установлено, что определение полипов любого размера зависело от качества подготовки толстого кишечника [15].

По данным российских исследователей, на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших (40% пациентов умирает в первый год после установления диагноза).

Отмечено, что даже при голодании могут образовываться так называемые «голодные газы» вследствие переработки бактериями эндогенных веществ в толстой кишке [13]. Бесшлаковая диета способствует созданию благоприятных условий для освобождения тонкой кишки, но не обеспечивает достаточного опорожнения толстой.

К «традиционным» методикам подготовки толстой кишки, широко используемым до недавнего времени, можно отнести повторные очистительные клизмы в сочетании с приемом слабительных [6]. Однако очистительные клизмы достаточно часто не обеспечивают эффективную подготовку к колоноскопии [7]. Очистительные клизмы освобождают лишь дистальный отдел толстой кишки, кроме того, во время постановки клизмы повышается внутрипросветное давление в толстой кишке, происходит локальное раздражение ее барорецепторов, что приводит к дискоординации перистальтики кишечника, спазму одних отделов и расширению других [12]. Состояние спазма чаще наблюдается в анатомических сфинктерах, в т.ч. в зоне илеоцекального угла, развивается баугинеоспазм, который препятствует эвакуации содержимого из тонкой кишки в толстую [12]. Применение клизм в настоящее время утратило свою ведущую роль в подготовке к колоноскопии и вследствие ряда других причин: участия в подготовке второго лица, болезненных ощущениях, возможных противопоказаниях медицинского характера, негативном отношении самого пациента, психологическим отторжением процедуры [7], дополнительными трудностями в связи с неукомплектованностью стационаров медицинскими кадрами [12].

Более современные методы подготовки к колоно- и ирригоскопии следующие: многокомпонентная подготовка, жидкие питательные смеси, ортоградный кишечный лаваж, очищение дистальных отделов толстой кишки [11].

Суть лаважного метода принципиально сводится к механическому вымыванию кишечного содержимого посредством приема через рот определенного количества жидкости, в состав которой вводятся различные компоненты для того, чтобы удержать ее в просвете кишки и по возможности избежать водно-электролитных нарушений, связанных с процедурой [7]. Самостоятельный прием раствора и естественное опорожнение кишечника делает процедуру максимально доступной и позволяет осуществить подготовку к исследованию в домашних условиях [7]. Методика проста, высокорезультативна, характеризуется малым количеством противопоказаний и стандартными условиями исполнения.

К числу средств, предназначенных для лаважа кишечника, относится отечественный препарат на основе макрогола в комбинации с электролитами – Д-Форжект. Макрогол 4000 посредством водородных связей удерживает молекулы воды и препятствует ее всасыванию из желудка и кишечника. Благодаря этому увеличивается осмотическое давление и объем жидкости в кишечнике, что стимулирует перистальтику и способствует ускоренной эвакуации содержимого кишечника (путем частых дефекаций).

Удобна форма выпуска лекарственного средства Д-Форжект – пакетики небольшого размера, содержащие белый порошок, легко растворяющийся в воде. Упаковка, предназначенная для одного пациента,

Содержание электролитов в Д-Форжекте сбалансировано и обеспечивает очищение кишечника без нарушения водно-электролитного баланса в организме.

состоит из 4 пакетов, в каждом из которых содержатся: макрогол 4000 – 64 г, электролиты (натрия сульфат безводный – 5,7 г, натрия гидрокарбонат – 1,68 г, натрия хлорид – 1,46 г, калия хлорид – 0,75 г). Важным достоинством является то, что больной может не ограничивать питание до последнего дня перед исследованием [11]. Прием макрогола с электролитами безопасен (при соблюдении показаний и противопоказаний [2]), не оказывает существенного влияния на показатели гемодинамики и физиологических констант организма, а также на общее самочувствие пациентов [6].

За рубежом достаточно широко применяется очистка кишечника с использованием раствора фосфата натрия [18]. Результаты 82 клинических исследований (по данным, взятым из баз данных MEDLINE, EMBASE, CINNAHL and Cochrane CENTRAL) показали отсутствие статистически значимых различий между макроголом и натрия фосфатом [15]. Опубликован ряд исследований, демонстрирующих, что натрия фосфат связан с более высоким риском клинически значимых нарушений электролитного баланса [15].

Известны работы, касающиеся использования для подготовки к колоноскопии лактулозы. Вместе с тем приведенные в них сведения не позволяют пока однозначно судить о возможностях этого препарата [4, 6, 8]. При приеме лактулозы может развиваться дозозависимый побочный эффект – вздутие живота [14]. У отдельных категорий пациентов (например, у детей) макрогол с электролитами более эффективен, чем лактулоза, он лучше переносится (отсутствуют боль в животе, напряжение и боль при дефекации). Пациенты с сахарным диабетом должны избегать приема лактулозы, поскольку метаболиты могут привести к увеличению содержания в крови глюкозы, особенно у больных с неустойчивым течением сахарного диабета I типа [10].

Клинические исследования, проведенные зарубежными исследователями, подтверждают эффективность и преимущества применения лаважа с использованием макрогола и электролитов перед более ранними методиками [3].

Так, в рандомизированном слепом клиническом исследовании (J.A. DiPalma, C.E. Brady, D.L. Stewart et al., 1984), проведенном с целью сопоставления эффективности «нового» (макрогол 4000) и «стандартного» (бесшлаковая диета + слабительные средства + клизма) методов очищения, были использованы два критерия:

- 1) отсутствие в кишечнике остаточных фекальных масс;
- 2) процент полноценного осмотра слизистой оболочки толстой кишки.

Применение макрогола 4000 было значительно более эффективным, чем использование стандартного метода ($p < 0,02$) [3]. При этом лучше очищались нисходящий отдел толстой кишки и ректосигмоид (отсутствие остаточных фекальных масс наблюдалось в этих отделах в 82,3 и 27,5% случаев соответственно) [3]. Согласно второму критерию осмотр слизистой оболочки всей толстой кишки после подготовки с использованием макрогола 4000 удалось выполнить в 75% случаев и только в 20% – при подготовке стандартным методом ($p < 0,01$) [3]. Среднее время, необходимое врачу для обследования кишечника, составило 24 мин при подготовке раствором макрогола 4000 и 35 мин – при подготовке стандартным методом [3].

Показано, что эффективность подготовки кишечника к ректороманоскопии препаратом макрогола с электролитами не менее 96% при приеме 3–4 пакетиков при завершении приема не менее чем за 10 ч до начала исследования [2].

Щадящее и практически физиологичное освобождение кишечника от содержимого с помощью макрогола позволяет не только выполнить тотальную колоноскопию, но и провести эффективную эндоскопическую диагностику патологических образований слизистой оболочки небольших размеров [5]. Последнее обстоятельство несет в себе аспект фармакоэкономики, так как несмотря на более высокую стоимость такой методики подготовки (по сравнению с использованием клизм) сокращается количество повторных эндоскопических исследований, время проведения колоноскопии и нагрузка на медицинский персонал, ответственный за проведение подготовки [5].

Опубликованы данные о применении кишечного лаважа для очистки толстой кишки с использованием макрогола с электролитами при подготовке пациентов к колоноскопии и эндоскопической полипэктомии [6]. Оценена подготовка толстого кишечника у 200 пациентов:

- 1) подготовка расценивалась как отличная или хорошая при полном отсутствии содержимого или при наличии прозрачной или мутной жидкости, не мешающей осмотру и легкоаспирируемой;
- 2) удовлетворительной считалась подготовка, если в просвете кишки или на стенках обнаруживались остатки каловых масс, позволяющие провести исследование;
- 3) при плохой подготовке полноценный осмотр всей кишки был невозможен [7].

Хорошая и отличная подготовка была достигнута у 161 пациента (84%): полное отсутствие содержимого в просвете (отличная подготовка) имело место в 12 случаях (6%); у 149 пациентов (78%) в просвете кишки имелась остаточная прозрачная жидкость в количестве 50–200 мл, не мешающая полноценному осмотру, которая свободно удалялась с помощью отсоса [7]. Применение макрогола с электролитами позволило четко оценить локальные и диффузные изменения (опухоли, признаки воспаления, дивертикулы) [7]. У 22 больных, у которых подготовка с использованием макрогола с электролитами предшествовала проведению полипэктомии, во всех случаях манипуляция прошла успешно [7]. Не было отмечено осложнений, появления артефициальных изменений слизистой, связанных с подготовкой, а также клинических или визуальных признаков, указывающих на декомпенсацию основного заболевания (например, при обтурирующей опухоли или язвенном колите) [7].

Описано успешное применение макрогола с электролитами для подготовки к эндоскопическим резекциям слизистой оболочки по поводу неполипозидных образований толстой кишки (удалено 76 неполипозидных образований у 58 пациентов) [1].

До недавнего времени единственным в Республике Беларусь лекарственным средством соответствующей направленности на основе макрогола с электролитами являлся Фортранс® (производство Beaufour Ipsen Industrie, Франция, № госрегистрации 2185/96/01/07/12/12). С целью расширения перечня импортозамещающей продукции Го-

сударственным предприятием «Академфарм» освоен выпуск лекарственного средства Д-Форжект (№ госрегистрации 13/06/2110), представляющий собой порошок для приготовления раствора для приема внутрь в пакетах в упаковке № 4. Активные вещества отечественного препарата такие же, как и у Фортранса®: макрогол 4000 – 64 г, натрия сульфат безводный – 5,7 г, натрия гидрокарбонат – 1,68 г, натрия хлорид – 1,46 г, калия хлорид – 0,75 г.

Для производства Д-Форжекта используются высококачественные субстанции активных ингредиентов, в т.ч. макрогол 4000 производства Merck KGaA (Германия) (регистрационный № 1533/11/12/13), натрия сульфат безводный (Merck KGaA (Германия), регистрационный № 1557/12/12) и др.

Д-Форжект применяют для очищения толстой кишки при подготовке пациента к:

- эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки;
- оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в толстой кишке.

Необходимо добавить, что в современной медицине применение макрогола с электролитами рассматривается как оптимальный метод очистки не только толстой кишки, но и всех отделов кишечника. Описано применение макрогола с электролитами у гинекологических больных перед оперативными вмешательствами, исследованиями кишечника и УЗИ органов малого таза [12]. В Республике Беларусь лекарственные средства, содержащие макрогол (3–4 пакета на 3–4 л воды), используются с целью предоперационной подготовки больных (наряду с лактулозой и очистительными клизмами) при широком ряде общехирургических болезней (варикозное расширение вен пищевода без кровотечения (I85.9), кардиоспазм (Q39.5), диафрагмальная грыжа без кишечной непроходимости (K44.9), доброкачественные новообразования забрюшинного пространства (D20.0), доброкачественные новообразования пищевода (D130), хроническая язва желудка (K25.7), варикозное расширение вен желудка (I86.4), ангиодисплазии (болезни капилляров) (I78.0), абсцесс печени (K75.0), инфаркт печени (K76.3), веноокклюзионная болезнь (K76.5), кисты печени (G44.6), желчекаменная болезнь (холелитиаз) (K80.0), болезни поджелудочной железы другие (K86), гипоспленизм (D730), гиперспленизм (D731), хроническая застойная спленомегалия (D732), абсцесс селезенки (D733), киста селезенки (D734), инфаркт селезенки (D735), другие болезни селезенки (D738), болезнь селезенки неуточненная (D73.9), спленомегалия, не квалифицированная в других рубриках (R16.1), болезнь Гиршпрунга (Q431), аденоматозные полипы прямой кишки (D12.8), болезнь Крона тонкой и толстой кишки (K50), аневризма брюшной аорты разорванная (I71.3), аневризма брюшной аорты без упоминания о разрыве (I71.4)) [20].

Способ применения и дозы

Препарат назначают внутрь взрослым и подросткам старше 15 лет. Раствор готовят непосредственно перед применением. Содержимое одного пакетика следует растворить в 1 л воды, постепенно всыпая

порошок и равномерно его размешивая. Необходимую дозу препарата принимают частями по 1 стакану в течение 15 мин отдельными глотками, по 1 л раствора за 1 ч. Дозу препарата устанавливают из расчета 1 л раствора на 15–20 кг массы тела, что примерно соответствует 3–4 л раствора.

Применение препарата может осуществляться по двум схемам в один или два приема.

Одноэтапная подготовка: раствор принимают однократно (4 л вечером) – накануне исследования или операции.

Двухэтапная подготовка: 2–3 л раствора принимают накануне вечером, а оставшуюся часть дозы – утром; прием препарата следует закончить за 3–4 ч до проведения процедуры. Пациентам не следует употреблять твердую пищу за 2–3 ч перед началом приема препарата и до завершения исследования.

Установлены следующие противопоказания к применению Д-Форжекта:

- повышенная чувствительность к макроголу или к любому другому компоненту препарата;
- тяжелое состояние пациента, например дегидратация или тяжелая сердечная недостаточность;
- наличие злокачественной опухоли или другого заболевания толстой кишки, сопровождающегося обширным поражением слизистой оболочки кишечника;
- полная или частичная кишечная непроходимость;
- детский возраст до 15 лет (в связи с отсутствием данных о клиническом применении);
- перфорация или риск развития перфорации желудочно-кишечного тракта.

Д-Форжект вызывает и побочные эффекты: аллергические реакции (очень редко (<1/10000) – кожную сыпь, крапивницу, отеки, анафилактический шок); расстройства пищеварительной системы (редко (>1/10000, <1/1000) – тошноту, рвоту, метеоризм). В начале приема препарата часто чувствуется тяжесть и дискомфорт в животе.

Лекарственное средство Д-Форжект отпускается без рецепта.

С учетом слабой абсорбции макрогола 4000 при необходимости Д-Форжект может быть назначен во время беременности, его можно применять и в период грудного вскармливания.

■ ВЫВОДЫ

1. Отечественный импортозамещающий препарат Д-Форжект (порошок для приготовления раствора для приема внутрь, содержащий макрогол 4000, натрия сульфат, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, калия хлорид) – аналог зарубежного средства Фортранс® (производство Beaufour Ipsen Industrie, Франция). Д-Форжект предназначен для очищения толстой кишки при подготовке пациента к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки; к оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в толстой кишке.
2. Лекарственные средства, содержащие макрогол 4000 и электролиты, к которым относится и Д-Форжект, характеризуются высокой эффективностью (около 90%), отсутствием серьезных побочных реакций в связи с практически полным отсутствием абсорбции макрогола.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов, М.Ю., Рыжков, Е.Ф., Таран, Н.А., Барсуков, А.С. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки при неполипозидных образованиях толстой кишки // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2008. – № 4. – С. 77–81.
2. Антипова, Е.В., Богомазов, Ю.К. Результаты исследования качества подготовки кишечника к ректороманоскопии препаратом макрогол 4000 (Фортранс) // *Болезни органов пищеварения.* – 2006. – № 1. – С. 20–22.
3. Григорьева, Г.А., Голышева, С.В. Препараты макрогола в подготовке пациентов к колоноскопии и хирургическим вмешательствам // *Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики) : Библиотека РМЖ.* – 2004. – № 1. – С. 5–7.
4. Князев, М.В., Коробкин, С.В. Подготовка толстой кишки к эндоскопическому исследованию препаратом Дюфалак // *Клиническая эндоскопия.* – 2005. – № 3. – С. 1–3.
5. Королев, М.П., Кашин, С.В., Завьялов, Д.В. и соавт. Принципы организации и критерии качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга колоректального рака. Проект рекомендаций Российского эндоскопического общества для врачей-эндоскопистов, гастроэнтерологов, терапевтов, онкологов и хирургов. – [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: www.endoscopy-yaroslavl.ru/content/100513_rekom.pdf. – Дата доступа: 07.09.2013.
6. Никифоров, П.А., Блохин, А.Ф., Бурков, С.Г., Данько, А.А. Опыт применения препарата Фортранс в подготовке к колоноскопии и эндоскопической полипэктомии // *Анналы хирургии.* – 2001. – № 4. – С. 77–79.
7. Никифоров, П.А., Голубева, С.В., Блохин, А.Ф., Данько, А.И., Керин, В.В., Бурков, С.Г. Клинический опыт применения препарата Фортранс для подготовки к колоноскопии // *Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики) : Библиотека РМЖ.* – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 82–84.
8. Поддубный, Б.К., Мащуров, С.Т., Карман, С.Н., Губин, А.Н. Применение препарата Дюфалак (лактолозы) для подготовки толстой кишки к колоноскопии у онкологических больных // *Клиническая эндоскопия.* – 2005. – № 2. – С. 29–31.
9. Поддубный, Б.К., Кашин, С.В., Политов, Я.В., Куваев, Р.О. Колоректальный рак и предопуховая патология: новые методики эндоскопической диагностики и требования к подготовке толстой кишки // *Болезни органов пищеварения.* – 2006. – № 2. – С. 122–124.
10. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ/OMGE). Запор. [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/ru/.../g_data4_ru.pdf. – Дата доступа: 07.05.2013.
11. Румянцев, В.Г. Способы подготовки кишечника к рентгено-эндоскопическим исследованиям // *Фарматека.* – 2004. – № 5. – С. 75–79.
12. Саркисов, С.Э., Куковенко, Е.М. Предоперационная подготовка кишечника у гинекологических больных препаратом Фортранс // *Фарматека.* – 2004. – № 11. – С. 21–24.
13. Топчий, Н.В., Голубева, Н.А. Подготовка пациентов отделения общей (семейной) практики к диагностическим исследованиям брюшной полости // *Медицинская сестра.* – 2003. – № 4. – С. 21–22.
14. Шульпекова, Ю.О. Алгоритм лечения запора различного происхождения // *РМЖ.* – 2007. – Т. 15, № 15. – С. 1165–1170.
15. Belsey, J., Epstein, O., Heresbach, D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 25 – P. 373–384.
16. Harewood, G.C., Sharma, V.K., de Garmo, P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 58. – P. 76–79.
17. Hofstad, V., Vatn, M. Growth rate of colon polyps and cancer // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 1997. – Vol. 7. – P. 345–363.

18. Rey, Delmotte J., Gorce, D. et al. Efficacy and safety of an oral standard electrolytes solution (FORTRANS®) compared to a sodium phosphate solution (FLEET® PHOSPHO-SODA) in the preparation of patient for colonoscopy // Citation: Endoscopy. – 2003. – Vol. 35 (Suppl II). – A117.
19. Winawer, S.J., Zauber, A.G., Ho, M.N. et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy // The National Polyp Study Workgroup. N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – № 27. – P. 1977–1981.
20. Клинические протоколы диагностики и лечения взрослого населения с общехирургическими болезнями / Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.02.2007 № 82. – [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirml.../protokoly_2007. – Дата доступа: 20.08.2013.

Поступила в редакцию 27.11.2013

Контакты:

e-mail: production@akadempharm.by