

Дж. Белси, О. Эпстайн, Великобритания; Д. Хересбах, Франция

# Систематический обзор: подготовка кишечника к колоноскопии

**Колоноскопия считается золотым стандартом исследования слизистой оболочки толстого кишечника. Чтобы этот метод был эффективным диагностическим и терапевтическим инструментом, толстая кишка должна визуализироваться на всем протяжении – от анального отверстия до слепой кишки. Тем не менее в Великобритании средняя частота интубации слепой кишки составляет 59-78%. Причины субоптимального проведения колоноскопии несколько. В 35% случаев неинформативных исследований главным фактором неудачи является дискомфорт пациента, в 30% – не поддающееся коррекции перекручивание. Примерно в каждом пятом случае завершению исследования препятствует плохая подготовка кишечника. Принимая во внимание широкий выбор слабительных средств, не ясно, почему процент неадекватной подготовки кишечника является столь высоким.**

Препараты для очистки толстой кишки можно разделить на три основные группы.

Осмотические слабительные используются чаще всего и включают такие компоненты, как фосфат натрия, цитрат магния. Эти препараты вызывают эффлюкс внеклеточной жидкости через кишечную стенку и удерживают потребленную жидкость в просвете кишки, таким образом увеличивая содержание воды в толстой кишке.

Полиэтиленгликоль (ПЭГ), несмотря на схожесть с осмотическими слабительными, действует несколько иначе. ПЭГ представляет собой высокомолекулярный неабсорбируемый макромолекулярный полимер, который назначается в виде раствора с электролитами. В результате осмотического эффекта полимера электролитный раствор удерживается в кишке и действует как ее «очиститель». При этом обмена жидкости через слизистую толстой кишки практически не происходит, что минимизирует вероятность системных электролитных нарушений. Существующие препараты ПЭГ включают макромолекулы различного молекулярного веса (3550 или 4000 дальтон). Теоретически все имеющиеся препараты ПЭГ должны демонстрировать одинаковую эффективность в очистке толстой кишки.

Третья группа слабительных представлена стимулирующими средствами, такими как сенна, пикосульфат натрия и бисакодил. Главный механизм действия этих препаратов состоит в повышении активности гладких мышц кишечной стенки. Кроме того, они также могут увеличивать содержание воды в кишечнике.

На практике выбор слабительного для подготовки кишечника, как правило, не отражает доказательную базу в отношении эффективности. Например, в исследовании, охватившем 68 клиник Великобритании в 2007 г., для подготовки чаще всего применялись такие схемы, как пикосульфат натрия и цитрат магния (36,8%), ПЭГ и электролиты (20,7%) с добавлением натрия фосфата (15,6%). Схема пикосульфат натрия и магния цитрат была не только наиболее используемой – при ее применении также наиболее часто отмечались неудовлетворительные результаты колоноскопии.

В целом результаты этого исследования и других подобных работ свидетельствуют о том, что существующие протоколы подготовки кишечника не обладают достаточно предсказуемым очищающим эффектом, который бы

гарантировал колоноскопическую визуализацию всей толстой кишки.

В рекомендациях по подготовке кишечника к колоноскопии, разработанных Американским обществом колопроктологических хирургов, Американским обществом гастроинтестинальной эндоскопии и Обществом гастроинтестинальных и эндоскопических хирургов Америки (2006), указывается, что выбор препарата для подготовки должен осуществляться с учетом сопутствующих заболеваний, при этом ПЭГ более предпочтительно использовать у пожилых пациентов и у больных с почечной недостаточностью. Тем не менее следует иметь в виду, что это всего лишь консенсусный документ, а не систематический обзор. Мнение экспертов, безусловно, имеет значение для выбора клинической тактики, однако если это мнение не подкреплено результатами соответствующих клинических исследований, оно не отвечает принципам доказательной медицины.

На практике выбор препарата для подготовки кишечника, как правило, определяется политикой руководства либо личными предпочтениями врача. Целью настоящего систематического обзора было идентифицировать качественные контролируемые исследования, в которых сравнивались различные схемы для подготовки кишечника к колоноскопии, и проанализировать результаты этих исследований, чтобы помочь клиницистам принимать основанное на доказательствах решение о назначении того или иного препарата для подготовки пациентов к колоноскопии. Всего было идентифицировано 112 исследований, 82 из которых вошли в окончательный анализ.

## Результаты

### ПЭГ vs фосфат натрия: эффективность

Препараты ПЭГ сравнивались с фосфатом натрия в 24 исследованиях. Из них в 22 клинических испытаниях (3748 пациентов) эндоскопист оценивал качество подготовки по 4- или 5-балльной шкале. Объединенный анализ результатов этих исследований показал, что по частоте достижения «хорошего» и «очень хорошего» результата ПЭГ и фосфат натрия не различались (относительный риск 0,94;  $p=0,77$ ). Между исследованиями отмечалась значительная гетерогенность ( $I^2=81,7\%$ ;  $p<0,00001$ ). Это означает, что, несмотря на кажущуюся схожесть протоколов исследований, имели место существенные различия либо в способе назначения препаратов, либо

в сообщении полученных результатов. В целом обе схемы подготовки демонстрировали одинаковую эффективность (ОР 1,0;  $p=0,99$ ).

### ПЭГ vs фосфат натрия: переносимость

Из-за отсутствия стандартизации в сборе данных по переносимости их объединение для последующего статистического анализа было невозможным. Тем не менее из 25 исследований, в которых оценивалась переносимость, в 14 преимущественно имел фосфат натрия, в 10 – значимые различия отсутствовали, и только в одном исследовании лучше переносился ПЭГ. Основными причинами низкой переносимости ПЭГ были вкус и необходимость приема большего количества жидкости (3–4 л по сравнению с 1,5–2 л при использовании фосфата натрия). Оценка побочных эффектов четких особенностей не выявила, тем не менее фосфат натрия несколько чаще вызывал головокружение и раздражение ануса, а ПЭГ в большей степени ассоциировался с тошнотой и вздутием.

### ПЭГ vs ПЭГ

В 6 прямых сравнительных исследованиях сопоставлялись препараты ПЭГ, отличающиеся молекулярной массой (3350 или 4000 дальтон) и электролитным составом. Различия по эффективности и переносимости между препаратами отсутствовали.

В 7 исследованиях сравнивались схемы приема ПЭГ, отличающиеся по времени назначения препарата. В целом их результаты свидетельствуют о том, что разделение дозы на два приема с интервалом 12 ч повышает эффективность очищения кишечника и переносимость процедуры пациентом. Чем меньше времени проходило с момента приема второй дозы до проведения колоноскопии, тем более эффективной была подготовка кишечника.

При использовании ПЭГ одновременный прием метоклопрамида, бисакодила, цизаприда, сенны и цитрата магния не предоставляет каких-либо дополнительных преимуществ в отношении эффективности, переносимости или объективных побочных эффектов. В 5 из 6 исследований, в которых к ПЭГ добавляли пеногаситель симетикон, наблюдались значительные уменьшения количества видимых пузырьков и, таким образом, лучшая визуализация. В 2 исследованиях с симетиконом оценивалась переносимость. В одном исследовании авторы указали на такие положительные эффекты добавления этого препарата к ПЭГ, как уменьшение

общего недомогания и нарушений сна, в то время как в другом клиническом исследовании пациенты отмечали неприятный вкус комбинированных препаратов, содержащих симетикон.

В двух небольших исследованиях, включивших в целом 241 пациента, было установлено, что малообъемные препараты ПЭГ (1,5–2 л) обеспечивают такую же эффективную очистку кишечника, как и стандартная схема (3–4 л). В одном из этих исследований также наблюдалась лучшая переносимость. Тем не менее в большинстве подобных клинических исследований, изучавших эту стратегию, малообъемные препараты ПЭГ назначались в комбинации с прокинетику (бисакодил, сенной или цитратом магния). В 2 таких исследованиях схемы с большим объемом жидкости показали более высокую эффективность, в 3 исследованиях эффективность была сопоставимой, и в одной работе преимущество имела малообъемная схема. Во всех 5 исследованиях, в которых оценивалась переносимость, пациенты отдавали предпочтение малообъемным препаратам ПЭГ.

### Фосфат натрия vs фосфат натрия

Семь исследований с фосфатом натрия были спланированы для поиска оптимальной дозы препарата, при этом изучались дозировки от 45 до 180 мл раствора и от 28 до 40 таблеток. Результаты показали четкий дозозависимый ответ в отношении как эффективности, так и переносимости. При этом основными побочными эффектами были тошнота, рвота и бессимптомная гиперфосфатемия. В одном исследовании с высоким методологическим качеством, исключенном из анализа по техническим причинам, был сделан вывод о том, что разделение дозы снижает частоту тошноты без уменьшения эффективности. Добавление антиэметиков при использовании высоких доз фосфата натрия в целом было неэффективным. При назначении таблетированных форм побочные эффекты развивались реже, однако эффективность подготовки также снижалась. Кроме того, необходимость приема большого количества таблеток негативно сказывалась на приеме пациентом полной дозы препарата.

### Сравнение других препаратов

В остальных исследованиях, включенных в настоящий обзор, сравнивались разнообразные препараты и схемы подготовки, зачастую подразумевающие сочетание диетических ограничений, пероральных слабительных и клизм. Внимание заслуживают 4 исследования, в которых изучались препараты пикосульфата натрия и цитрата магния.

В 2 исследованиях фосфат натрия сравнивали с комбинированным препаратом, содержащим пикосульфат натрия и цитрат магния. В одной из этих работ эффективность изучаемых схем не различалась, однако схема с пикосульфатом переносилась лучше. Во втором исследовании фосфат натрия обеспечивал значительно лучшую подготовку кишечника, при этом различия в переносимости отсутствовали.

В двух исследованиях комбинацию пикосульфата натрия и цитрата магния сравнивали с ПЭГ. В одном исследовании ПЭГ продемонстрировал более высокую эффективность при сопоставимой переносимости, в другом — препараты по эффективности не различались, но схема с пикосульфатом ассоциировалась с лучшей переносимостью.

#### Безопасность

Ни в одном из рандомизированных контролируемых исследований, включенных в обзор, клинически значимые осложнения не регистрировались. В ряде исследований до и после подготовки анализировались уровни электролитов в крови. Среди сравнительных исследований ПЭГ и фосфата натрия биохимические параметры определялись в 8 работах. Во всех этих исследованиях оценивали изменения калия, натрия и неорганического фосфата. При использовании ПЭГ изменения уровня натрия были минимальными — от -1,0 до +1,4 ммоль/л. Применение фосфата натрия всегда сопровождалось легкой гипернатриемией от 1 до 4,1 ммоль/л. Уровень калия снижался во всех случаях, однако при использовании ПЭГ снижение составляло от 0,1 до 0,3 ммоль/л, в то время как у фосфата натрия этот эффект был выражен сильнее — от 0,4 до 0,6 ммоль/л. ПЭГ не оказывал какого-либо влияния на сывороточный уровень неорганического фосфата в отличие от фосфата натрия, применение которого практически всегда ассоциировалось с гиперфосфатемией от 0,5 до 4,4 ммоль/л.

В 6 исследованиях оценивалась динамика уровней кальция, которые снижались при использовании обоих препаратов во всех исследованиях. В случае применения ПЭГ снижение составляло от 0,03 до 0,1 ммоль/л, фосфата натрия — от 0,08 до 0,2 ммоль/л.

#### Комплаенс

Приверженность к приему препаратов для подготовки кишечника к колоноскопии (т.е. способность пациента принять весь объем назначенного препарата) оценивали в 18 из 25 исследований, в которых сравнивались ПЭГ и фосфат натрия. Во всех исследованиях, за исключением одного, комплаенс был выше в группах фосфата натрия, хотя не всегда разница была статистически значимой. В среднем всю назначенную дозу фосфата натрия получили 97% (от 67 до 100%) пациентов, всю дозу ПЭГ — 89,5% (53-98%) участников. В то же время следует отметить, что неспособность принять всю дозу не равнозначна низкому комплаенсу в целом. Так, в одном из исследований прием ПЭГ не завершили 32,5% пациентов, однако средний объем принятой жидкости составил 91% от назначенной дозы. В другом исследовании были получены схожие результаты (27 и 93% соответственно).

Причины различий в приверженности к лечению в исследованиях не изучались. Тем не менее не без оснований считается, что они связаны с большим объемом жидкости, с которым, как правило, назначаются препараты ПЭГ. Это мнение подтверждается результатами трех исследований, в которых сравнивались схемы применения ПЭГ с различным объемом жидкости. Малообъемные схемы ассоциировались с более высоким комплаенсом: 93, 94 и 100% по сравнению с 66, 80 и 92% соответственно при назначении стандартного объема жидкости.

Связь между комплаенсом и эффективностью подготовки кишечника

к колоноскопии не анализировалась ни в одном исследовании.

#### Обсуждение

Проведенный обзор продемонстрировал, что поиску оптимальных схем подготовки кишечника к колоноскопии было посвящено большое количество исследований. Тем не менее малый размер выборки во многих исследованиях, непоследовательность в оценке исходов и недостатки дизайна не позволяют сделать четких выводов.

В значительной части исследований сравнивались два основных варианта подготовки — ПЭГ и фосфат натрия. В целом различия между данными препаратами отсутствовали, однако следует принимать во внимание большую гетерогенность этих сравнительных испытаний. Примерно в половине исследований участвовало менее 100 пациентов и были получены в значительной степени отличающиеся результаты — как количественно, так и качественно. В одних исследованиях показано убедительное преимущество ПЭГ, результаты других свидетельствовали в пользу фосфата натрия. Эти клинические исследования, особенно с небольшими выборками пациентов, не предоставляют достаточного объема данных для окончательных выводов.

Результаты более крупных и качественных исследований выглядят более последовательными, и, таким образом, сделанные в них выводы заслуживают большего доверия. На основании результатов, полученных в наиболее качественных с методологической точки зрения исследованиях, можно прийти к заключению о сопоставимой эффективности ПЭГ и фосфата натрия в подготовке кишечника к колоноскопии. Ни одна другая схема подготовки не продемонстрировала лучшую эффективность. В частности, комбинация пикосульфата натрия и цитрата магния изучалась в небольшом количестве РКИ, в которых она не показала каких-либо преимуществ над другими схемами.

Результаты исследований, включенных в обзор, непросто интерпретировать вследствие непоследовательных и нечетко определенных показателей эффективности. В большинстве работ использовались четырех- или пятибалльные шкалы, основанные на субъективной оценке эндоскописта общего качества подготовки кишечника. Насколько эти оценки соотносятся в разных исследованиях, установить не представляется возможным.

Недавно была разработана и валидирована Оттавская шкала (Ottawa bowel preparation scale), позволяющая объективно оценивать качество подготовки кишечника. Тем не менее в опубликованных рандомизированных контролируемых исследованиях этот инструмент не использовался. До тех пор пока подобные шкалы не получат широкого распространения, достижение валидированной воспроизводимости между исследованиями будет практически невозможным, что следует учитывать при сравнении результатов.

Еще одним важным моментом является необходимость разграничения качества подготовки, которое достигается в разных сегментах толстой кишки. На сегодня получено достаточно доказательств того, что колоректальный рак, который развивается из полипов на плоском основании, возникает преимущественно в восходящей части толстого кишечника, что особенно характерно для пациентов старшей возрастной группы. В свою очередь, эффективность

диагностики и лечения новообразований на ранних стадиях зависит от качества визуализации слизистой восходящего сегмента, от которого напрямую зависит эффективность применения окрашивающих методик. Считается, что качество подготовки правого отдела толстого кишечника обычно хуже, чем левого. Тем не менее из 82 исследований, включенных в настоящий обзор, только в 22 работах была предпринята попытка проанализировать качество подготовки посегментно. Следует отметить, что наиболее достоверным этот анализ будет в случае сравнения качества подготовки толстой кишки в целом и хуже всего подготовленного сегмента. При таком подходе высокое качество подготовки будет означать, что хорошая визуализация была достигнута на всем протяжении толстой кишки. В то же время усреднение оценки может привести к тому, что неадекватная визуализация проксимального отдела кишечника будет «маскироваться» лучшими результатами в дистальных сегментах.

В отсутствие четких различий в эффективности значимым фактором, определяющим выбор того или иного препарата, становится переносимость. В сравнительных исследованиях фосфата натрия и ПЭГ последний в целом переносился хуже, преимущественно в связи с необходимостью приема большего объема жидкости. На сегодня имеются доказательства того, что объем принимаемой жидкости можно уменьшить без снижения эффективности, особенно при относительно коротком временном интервале между подготовкой и колоноскопией. Фосфат натрия принимается с меньшим объемом жидкости, хотя он также составляет ни много ни мало 1,5-2 л. Однако, несмотря на несколько лучшую переносимость по сравнению с ПЭГ, этот препарат ассоциируется с повышенной частотой таких побочных реакций, как тошнота, рвота и раздражения ануса.

Наиболее значимым клиническим исходом, связанным с использованием препаратов для подготовки кишечника к колоноскопии, являются электролитные нарушения. В исследованиях, включенных в настоящий обзор, серьезные побочные эффекты не регистрировались. Тем не менее способность фосфата натрия вызывать тяжелый электролитный дисбаланс является доказанным фактом. В частности, при использовании фосфата натрия сообщалось о развитии гипернатриемии, гипокалиемии, гиперфосфатемии и гипонатриемии, которые могут приводить к дегидратации, метаболическому ацидозу, почечной недостаточности, тетании и даже становиться причиной летального исхода. Другие препараты для подготовки кишечника также могут вызывать определенные электролитные нарушения, однако вероятность развития и выраженность последних при использовании фосфата натрия выше. Факторами, способствующими развитию электролитного дисбаланса, являются возраст и нарушение функции почек, однако тяжелые электролитные расстройства могут возникать и у практически здоровых людей.

В недавно проведенном исследовании с участием 36 пациентов в возрасте старше 65 лет при подготовке кишечника с помощью фосфата натрия у 58% развивалась значимая гипокалиемия и у 56% — гипокалиемия. Частота и выраженность этих эффектов коррелировали с возрастом и клиренсом креатинина. В другом исследовании у больных без клинических противопоказаний к назначению фосфата натрия в 39%

случаев развивалась гиперфосфатемия и в 5% случаев — гипокальциемия.

#### Выводы

Задачей настоящего обзора было оценить эффективность существующих схем подготовки кишечника к колоноскопии и определить, насколько неадекватная подготовка может отражать различия в эффективности и/или переносимости. По данному вопросу опубликовано большое количество клинических исследований, однако малый размер выборок и недостатки дизайна ограничивают значимость этих работ в отношении практических рекомендаций.

В Великобритании в 2007 г. наиболее используемым препаратом являлась комбинация пикосульфата натрия и цитрата магния, несмотря на то что этот препарат исследовался значительно меньше, чем ПЭГ и фосфат натрия. Доказательства, на основании которых можно было бы выделить предпочтительный препарат для подготовки кишечника, на сегодня отсутствуют. ПЭГ и фосфат натрия демонстрируют сопоставимую эффективность, однако оба препарата имеют свои недостатки. Так, у пациентов, получающих фосфат натрия, часто развиваются электролитные нарушения, которые могут иметь серьезные последствия, особенно (но не только) у пожилых больных, у беременных и у лиц с почечной недостаточностью. В случае ПЭГ электролитный дисбаланс развивается значительно реже, однако большой объем жидкости, прием которого подразумевает использование имеющихся препаратов, не способствует комплаенсу и может быть причиной таких побочных эффектов, как тошнота и рвота.

Оптимальное сочетание эффективности, безопасности и переносимости для препаратов, предназначенных для подготовки кишечника к колоноскопии, пока не найдено. Очевидна необходимость создания новых препаратов, а также разработки новых методов оценки эффективности и переносимости, которые должны быть валидированы в надлежащем образом спланированных контролируемых исследованиях. Кроме того, существует потребность в разработке показателей, на основании которых можно было бы оценивать качество подготовки кишечника с акцентом на визуализацию сегментов толстой кишки. Чтобы повысить участие пациента в процессе принятия решения относительно выбора препарата, следует использовать четкие критерии, позволяющие разграничивать переносимость, приемлемость для больного и побочные эффекты. Выполнению этой задачи будет способствовать соответствующее обучение пациентов, которые, как было продемонстрировано в одном из исследований, склонны переоценивать качество подготовки кишечника. Существенными моментами, которые также следует принимать во внимание, являются время проведения колоноскопии (обследования в послеобеденное время ассоциируются с большим процентом неудач по сравнению с утренними колоноскопиями) и влияние ходьбы на кишечный клиренс (как следствие, качество подготовки у амбулаторных пациентов обычно лучше, чем у госпитализированных больных).

Список литературы находится в редакции.

Belsey J., Epstein O., Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25 (4): 373-84

Сокращенный перевод с англ. **Алексея Терещенко**

3