

J. Belsey, O. Epstein, D. Heresbach

# Систематический обзор:

## сообщения о побочных эффектах при пероральном применении фосфата натрия и полиэтиленгликоля

### Введение

За последние 10 лет в трех систематических обзорах сравнивали эффективность растворов полиэтиленгликоля (ПЭГ) и фосфата натрия (ФН) для подготовки кишечника. В первом из них [1] анализировались результаты 8 исследований (n=1286), было показано отсутствие различий в частоте адекватного очищения толстой кишки (отношение рисков – ОР – для случайных эффектов 1,06; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,95-1,19). Во втором обзоре [2] по данным 16 исследований (n=3484) было установлено преимущество ФН (отношение шансов – ОШ – для фиксированных эффектов 0,75; 95% ДИ 0,65-0,88). Третий [3], основанный на результатах 24 исследований (n=4091), снова не выявил достоверных различий (ОШ для случайных эффектов 0,94; 95% ДИ 0,64-1,39). Ни в одном из трех метаанализов не было получено достоверных различий по частоте побочных эффектов. Более того, по данным самого большого метаанализа в группах ФН и ПЭГ не было зафиксировано клинически значимых серьезных побочных эффектов [3]. Такой результат не стал неожиданностью: относительно небольшие выборки пациентов, строгое соблюдение критериев включения и дозирования препаратов объясняют редкость серьезных побочных эффектов в рандомизированных контролируемых исследованиях, особенно если эти явления сами по себе редкие.

**Однако в клинической практике потенциально опасные побочные эффекты проявляются чаще.** Начиная с первого широкого внедрения ФН в режимы подготовки кишечника (в начале 1990-х годов) было замечено свойство ФН вызывать серьезные и даже фатальные электролитные нарушения. Наблюдательный комитет по лекарственным побочным эффектам (Adverse Drug Reactions Advisory Committee – ADRAC) Австралии впервые обратил внимание на эту опасность в 1997 г. [4]. В последующих публикациях соответствующих регуляторных органов Испании [5], Австрии [6], Канады [7] и США [8] эта проблема получила дальнейшую оценку с предостережением от применения ФН, в частности у пациентов с нарушенной экскрецией фосфатов почками.

В последние несколько лет была идентифицирована новая угроза – развитие необратимого повреждения почек вследствие нефрокальциноза (острой фосфатной нефропатии). Как и для описанных ранее электролитных нарушений, риск этого редкого побочного явления зависит от исходного состояния функции почек, а также повышается при сочетанном применении с диуретиками и ингибиторами АПФ [9].

Хотя применение ПЭГ не вызывает подобных опасений, данные клинических исследований свидетельствуют о том, что оно также может вызывать электролитные нарушения, правда, в меньшей степени, чем ФН [10-18].

Целью данного обзора было проанализировать сообщения о побочных эффектах ФН и ПЭГ из доступных опубликованных источников, чтобы оценить риски, ассоциированные с применением обоих препаратов для подготовки кишечника.

В поиске литературных источников обнаружено 58 публикаций с описанием побочных эффектов у 131 пациента: 22 случая после перорального приема ПЭГ [22-40] и 109 случаев после приема ФН [4, 41-78]. Дополнительно обнаружено три сообщения о побочных явлениях у 5 пациентов после введения ПЭГ через назогастральный зонд [79-81].

### Побочные эффекты ПЭГ

Сообщения о побочных эффектах приема ПЭГ в основном касались нарушений натриевого баланса, повреждений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие рвоты, аллергических реакций и аспирации при назогастральном введении.

**Острые нарушения натриевого гомеостаза.** Три автора сообщили о пяти случаях серьезных нарушений обмена натрия после использования ПЭГ [22-24]. В четырех случаях наблюдались гипонатриемия и гипергидратация, которые вызвали спутанность сознания. В трех случаях водная интоксикация сопровождалась судорогами. Один пациент умер. Поскольку суммарные показатели накопления воды и потери натрия, ассоциированные с очищением кишечника при использовании ПЭГ, обычно не превышают 700 мл и 30 ммоль соответственно [25], предполагается, что причиной этих побочных эффектов могло быть неадекватное выделение антидиуретического гормона, вызванное стрессом, рвотой, одновременным приемом других лекарств (тиазидов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина) или сопутствующими заболеваниями.

В пятом случае [22] у пациента с терминальной стадией болезни почек после приема ПЭГ развилась глубокая гипернатриемия вследствие дегидратации, что привело к смерти пациента. Данное состояние было обусловлено рвотой, диареей и неспособностью перорально принимать жидкость. Авторы упоминают еще один подобный случай фатальной гипернатриемии, но не сообщают деталей.

**Повреждения верхних отделов ЖКТ вследствие рвоты.** Восемь авторов [26-33] сообщили о семи случаях синдрома Мэллори-Вейсса и трех случаях перфорации пищевода, вызванных рвотой после употребления растворов для подготовки кишечника на основе ПЭГ. Возраст пациентов составлял от 59 до 79 лет. Случаи, скорее всего, не были связаны с какими-либо коморбидными состояниями. Все больные выздоровели после консервативного лечения в случаях синдрома Мэллори-Вейсса и после хирургических вмешательств по поводу перфораций.

Еще в одном сообщении упоминался пациент мужского пола (возраст не указан), которому предстояла колектомия по поводу дивертикулеза [34]. **После приема 4 л раствора на основе ПЭГ и электролитов для подготовки к операции пациент испытывал сильную боль в животе, которая, как было установлено во время вмешательства, была вызвана перфорацией дивертикула сигмовидной кишки. Пациент выздоровел.**

**Аллергические реакции и другие случаи.** ПЭГ – это сложный органический полимер и поэтому потенциальный аллерген. При анализе литературы найдены сообщения о двух случаях анафилаксии и одном случае

ангионевротического отека после использования ПЭГ 3350: в одном случае в стандартных дозах в качестве слабительного [35], в двух других – для подготовки кишечника к колоноскопии [36, 37]. Все три пациента выздоровели. Также сообщалось об одном случае генерализованной крапивницы после употребления ПЭГ [38].

В двух клинических случаях описаны другие явления: один эпизод ухудшения сердечной недостаточности у пациента с диабетом, левожелудочковой недостаточностью III класса и гастропарезом [39], а также случай острого панкреатита, возможно, вследствие растяжения двенадцатиперстной кишки и панкреатического рефлюкса [40]. Оба пациента выздоровели.

**Аспирация после назогастрального введения.** Введение больших объемов через назогастральный зонд опасно тем, что пациент не может контролировать поступление жидкости. В литературе описано пять случаев аспирации ПЭГ [79-81]: три у взрослых добровольцев [81], один у седированного пациента с деменцией [80] и один у пятилетнего ребенка, которого лечили от запора [79]. В трех случаях у взрослых возникли рвота и аспирация. В педиатрическом случае не ясно, развилось такое же состояние или был неправильно установлен назогастральный зонд. Один взрослый больной умер от бронхопневмонии [81], а другой перенес инсульт и остался с резидуальным дефицитом [80]. Двое остальных взрослых и ребенок выздоровели.

### Побочные эффекты ФН

Побочные эффекты, связанные с приемом ФН, можно отнести к трем группам: 1) острые нарушения кальциевого и электролитного гомеостаза (n=46); 2) почечная недостаточность в отдаленном периоде вследствие нефрокальциноза (n=26); 3) афтозные язвы слизистой оболочки толстой кишки (n=37).

**Острые нарушения кальциевого и электролитного гомеостаза.** С 1971 по 2006 год сообщалось о клинически значимых расстройствах метаболизма у 46 пациентов [4, 41, 68]. В 39 случаях ФН использовался в качестве препарата для очистки кишечника перед колоноскопией, бариевой клизмой или операциями. В большинстве случаев ФН применялся самостоятельно в форме раствора или в таблетках. В пяти случаях пероральный прием комбинировали с одной или несколькими клизмами ФН, а в двух случаях пациенты по невнимательности приняли раствор ФН для клизм перорально.

Токсичные эффекты опосредованы системной абсорбцией ФН в количествах, превышающих возможности почечного клиренса, что приводит к компенсаторному вымыванию кальция, натрия и магния с последующим развитием метаболического ацидоза. Спектр клинических проявлений варьировал в зависимости от степени фосфатной перегрузки. При самой мягкой форме симптомы были обусловлены гипокальциемией: пациенты жаловались на периферические или околоротовые парестезии, в некоторых случаях наблюдались судороги. При развитии гипокалиемии и гипернатриемии на первый план выступали нарушения ритма сердца, сознания и судороги. При самом тяжелом варианте

возникали острая олигурическая почечная недостаточность, угнетение дыхания и остановка сердца.

Из 46 случаев 11 пациентов умерли непосредственно от метаболических нарушений, еще один пациент умер через 2 нед от бронхопневмонии [60]. Шесть пациентов выздоровели в результате короткого курса диализа, однако у седьмого функция почек ухудшилась и сохранялась потребность в продолжении диализа. Остальные 27 пациентов полностью восстановились после коррекции электролитного дисбаланса и поддерживающей терапии.

**Отсроченная почечная недостаточность вследствие нефрокальциноза.** В литературе найдено 26 случаев фосфатной нефропатии, ассоциированных с приемом ФН [69-75]. Из них 21 случай описан в одном клиническом центре по результатам ретроспективного анализа почечных биопсий [74]. Этот аудит был инициирован в связи с рядом случаев острой почечной недостаточности у пациентов с исходно сохранной функцией почек после перорального приема ФН для подготовки к колоноскопии. Авторы проанализировали гистологические находки нефрокальциноза среди 7349 биопсий, выполненных в лаборатории почечной патологии Колумбийского университета в течение 5 лет. Из 31 случая нефрокальциноза 27 наблюдались у пациентов, которых готовили к колоноскопии. В 21 случае было точно известно, что больные принимали в качестве препарата для очищения кишечника ФН при отсутствии данных о других причинах почечной недостаточности.

У этих пациентов, а также в других описанных случаях наблюдалась схожая картина острой почечной недостаточности с низкоуровневой протеинурией, которая проявлялась через несколько недель после колоноскопии. У большинства больных со временем функция почек восстановилась, хотя ни у одного не вернулась к исходному уровню. У четырех пациентов потребовалась заместительная терапия.

**Афтозные язвы слизистой толстой кишки.** Случаи наблюдения неглубоких афтозных язв или гиперемированных кольцеобразных неязвенных возвышений на слизистой толстой кишки, преимущественно в ректосигмоидном отделе, описаны в публикациях нескольких клинических центров [76-78, 82]. На них также обращалось внимание в аудите Канадской ассоциации гастроэнтерологов [83]. По данным одного центра [76], при ретроспективном анализе 175 случаев последовательных колоноскопий у 7 (13,7%) из 51 пациента, которые для подготовки к процедуре использовали ФН, обнаружались афтозные язвы по сравнению с 4 (3,2%) из 124 пациентов, которые применяли пикосульфат натрия. В другом обзоре [77] сообщается о 17 случаях язвообразования после приема ФН при отсутствии признаков воспалительных заболеваний кишечника.

В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали риски афтозного язвообразования у пациентов, которые использовали ФН или ПЭГ для подготовки кишечника [78]. У 13 (24,5%) из 53 пациентов, которые принимали ФН, были обнаружены поражения слизистой по сравнению с 1 (2,3%) из 44 пациентов, принимавших ПЭГ. Эти результаты согласуются с данными

опроса канадских врачей [83], в котором 16% респондентов отметили, что наблюдали афтозные эрозии после применения ФН и только 1% – после применения ПЭГ.

Ни в одном из описанных случаев не возникали клинические последствия этого побочного эффекта. Дефекты слизистой заживали без вмешательства [84].

#### Обсуждение

К приведенным здесь данным следует относиться осторожно, ведь реальное количество назначений ФН и ПЭГ неизвестно, поэтому нельзя напрямую сравнивать количество случаев нежелательных явлений. Несмотря на это, сообщения о побочных эффектах следует воспринимать серьезно: хотя они и считаются редкими, но могут быть опасными. В случаях, которые анализировались в данном обзоре, 25% больных с метаболическими расстройствами умерли, а все пациенты, у которых развилась фосфатная нефропатия, остались с нарушенной функцией почек.

Невозможно оценить абсолютный риск перечисленных явлений для пациентов в реальной клинической практике, поскольку опубликованные случаи отражают лишь небольшую их часть. Национальные реестры фармакологического надзора являются еще одним источником информации о частоте побочных эффектов, но также содержат только те случаи, о которых добровольно сообщают клиницисты. О многих других случаях не упоминается, особенно если это незначительные нарушения. Частота сообщений может изменяться со временем, отражая общий уровень обеспокоенности медиков той или иной проблемой. Так, в 1998 г., когда Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США впервые опубликовало предупреждение о нефротоксичности ФН, частота сообщений об острой почечной недостаточности или нефрокальцинозе была пренебрежительно низкой. Но затем количество сообщений существенно возросло, и через 2 года, к декабрю 2007 г., среднее число ежеквартальных сообщений достигло 21,4 (всего 171). За этот же период было зарегистрировано всего 10 случаев почечной недостаточности, связанной с приемом любых форм ПЭГ [19, 21]. 51 случай нефрокальциноза отмечался после приема ФН и ни одного при использовании ПЭГ [20, 21].

Спектр и тяжесть побочных эффектов после приема ПЭГ и ФН отличаются. При использовании ПЭГ единственной часто упоминавшейся проблемой были капиллярные кровотечения в результате рвоты [26, 33]. Во всех этих случаях пациенты принимали большие объемы раствора (4 л), что, скорее всего, и вызвало рвоту. Доказано, что прием меньших объемов (1,5-2 л) с или без назначения прокинетиков обеспечивает эквивалентное очищение кишечника [90-95], поэтому целесообразно рекомендовать этот режим как базисный.

При введении ПЭГ через назогастральный зонд следует позаботиться о защите дыхательных путей, особенно у пациентов с высоким риском аспирации, при этом скорость инфузии не должна превышать 20-30 мл/мин [96].

В четырех случаях острой гипергидратации после приема ПЭГ, скорее всего, имело место неадекватное выделение антидиуретического гормона. И хотя это явление

слишком редкое, чтобы рекомендовать рутинный мониторинг диуреза у всех пациентов, следует обращать внимание на возможные нарушения сознания после приема раствора и при их появлении немедленно принять меры для коррекции гипонатриемии.

При использовании ФН самым частым первым признаком метаболических расстройств были парестезии ладоней и лица как следствие падения уровня кальция под влиянием перегрузки фосфатом. В большинстве случаев этот эффект предсказуем и зависит от способности почек выводить фосфаты. Производители препаратов ФН дают следующие рекомендации: 1) ограничивать суммарную суточную дозу препарата; 2) разделять дозу на два приема с промежутком 10-12 ч; 3) выпивать много воды (минимум 2 л). В недавнем обзоре еще раз подчеркнута важность достаточной гидратации при использовании как ФН, так и ПЭГ для подготовки кишечника [89]. По некоторым данным, в качестве жидкостей для поддержания адекватной гидратации предпочтительно использовать электролитные/углеводные растворы [87, 88].

Категорию высокого риска по развитию электролитных нарушений составляют пациенты пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями почек или сердечно-сосудистой патологией, а также лица, которые принимают препараты с диуретическим эффектом [97-99].

Что касается нефрокальциноза, то, по данным FDA, это осложнение чаще развивалось у женщин, принимавших диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов или нестероидные противовоспалительные препараты. Из опубликованного ряда случаев у большинства пациентов (у 17 из 26) была гипертензия, 16 принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина. Только у одного пациента была превышена доза ФН. Возможно, что у остальных имела место недостаточная гидратация, этот фактор отмечен как потенциальная причина почечной дисфункции.

Общая рекомендация такова: если преимущества от использования ФН все же превосходят риски, необходимо измерить уровни электролитов крови и обратить внимание на водный баланс до и после приема раствора [8, 9].

#### Заключение

Подготовка кишечника – редкая причина ятрогенных расстройств, но серьезные осложнения, описанные в литературе, вероятно, остаются недооцененными. Колоноскопия как скрининговая процедура применяется все чаще, поэтому при выборе препарата для очищения кишечника следует индивидуально оценивать соотношение польза/риск.

Список литературы находится в редакции.

Сокращенный перевод с англ.  
Дмитрия Молчанова

Belsey J., Epstein O., Heresbach D.  
Systematic review adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2008 – 29. – 15-28.

MOVI-PUB-052015-32



#### Прим. ред.

В мае 2006 г. (обновлено 26 августа 2013 г.) на официальном сайте FDA было опубликовано уведомление с предупреждением о риске развития острого поражения почек при применении препаратов фосфата натрия и даны следующие рекомендации. Препараты фосфата натрия НЕ СЛЕДУЕТ применять:

- у детей до 18 лет;
- в сочетании с другими слабительными, содержащими фосфат натрия.

Препараты фосфата натрия следует применять с осторожностью:

- у пациентов старше 55 лет;
- у пациентов в состоянии дегидратации, с активным колитом, заболеваниями почек, замедленным кишечным транзитом;
- у пациентов, которые принимают препараты, влияющие на почечную функцию (диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, возможно также нестероидные противовоспалительные препараты).

**Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укріошми»!**

**За передплатними індексами:**

Здоров'я® України™

«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»

**35272**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»

**37635**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»

**37639**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»

**37631**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»

**37633**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОІДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»

**37632**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»

**37634**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»

**37638**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»

**49561**

ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»

**89326**

НАШ САЙТ:

**www.health-ua.com**

У середньому  
понад 8000  
відвідувань  
на день