

**А.А. Шептулин**

**Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова**

**Diarrheal syndrome and possibilities of use of different forms of Imodium in its treatment**

**A.A. Sheptulin**

Основным признаком диареи (поноса) является повышение содержания воды в кале с 60—75% (в норме) до 85—95%. При этом, как правило, отмечается учащенное (более 2—3 раз в сутки) опорожнение кишечника, хотя жидкий или кашицеобразный стул с частотой 1—2 раза в сутки также следует рассматривать как разновидность диареи. Характерным признаком диареи обычно считается и полифекалия (масса кала более 250—300 г в сутки), однако во многих случаях (в частности, при функциональной диарее) суточная масса кала может оставаться нормальной.

В зависимости от ведущего патофизиологического механизма выделяют секреторную диарею, обусловленную усиленной секрецией воды и электролитов в просвет кишечника (при холере; гормонально активных опухолях, вырабатывающих повышенное количество таких желудочно-кишечных гормонов, как вазоактивный интестинальный пептид, гастрин; при появлении в просвете толстой кишки желчных кислот); гиперосмолярную (осмотическую) диарею, возникающую, в частности, при синдроме нарушенного всасывания, когда невсосавшиеся вещества (например, углеводы при дисахаридазной недостаточности или осмотические слабительные, такие как сульфат магния) повышают осмолярность кишечного содержимого и препятствуют всасыванию воды; гиперкинетическую диарею, связанную с повышенной перистальтической активностью кишечника (при синдроме раздраженного кишечника, тиреотоксикозе); экссудативную диарею, обусловленную выделением в просвет кишечника воспалительного экссудата (при дизентерии, туберкулезе кишечника, ишемическом колите, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона и др.). Дополнительным фактором, способствующим возникновению диареи, может служить чрезмерное потребление жидкости (например, пива) [1].

Перечень заболеваний, которые могут протекать с диареей как ведущим клиническим синдромом, до-статочно велик. С практической точки зрения целесообразно разделить диарею на острую и хроническую, что во многих случаях позволяет сузить круг диагностического поиска.

При острой диарее продолжительность заболевания не превышает 2—3 недель. Факторами, способствующими ее возникновению, могут служить алиментарные погрешности (избыточное употребление кофе, алкоголя, продуктов с высоким содержанием грубоволокнистой клетчатки), непереносимость ряда пищевых продуктов

(омаров, раков, земляники и др.), прием некоторых лекарственных препаратов (в первую очередь антибиотиков).

Наличие при острой диарее таких симптомов, как лихорадка, обезвоживание (эксикоз), стул с кровью, тенезмы, дает основание думать об инфекционном происхождении заболевания. При этом в роли этиологических факторов инфекционной диареи (помимо таких широко известных, как сальмонеллы, шигеллы, энтерококки, иерсинии и др.) могут выступать кампилобактер, клостридии (при антибиотико-ассоциированном колите), ротавирусы (у детей), простейшие (лямблии, дизентерийная амеба).

Частым вариантом острой инфекционной диареи является так называемая диарея путешественников, возникающая у лиц, выезжающих за пределы своей страны. Наиболее высокая частота «диареи путешественников» (30—50%) отмечается при поездках в страны Азии, Африки, Латинской Америки, Среднего Востока. Реже (10—20%) она встречается при поездках в страны Южной Европы и Карибского бассейна и очень редко (менее 8%) — при посещении стран Северной Европы, США, Канады.

Возбудителями «диареи путешественников» могут быть различные микроорганизмы, но чаще всего ими оказываются энтеротоксигенные штаммы кишечной палочки, попадающие в организм через пищу и напитки (особенно при употреблении сырых овощей и неочищенных фруктов, сырой воды, морских продуктов, мороженого, непастеризованного молока и молочных продуктов). Дополнительную неблагоприятную роль играют такие факторы, как смена характера питания, стрессы, климатические особенности.

Клинические симптомы заболевания появляются обычно через 2—3 дня после начала поездки. Частота стула, как правило, не превышает 3—5 раз в сутки, но у 20% больных она может достигать 6—15 раз в сутки. У половины пациентов отмечаются лихорадка и боли в животе, у 10% — кровь в кале. Заболевание продолжается в большинстве случаев 3—5 дней, протекает обычно сравнительно легко, однако доставляет больным массу неудобств.

На рис. 1 приводится алгоритм диагностического поиска при синдроме острой диареи, который принят в современных американских руководствах, предназначенных для практических врачей [3, 6].

При проведении дифференциальной диагностики в случаях хронической диареи учитывают данные анамнеза (в частности, наличие непереносимости молока и молочных продуктов, прием лекарственных препаратов, предшествующие операции на желудочно-кишечном тракте и др.), результаты исследования кала (общая масса кала в сутки, наличие лейкоцитов, нейтрального жира, положительной реакции на скрытую кровь, изменение концентрации электролитов в кале и его осмолярности), данные рентгенологического и эндоскопического исследования. Алгоритм диагностического поиска при синдроме хронической диареи приведен на рис. 2 [3, 6].

Среди заболеваний, протекающих с синдромом хронической диареи, важное место занимает функциональная диарея, являющаяся одним из трех основных вариантов синдрома раздраженного кишечника. Механизмы ее возникновения пока еще недостаточно изучены. Показано, что у таких больных отмечается усиление двигательной активности кишечника, что приводит к ускорению продвижения содержимого по кишечнику. Причины нарушений моторики могут быть обусловлены, в свою очередь, повышенной чувствительностью рецепторного аппарата стенки кишечника к растяжению, в результате чего позывы на дефекацию возникают у этих пациентов при меньшей степени растяжения кишечника, чем у здоровых. Существенную роль в возникновении функциональной диареи играют и нервно-психические факторы, в частности, психоэмоциональные стрессы.

Клиническая картина функциональной диареи имеет достаточно характерные признаки, что позволяет заподозрить указанное заболевание уже при расспросе больного. Функциональная диарея не сопровождается увеличением объема кишечного содержимого, и суточная масса кала в таких случаях обычно не превышает 200 г. Жидкий или кашицеобразный стул отмечается не чаще 2—4 раз в день, обычно в утренние часы, после завтрака, и, как правило, никогда не наблюдается в ночное время. Дефекация нередко носит императивный характер, но происходит небольшими порциями. Причем при первом опорожнении кишечника кал часто имеет плотную консистенцию, а при последующих актах дефекации он становится кашицеобразным или даже жидким. Каловые массы не содержат примеси гноя или крови. Важным дифференциально-диагностическим признаком служит отсутствие у больных с функциональной диареей так называемых «симптомов тревоги», к которым относятся лихорадка, примесь крови в кале, значительное похудание, анемия, лейкоцитоз и увеличение СОЭ. Обнаружение любого из данных симптомов делает диагноз функциональной диареи маловероятным и требует исключения серьезного органического заболевания.

Для пациентов с функциональной диареей характерно многообразие клинических проявлений и наличие большого числа так называемых «внекишечных» симптомов. Больные часто предъявляют жалобы на головные боли (по типу мигрени), боли в крестце, неудовлетворенность вдохом (желание сделать более глубокий вдох), невозможность спать на левом боку из-за возникающих неприятных ощущений в области сердца; проявляются симптомы неязвенной диспепсии (тяжесть в подложечной области, раннее насыщение, тошнота), вазоспастические реакции (зябкость пальцев рук), дизурические расстройства, нарушения сна и др.

Однако, поскольку клинические проявления функциональной диареи все же не отличаются специфичностью и могут сопутствовать различным органическим заболеваниям, их обнаружение требует проведения обязательного первичного обследования больных, включающего лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общие анализы кала, анализы кала на скрытую кровь и патогенные бактерии), ультразвуковое исследование, колоноскопию, дополняемую в необходимых случаях биопсией слизистой оболочки толстой кишки. Это позволяет исключить хронические воспалительные заболевания кишечника (в том числе варианты

так называемого «микроскопического колита» — лимфоцитарный колит и коллагеновый колит), ишемический колит, рак толстой кишки, амилоидоз, меланоз кишечника (злоупотребление слабительными препаратами) и другие заболевания. Собственный опыт показывает, что наличие функциональной диареи распознается практическими врачами далеко не всегда. Нередко таким больным ошибочно ставятся диагнозы хронического спастического колита, хронического панкреатита, дисбактериоза кишечника и назначается неадекватная терапия (ферментными препаратами, антибиотиками и т.д.).

Важное место в лечении больных с синдромом острой и хронической диареи всегда отводилось препаратам опиия (порошок и настойка), применение которых, однако, ограничивалось их центральными побочными эффектами. Давней мечтой врачей было создание препарата, который влиял бы на кишечник, подобно препаратам опиия, но не вызывал бы при этом нежелательных побочных эффектов. Таким препаратом, широко применяющимся в настоящее время при лечении диареи, является Имодиум (лоперамида гидрохлорид; компания «Янссен-Силаг», Швейцария).

### Фармакокинетика

Имодиум избирательно накапливается в гладкомышечных структурах и нервных сплетениях стенки кишечника, но, в отличие от морфина, не поступает в системный кровоток, несмотря на его всасывание в кишечнике. Это объясняется тем, что Имодиум попадает сначала по системе воротной вены в печень, где интенсивно метаболизируется и конъюгируется, после чего экскретируется с желчью. В результате быстрого и почти полного метаболизма при первом прохождении через печень в крови определяются очень низкие уровни препарата (1—10 нг/мл, или 0,3% от принятой дозы). Поэтому Имодиум, в отличие от других опиатов, не проникает через гематоэнцефалический барьер и не дает центральных побочных эффектов. Период полувыведения Имодиума колеблется от 9 до 14 ч и составляет в среднем 10,8 ч.

### Фармакодинамика

Механизмы антидиарейного действия Имодиума представлены в таблице.

Имодиум связывается с опиатными рецепторами стенки кишечника. В результате происходит ингибирование высвобождения ацетилхолина и простагландинов, что приводит к снижению пропульсивной моторики кишечника и замедлению транзита его содержимого. Благодаря указанному эффекту уменьшается потеря жидкости и электролитов через желудочно-кишечный тракт, а также, возможно, снижается потеря иммуноглобулинов, которые выделяются в просвет кишечника во время острой инфекционной диареи. За счет замедления пассажа по кишечнику повышается всасывание воды и электролитов, увеличивается продолжительность действия иммуноглобулинов, играющих защитную роль.

Было обнаружено, что при ускоренном транзите содержимого по кишечнику усиливается размножение патогенных бактерий, поэтому замедление кишечного

пассажа способствует уменьшению их пролиферации. Этот феномен был подтвержден, в частности, в клинических исследованиях, проведенных у больных с «диареей путешественников», вызванной патогенными штаммами кишечной палочки, кампилобактером, шигеллами.

Основной механизм антидиарейного действия Имодиума длительное время связывали с подавлением перистальтической активности кишечника. Более поздние исследования позволили прийти к выводу, что Имодиум вызывает и антисекреторный эффект, который реализуется как через опиатные, так и через не-опиатные рецепторы. Кроме того, Имодиум воздействует на кишечную секрецию за счет блокады кальциевых каналов, а также подавления эффектов кишечных пептидов и нейромедиаторов, усиливающих проницаемость плазматических мембран.

Другие механизмы антидиарейного действия Имодиума обусловлены его способностью повышать тонус анального сфинктера и уменьшать таким образом частоту и выраженность позывов к дефекации, снижать гиперсекрецию слизи в толстой кишке.

### Эффективность и безопасность применения Имодиума

При острой неинфекционной диарее, а также при диарее инфекционной природы легкого и среднетяжелого течения Имодиум является в настоящее время препаратом первой линии [4]. Результаты применения Имодиума у больных с шигеллезом не подтвердили первоначальное мнение об удлинении течения заболевания в результате замедленной элиминации возбудителей из кишечника.

Имодиум является препаратом выбора и при лечении «диареи путешественников» [5, 8]. По своей эффективности он значительно превосходит субсалицилат висмута и значительно улучшает самочувствие больных уже в первый день приема. Кроме того, оправдала себя комбинация Имодиума и антибактериальных препаратов. Так, наблюдения за больными с «диареей путешественников», проведенные в Мексике, показали, что изолированное применение Имодиума и триметоприм-сульфаметоксазола способствовало исчезновению диареи через 30 ч, тогда как комбинация обоих препаратов позволяла купировать диарею у многих больных уже через 1 ч. Применение Имодиума противопоказано лишь при тяжелых формах инвазивной инфекционной диареи, протекающей с высокой лихорадкой и кровью в кале.

При лечении острой диареи Имодиум назначается в дозе 4 мг (2 капсулы) на первый прием и далее по 2 мг после каждого акта дефекации (максимальная доза при приеме препарата под наблюдением врача — до 16 мг в сутки, при самостоятельном приеме — до 8 мг в сутки). При лечении детей в возрасте 2—5 лет Имодиум применяют (только под контролем врача!) в жидком виде и дозируют из расчета 1 мерный колпачок (5 мл) на 10 кг массы тела 2—3 раза в сутки. Если на фоне лечения острая диарея не прекращается в течение 48 ч, больной нуждается в проведении более детального обследования.

В настоящее время методом выбора при лечении больных с острой диареей является назначение лингвальной формы Имодиума. При приеме лингвальной формы Имодиума (в разовой дозе 1—2 таблетки на язык) всасывание препарата происходит уже в полости рта. К преимуществам лингвальной формы относятся быстрота растворения на языке (в течение 2—3 с), быстрое (в течение первого часа) достижение необходимой концентрации препарата в организме с последующим быстрым достижением эффекта, отсутствие необходимости запивания водой, возможность применения у больных с затрудненным глотанием и повышенным рвотным рефлексом. Опыт применения лингвальной формы показал, что у 66% больных с диареей положительный эффект отмечается уже в первые 15 мин [2].

При лечении больных с функциональной диареей назначается обычная лекарственная форма Имодиума [7]. При этом общая суточная доза препарата подбирается индивидуально и составляет у взрослых в среднем 2 капсулы, а у детей — 1 капсулу в сутки. В таких дозах препарат оказывается эффективным более чем у 70% больных.

Имодиум был впервые зарегистрирован в 1971 г. и получил статус безрецептурного препарата в США, Великобритании, Швейцарии, Нидерландах, Швеции, Франции, Германии и других странах. К побочным явлениям при его приеме относятся запоры (развиваются примерно у 1,4% больных), сухость во рту, усталость, головные боли, иногда аллергические реакции. Случаи развития непроходимости кишечника наблюдаются крайне редко и связаны в основном с неправильным приемом (передозировкой) препарата. Редко встречающийся на фоне применения Имодиума токсический мегаколон бывает обусловлен не столько действием самого препарата, сколько течением диареи, вызванной определенными микроорганизмами или приемом антибиотиков широкого спектра действия. Однако во избежание развития указанного осложнения препарат не следует назначать больным с псевдомембранозным колитом и распространенными формами хронических воспалительных заболеваний кишечника. Недавно проведенный анализ данных, касающихся безопасности применения Имодиума во всем мире, выявил 333 нежелательных эффекта (за 5 лет), ни один из которых не был серьезным. Это подтверждает высокую безопасность препарата, учитывая, что его принимают ежегодно около 90 млн человек.

Таким образом, опубликованные в настоящее время работы дают основание считать Имодиум препаратом выбора в лечении острой диареи и синдрома раздраженного кишечника, протекающего с картиной функциональной диареи. При острой диарее показано назначение лингвальной формы Имодиума, обеспечивающей быстроту достижения клинического эффекта, при функциональной диарее — его обычной формы. Применение Имодиума безопасно и сопровождается низкой частотой побочных эффектов, большинство из которых не являются серьезными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. — М.: Гэотар Медицина, 2000. — 135 с.

2. Минушкин О.Н. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2001. — № 3. — С. 74—76.
3. Essential atlas of gastroenterology and hepatology for primary care (ed. M. Feldman). — Philadelphia, 1997.
4. Hamer D.H., Gorbach Sh.L. // Sleisenger&Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 6th ed. — Philadelphia; London; Toronto, 1998. — V. 2. — P. 1594—1632.
5. Johnson P.C., Ericsson C.D., DuPont H.L. // JAMA. — 1986. — V. 255. — P. 757—760.
6. McQuaid K.R. // Current medical diagnosis & treatment (Ed. L.M. Tierney, S.J. McPhee, M.A. Papadakis). 38th ed. — Appleton&Lange, Stamford, 1999. — P. 546—552.
7. Olden K.W., Schuster M.M. // Sleisenger&Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 6th ed. — Philadelphia; London; Toronto, 1998. — V. 2. — P. 1537—1548.
8. Van Loon F.P., Bennish M.L., Butler C. // Gut. — 1989. — V. 30. — P. 492—495.

Статья опубликована в журнале **Медицинские новости**