

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-6-38-43

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ДИАРЕИ

С. Е. Миронов^{1*}, А. А. Горбунов¹, Н. В. Кудряшов^{1,2},
Д. А. Тихонов¹, В. П. Фисенко¹

Рассмотрены основные механизмы развития лекарственной диареи. Показано, что подобная диарея может быть связана с увеличением объема содержимого кишечника, нарушением всасывания и/или секреции воды и электролитов, изменениями перистальтики, а также с воспалением, стеатореей и нарушением микробиоты.

Ключевые слова: лекарственная диарея; побочные эффекты лекарственных препаратов; заболевания кишечника.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная диарея (ЛД) возникает в 7 % случаев применения лекарственных средств (ЛС), относящихся к разным группам [6, 15]. Известно, что ЛД вызывают некоторые нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), блокаторы ангиотензиновых рецепторов, некоторые ЛС, применяемые при сахарном диабете и гиперацидных состояниях, а также противоопухолевые препараты. Однако причины развития ЛД не всегда понятны, а потому в настоящее время весьма актуальны исследования, направленные на выяснение механизмов ее возникновения. Стоит также отметить, что диагностика ЛД часто осложняется ввиду одновременного приема нескольких ЛС (комбинированная терапия).

Принято считать, что диарея представляет собой острое или хроническое нарушение деятельности пищеварительной системы, которое характеризуется увеличением количества актов дефекации и/или возрастанием объема выделяемого кала. Выделяют острую, постоянную и хроническую формы диареи (продолжительность менее 14, 14 – 29 и более 30 дней, соответственно). Подобные формы характерны и для ЛД. К основным механизмам возникновения ЛД относят изменение осмотического давления кишечного содержимого, нарушение секреции, нарушение перистальтики, воспалительные процессы в кишечнике, стеаторею, нарушения микробиоты [12, 15].

Формы лекарственной диареи

Осмотическая диарея

Осмотическая диарея возникает на фоне преднамеренного или непреднамеренного применения препара-

тов, нарушающих всасывание электролитов и воды за счет увеличения осмотического давления в просвете кишечника, что приводит к увеличению объема его содержимого. Препараты магния широко используют в медицине. Применение сульфата, карбоната, оксида, гидроксида магния часто сопровождается слабительным эффектом [2, 9].

Лактулоза, применяемая для лечения хронических запоров и печеночной энцефалопатии, является дисахаридом — осмотически активным веществом, которое не расщепляется ферментами кишечника. Это приводит к увеличению осмотического давления содержимого кишечника и развитию слабительного эффекта [2, 9]. При условии некорректного дозирования или самолечения высок риск развития диареи.

Одним из принципов лекарственного лечения сахарного диабета 2 типа является уменьшение всасывания углеводов в кишечнике. Акарбоза является ингибитором α -амилазы и α -глюкозидазы и нарушает расщепление алиментарных поли- и дисахаридов до ди- и моносахаридов, соответственно. В клинических исследованиях, включающих 286 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, было проведено сравнение акарбозы с плацебо, стимулятором инкретиции эндогенного инсулина толбутамидом и одновременным применением акарбозы и толбутамида с целью выявления ЛД как побочного эффекта. Установлено, что диарея развивалась у 27, 35 и 6 % пациентов, принимавших акарбозу, комбинацию акарбоза/толбутамид и плацебо, соответственно. Назначение акарбозы в начале лечения в малых дозах позволяет уменьшить выраженность диареи. Кроме того, отмечается тенденция к снижению выраженности данного побочного эффекта спустя 4 – 6 недель приема препарата, что может свидетельствовать о развитии привыкания к этому эффекту [9].

Секреторная диарея

Секреторная диарея возникает при нарушении в кишечнике баланса между всасыванием и секрецией (с преобладанием последней). В данном случае ЛС, по-

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

² ФГБНУ НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8.

* e-mail: mironoff.s@mail.ru

вышая внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в энтероцитах, нарушают всасывание электролитов и воды, увеличивают долю водного компонента кишечного содержимого. В результате нарушается всасывание ионов Na^+ и увеличивается секреция ионов K^+ , Cl^- , HCO_3^- , что связано с нарушением работы транспортеров ионов или изменением концентраций веществ, участвующих в передаче сигнала внутри клетки. В частности, дисфункция Na^+/K^+ -АТФазы в эпителии толстой кишки подавляет реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+ и, следовательно, нарушает всасывание воды из просвета кишечника [9, 12].

Существует ряд препаратов различных фармакологических групп, увеличивающих секрецию электролитов в просвет кишечника. Теофиллин — бронхолитическое средство миотропного действия, является антагонистом рецепторов аденозина и неизбирательным ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ). Он повышает уровень циклических мононуклеотидов и активирует апикальные Cl^- каналы, увеличивая, тем самым, секрецию воды и электролитов в просвет кишечника [2, 9].

Ингибиторы ФДЭ-IV рофлумиласт, применяемый для лечения ХОБЛ, и апремиласт, используемый при псориазе, вызывают диарею у пациентов с частотой 5,9 и 15,7 %, соответственно. Увеличивая концентрацию цАМФ и уменьшая образование медиаторов воспаления, данные препараты также активируют секрецию электролитов в просвет кишечника [9].

Мизопростол, синтетический аналог простагландина E_2 , способствует образованию муцина и HCO_3^- в слизистой оболочке желудка, а также снижает секрецию хлористоводородной кислоты, в связи с чем применяется в качестве гастропротекторного средства в составе комплексной терапии язвенной болезни желудка. Мизопростол, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ, стимулирует кишечную секрецию Cl^- , что, в конечном счете, приводит к увеличению водного компонента содержимого кишечника и развитию диареи (в зависимости от дозы возникает у 10 – 40 % пациентов) [9, 11].

Производное простагландина E_1 лубипростон применяют для лечения хронических запоров, в том числе вызванных применением опиоидных анальгетиков. Лубипростон активирует апикальные хлорные каналы второго типа (ClC-2). Предполагают, что лубипростон обладает сродством к простагландиновым рецепторам EP_4 , сопряженным с Gs-белками, что способствует активации аденилатциклазы и открытию хлорных каналов, в результате чего повышается секреция Cl^- в просвет кишечника. Кроме того, связываясь с рецепторами простагландина F_4 , он активирует перенос к апикальной мембране специфического белка CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), участвующего в активном трансмембранном транспорте Cl^- , что приводит к накоплению жидкости в просвете толстой кишки и способствует ее опорожнению (явля-

ется причиной развития ЛД примерно у 10 % пациентов) [10].

Линаклотид — препарат пептидной структуры, одобренный в ряде стран для лечения хронического запора и синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора. Линаклотид является аналогом гуанилина и урогуанилина — эндогенных секретогогов, и имеет структурное сходство с бактериальными токсинами *E. coli*, вызывающими диарею путешественников. Стимулируя фермент гуанилатциклазу-C, он способствует образованию и накоплению в клетке цГМФ, что приводит к активации CFTR и увеличению секреции Cl^- в просвет кишечника. В плацебо-контролируемых исследованиях, включавших 1600 человек, диарея была выявлена у 20 % пациентов, из которых 5 % были вынуждены прекратить лечение из-за развития этого побочного эффекта [10].

Применяемый в ряде стран для лечения язвенного колита олсалазин, обладающий противовоспалительной активностью, стимулирует секрецию HCO_3^- и Na^+ в подвздошной кишке и вызывает ЛД у 12 – 25 % пациентов. Используемые с той же целью сульфасалазин и месалазин также способствуют развитию ЛД, что предположительно связано с их прямым влиянием на анионные переносчики [9].

Хенодесоксихолевая и урсодесоксихолевая кислоты — холелитолитические средства, способствующие растворению холестериновых камней в желчном пузыре и препятствующие их образованию [2]. Применение хенодесоксихолевой кислоты сопровождается развитием выраженной ЛД. Результаты современных исследований позволяют предположить, что это вызвано увеличением секреции K^+ и Cl^- , опосредованной повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Согласно данным метаанализа, у пациентов с желчекаменной болезнью ЛД на фоне применения урсодесоксихолевой кислоты выявляется с частотой 2 – 9 %. Механизм, по-видимому, опосредован образованием хенодесоксихолевой кислоты из урсодесоксихолевой в просвете кишечника, а также прямым раздражающим действием на слизистую оболочку кишечника на фоне желчекаменной болезни [9].

Гормон кальцитонин может провоцировать диарею при медуллярной карциноме щитовидной железы (отмечается у 1 – 3 % пациентов). Внутривенное введение кальцитонина в больших дозах активирует секрецию воды, Na^+ , K^+ и Cl^- в просвет тощей кишки, а также снижает абсорбцию HCO_3^- . Однако применение синтетического кальцитонина лосося для лечения остеопороза редко сопровождается развитием ЛД [9].

ЛС, препятствующие всасыванию Na^+ за счет ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы, представляют собой многочисленную группу препаратов, характеризующихся развитием ЛД. Дигоксин и ланатозид С — кардиотонические и антиаритмические ЛС из группы сердечных гликозидов, получаемых из растений рода *Digitalis*. Развитие ЛД связано с ингибированием кишечной Na^+/K^+ -АТФазы, а также с ваготоническим действием

сердечных гликозидов. Возможность возникновения данного побочного эффекта наиболее вероятна у пожилых пациентов [2, 9].

Применение антиаритмических препаратов из группы блокаторов Na^+ -каналов (пропафенона) приводит к нарушению всасывания Na^+ и эквивалентных количеств воды в кишечнике, в результате чего ЛД развивается примерно у 20 % пациентов [9].

Метформин, противодиабетическое средство из группы производных бигуанидов, применяется для лечения сахарного диабета 2 типа. Препарат оказывает влияние на энтероциты, снижает активность дисахаридазы, вызывая мальабсорбционную диарею примерно у 30 % пациентов. Чаще всего данный эффект выражен незначительно, однако 5 % пациентов вынуждены прекращать прием метформина из-за развития ЛД. Снижение всасывания глюкозы в кишечнике на фоне применения метформина приводит к повышению газообразования и способствует послабляющему действию [2, 9].

Диарея на фоне нарушения моторики кишечника

Усиление перистальтики кишечника сокращает время продвижения кишечного содержимого и увеличивает частоту его опорожнения. Уменьшение времени контакта химуса с кишечным эпителием приводит к изменению консистенции и состава каловых масс, что может вызывать реакцию воспаления [9]. ЛД на фоне формирования воспаления возникает вследствие нарушения функции плотных контактов эпителия кишечника, которое приводит к устранению защитного барьера и нарушению всасывания воды и электролитов из просвета кишечника. При этом также уменьшается всасывание липофильной фракции химуса, способствующее развитию стеатореи [9].

Частой причиной ЛД является применение ЛС, усиливающих перистальтику кишечника. Так, например, прокинетики ускоряют продвижение содержимого в кишечнике и способствуют развитию ЛД. Агонист серотониновых 5-HT_4 рецепторов ($5\text{-HT}_4\text{-P}$) цизаприд активирует высвобождение ацетилхолина (АЦХ) из нейронов мезентериального нервного сплетения, вследствие чего усиливается перистальтика, уменьшается время продвижения химуса и увеличивается риск развития ЛД. Пруклоприд — высокоизбирательный агонист $5\text{-HT}_4\text{-P}$ применяется в качестве слабительного средства, однако при этом примерно у 20 % пациентов наблюдаются нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): ЛД, боли и дискомфорт в животе, тошнота [9].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) — группа препаратов, препятствующих гидролизу АЦХ и таким образом усиливающих парасимпатические, соматические и центральные эффекты этого медиатора. Галантамин, донепезил, ривастигмин широко применяются для коррекции когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, а пиридостигмина бромид используют для лечения миастении [1]. Влияние иАХЭ

на ЖКТ связано с непрямой стимуляцией m_3 -холинорецепторов, сопряженных с Gq-белками, что приводит к активации фосфолипазы C и увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Увеличение тонуса и перистальтики гладкой мускулатуры кишечника на фоне применения иАХЭ приводит к развитию ЛД у 14 % пациентов. Исследования, в ходе которых сравнивали донепезил и плацебо у пациентов с болезнью Альцгеймера, позволили установить, что частота развития ЛД составляет 15 % в группе, принимавшей донепезил, и 10 % в группе, принимавшей плацебо. Неостигмин, применяемый для лечения острой псевдообструкции толстой кишки (синдром Огилви), а также при кишечной атонии на фоне парасимпатической денервации, может вызывать ЛД. Противоопухолевый препарат иринотекан вызывает ЛД у 20 % пациентов. Это связывают, в том числе и с антихолинэстеразной активностью этого ЛС [1, 2, 9].

Симпатолитические средства представляют собой группу антигипертензивных препаратов, редко используемых в настоящее время из-за большого количества побочных эффектов. Резерпин входит в состав некоторых комбинированных антигипертензивных средств, применение которых характеризуется развитием ЛД. Ингибируя везикулярный транспортер моноаминов 2 типа (VMAT-2), он препятствует транспорту дофамина и норадреналина в везикулу, тем самым истощая их запасы в варикозных утолщениях, что приводит к уменьшению симпатического влияния и будет характеризоваться преобладанием стимулирующего влияния *n. vagus* на органы ЖКТ [2].

Пептидный гормон мотилин является биологически активным веществом с мощным прокинети́ческим эффектом. Антибиотики группы макролидов (эритромицин и азитромицин) способны имитировать эффекты мотилина на ЖКТ и вызывать ЛД. Предполагают, что стимуляция мотилиновых рецепторов приводит к усилению высвобождения АЦХ из парасимпатических нервных окончаний, в результате чего усиливается перистальтика желудка и кишечника, уменьшающая время эвакуации его содержимого [4, 9].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) (ликсисенатид, далаглутид, лираглутид, семаглутид, эксенатид) применяются для лечения сахарного диабета 2 типа. Стимулируя рецепторы GLP-1, они активируют глюкозозависимую секрецию инсулина. Среди побочных эффектов данных препаратов выделяют ЛД, механизм развития которой до конца не изучен. Предполагают, что в его основе лежит усиление перистальтики кишечника и увеличение водного компонента его содержимого [9].

Воспалительная диарея

Воспалительная диарея на фоне применения лекарственных препаратов может иметь различные причины. Изменение состава микробиома кишечника влияет на активность *C. difficile*, *Kl. oxytoca*, *St. aureus*, *C. perfringens* и другие *C. difficile* — спорообразующий,

грамположительный анаэроб, существующий в вегетативной (кислотоустойчивой) и споровой (кислотоустойчивой) формах. *C. difficile* вызывает диарею за счет высвобождения энтеротоксина А и цитотоксина В, которые вызывают повреждение слизистой оболочки толстой кишки и увеличивают риск развития псевдомембранозного колита. Основной причиной данного осложнения является прием антибиотиков (линкозамидов, гликопептидов, пенициллинов, цефалоспоринов и др.). Диарея на фоне приема антибиотиков составляет около 25 % всех случаев ЛД. Этот побочный эффект может проявиться как через несколько дней после начала курса антибиотикотерапии, так и спустя несколько недель после её прекращения. Установлено, что при назначении детям таких бета-лактамов антибиотиков, как амоксициллин/клавулановая кислота, амоксициллин и феноксиметилпенициллин, развитие ЛД отмечалось в 19,8, в 8,1 и в 1,2 %, соответственно [20]. Можно предположить, что частота проявления ЛД пропорциональна широте спектра антибиотика.

Результаты ряда исследований показывают высокий риск развития ЛД, вызванной избыточным ростом *C. difficile* на фоне применения фторхинолонов [13, 16]. Применение антибактериальных препаратов приводит к нарушению компонентного состава микробиоты и образованию микробиологических ниш. Кроме того, установлена важная роль желчных кислот в процессе жизнедеятельности *C. difficile*. Сиаловые кислоты активизируют рост и деление *C. difficile*, однако, в норме кишечная микробиота метаболизирует их за счет деконъюгации и дегидроксилирования с образованием вторичных желчных кислот (муриколата, урсодезоксихолата, литохолата, дезоксихолата и др.). Нарушение микробиоты при антибиотикотерапии приводит к увеличению концентрации сиаловых кислот и способствует активации роста *C. difficile*. Основная роль в метаболизме сиаловых кислот принадлежит *C. scindens*. В экспериментах на мышах введение *C. scindens* снижало риск развития диареи, вызванной *C. difficile*. Перспектива использования данного способа коррекции избыточного роста *C. difficile* у людей представляет определенный интерес и требует дальнейших исследований [13, 16, 20].

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) являются наиболее часто назначаемой группой лекарственных препаратов, снижающих секрецию хлористоводородной кислоты. Применение ИПН часто характеризуется возникновением ЛД. Так, было проведено исследование на 255 пациентах, страдающих гиперацидными состояниями и получающих лекарственную терапию лансоприазолом, рабепразолом и омепразолом (75, 96, 84 человек, соответственно) [18]. Спустя 1 месяц развития ЛД было выявлено у 4, 1 и 6 % пациентов, а синдрома раздраженного кишечника (СРК) — у 8, 4,2 и 10,1 %, получавших лансоприазол, рабепразол и омепразол, соответственно. Развитие ЛД на фоне применения ИПН связывают с разными причинами. В частности, снижение кислотности желудочного сока благо-

приятствует активному росту микроорганизмов — *C. difficile*, бактерий рода *Salmonella* и рода *Campylobacter*, приводящих к развитию колита, СРК и диареи. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о развитии коллагенового колита на фоне применения ИПН, в частности, лансоприазола. В качестве предполагаемого механизма развития ЛД на фоне применения ИПН рассматривают ингибирование H^+/K^+ -АТФазы в энтероцитах, что влечет за собой нарушение кишечной секреции и развитие ЛД [18].

Кроме антибактериальных средств, активировать патологический (избыточный) рост *C. difficile* и увеличивать риск развития псевдомембранозного колита могут некоторые блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, фамотидин), применение антацидных средств увеличивает риск данного осложнения в 2 раза [9]. Причиной развития ЯБЖ часто является *H. pylori*, эрадикация которой имеет ряд схем, сочетающих применение антисекреторных препаратов (ИПН), антацидов, противомикробных средств (аминопенициллины, макролиды, тетрациклины), в связи с чем развитие ЛД может иметь сочетанные механизмы.

Применение НПВС приводит к развитию ЛД примерно у 6 % пациентов и имеет разные механизмы, при этом она наиболее характерна для представителей ранних поколений. НПВС активируют всасывание Na^+ и подавляют секрецию Cl^- , поэтому диарея имеет несекреторный механизм. Они ингибируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ) и снижают продукцию простаноидов. Предполагают, что применение НПВС приводит к увеличению проницаемости мембран для токсинов и других агрессивных факторов, что приводит к прямому повреждению слизистой оболочки. Результаты гистологических исследований свидетельствуют о выраженном апоптозе и увеличении интраэпителиального числа лимфоцитов. В исследовании, включающем 40 пациентов, принимавших диклофенак, у 27 были выявлены очаги поражения кишечника (эритема, эрозия и геморрагические очаги). Кроме того, о воспалительном процессе у данных пациентов свидетельствовал повышенный уровень кальпротектина в кале. В другом исследовании с участием 105 пациентов, у которых на основании гистологических и эндоскопических исследований был диагностирован колит, 74 % принимали НПВС до или во время развития заболевания [8, 9, 14, 17].

Препараты, снижающие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, широко используют для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. Олмесартана медоксомил является избирательным антагонистом ангиотензиновых рецепторов 1 типа (AT_1) ангиотензина II. Среди побочных эффектов можно выделить энтеропатию, которая проявляется диареей, тошнотой, болями в животе и потерей массы тела. Данные симптомы сохраняются при соблюдении безглютеновой диеты и прекращаются после отмены препарата. Биопсия тканей двенадцатиперстной кишки выявила увеличение количе-

ства CD8 (cluster of differentiation 8) и FoxP3 (forkhead box p3) клеток, увеличение экспрессии интерлейкина 15 (ИЛ-15) и изменение ZO-1 (zonula occludens-1) белков в плотных контактах. Также возможным механизмом может быть клеточно-опосредованный иммунный ответ: олмесартан, блокируя AT_1 -рецепторы, повышает уровень ангиотензина II, который способствует экспрессии трансформирующего фактора роста-бета — TGF- β (transforming growth factor beta) и повреждению слизистой оболочки, приводящего к диарее. Развитие ЛД, сопровождающееся потерей массы тела, не характерно для других антагонистов AT_1 -рецепторов.

Целиакия — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся энтеропатией и проявляющееся воспалением слизистой оболочки тонкого кишечника, мальабсорбцией и диареей на фоне приема глютена (белка, содержащегося в злаках), встречается у пациентов с генетической предрасположенностью. Наличие у человека генов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 свидетельствует о риске развития целиакии и, возможно, играет определенную роль в развитии ЛД на фоне приема олмесартана [9, 11, 19].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) нарушают образование ангиотензина II, а, соответственно, препятствуют его влиянию на тонус сосудов и секрецию альдостерона. Применение ингибиторов АПФ не связано с частым развитием диареи (менее 1%), однако тканевое накопление брадикинина (вследствие ингибирования АПФ), может привести к вазодилатации, воспалению, изменению проницаемости сосудов и развитию ангионевротического отека кишечной стенки. Данная нежелательная реакция была диагностирована у пациентов, принимающих лизиноприл и эналаприл [2, 5, 19].

Развитию ЛД способствуют также и некоторые противоопухолевые ЛС. Цитостатический препарат иринотекан, помимо антихолинэстеразной активности, оказывает прямое повреждающее действие на эпителий кишечника. Риск развития ЛД возрастает при совместном применении 5-фторурацила и лейковорина. Результаты экспериментов на мышах, которым вводили иринотекан, выявили истончение кишечной стенки с эпителиальной вакуолизацией, гиперемии и апоптоз в подвздошной кишке. Эти исследования способствовали открытию бактериальной β -глюкоронидазы, которая деконъюгирует метаболит иринотекана (SN38 глюкуронид), активируя его прямое влияние на эпителий кишечника. Пероральное применение антибиотика аминогликозида неомицина, снижающего активность β -глюкуронидазы в просвете кишечника, приводит к уменьшению иринотекан-опосредованной ЛД у пациентов с раком прямой кишки. Алкилирующий препарат оксалиплатин, применяемый для лечения некоторых злокачественных новообразований кишечника, в ряде случаев вызывает ЛД. В сочетании с 5-фторурацилом и иринотеканом риск развития ЛД увеличивается [7, 9].

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor) — эрлотиниб, лапатиниб, гефтиниб, а также ингибиторы других тирозинкиназ (иматиниб, дазатиниб, nilотиниб, сунитиниб, сорафениб), обладающие противоопухолевой активностью, способны вызывать ЛД. Механизм развития ЛД не вполне ясен, но, возможно, связан с нарушением транспорта воды, а также с прямым влиянием на толстый кишечник. Панитумумаб, препарат, применяемый для лечения колоректального рака, является моноклональным антителом IgG₂, связывается с EGFR, ингибирует рост клеток — характеризуется развитием ЛД у пациентов в 13% случаев. Ингибитор протеасомы бортезомид, применяемый для лечения множественной миеломы, способен развивать ЛД в 51% случаев [6].

Жирная диарея

Жирная диарея возникает в условиях стеатореи и снижения массы тела, связанных с мальабсорбцией и нарушением пищеварения. Причиной развития стеатореи часто является высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). При исследовании с участием 33 пациентов с ВИЧ около 90% жаловались на диарею на фоне лечения. Однако частота развития диареи у пациентов, как получающих, так и не получающих ВААРТ имела схожие значения. Из нуклеозидных ингибиторов ДНК-полимеразы, препарат диданозин вызывает диарею у 17–28% пациентов. Абакавир может вызывать диарею, особенно в связи с реакцией гиперчувствительности, с частотой 3–5%. Диарея возникает в первые 4 недели после начала лечения и обычно прекращается в течение 1–2 дней после отмены препарата [9].

Ингибиторы протеаз ВИЧ-1 и -2 с высокой вероятностью вызывают развитие ЛД. Применение ритонавира вызывает ЛД более чем у половины пациентов. ЛД наиболее выражена в начале лечения. Комбинированная терапия, например, лопинавир/ритонавир увеличивает риск развития ЛД. Исследования *in vitro* показали способность ингибиторов протеазы ингибировать липазу, что приводит к нарушению расщепления жиров в кишечнике и развитию стеатореи [9].

Ингибитор желудочно-кишечной липазы орлистат, применяемый при алиментарном ожирении, способствует развитию ЛД в случае потребления большого количества жиров (у 60–80% пациентов отмечалось развитие стеатореи) [9].

Длительное пероральное применение антибактериальных средств, таких как неомицин, полимиксин и бацитрацин, способствуют развитию мальабсорбционной диареи. Это связывают с повреждающим действием ЛС на слизистую оболочку тонкого кишечника, что снижает ферментативную активность энтероцитов. Кроме того, они могут связывать желчные кислоты в просвете кишечника и уменьшать всасывание жиров [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ЛД является достаточно частым нежелательным побочным действием ЛС. Можно предположить, что представленные данные о частоте выявления ЛД на фоне применения тех или иных лекарственных препаратов могут быть в действительности скорректированы в сторону увеличения. Это связано с тем, что пациенты неохотно информируют врача о такого рода нарушениях. Кроме того, на фоне хронических запоров послабляющее действие препаратов может быть расценено как нормализация стула. Диагностика ЛД является сложной задачей, так как в большинстве случаев требует прекращения приема препарата. Иногда это крайне нежелательно из-за возрастания угрозы жизни пациента, либо затрудняется одновременным приемом нескольких препаратов.

Коррекция ЛД является важной задачей. Отмена ЛС приводит к улучшению состояния и прекращению ЛД. Однако прием некоторых ЛС часто отменить невозможно, а по возобновлении их приема возможен рецидив ЛД. С целью профилактики ЛД возможно применение следующих мер: коррекция дозы и изменение кратности приема препарата, замена лекарственной формы, применение лекарственных форм пролонгированного действия, замена ЛС. Кроме того, результативным может быть изменение рациона и соблюдение диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Ю. Лемина, В. В. Чурюканов, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **82**(5), 40 – 44 (2019); doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-5-40-44.
2. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2017), сс. 368 – 396.
3. В. P. Abraham, J. H. Sellin, *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **26**(5), 633 – 648 (2012); doi: 10.1016/j.bpg.2012.11.007.
4. J. Broad, G. J. Sanger, *Br. J. Pharmacol.*, **168**(8), 1859 – 1867 (2013); doi:10.1111/bph.12077.
5. M. P. Chase, G. S. Fiarman, F. J. Scholz, et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, **31**(3), 254 – 257 (2000); doi: 10.1097/00004836-200010000-00017.
6. P. Deepak, E. D. Ehrenpreis, *Diarrhea, Dis. Mon.*, **57**(9), 490 – 551 (2011); doi: 10.1016/j.disamonth.2011.05.005.
7. J. Escalante, R. McQuade, V. Stojanovska, et al., *Maturitas*, **105**, 23 – 29 (2017); doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.021.
8. D. C. R. Fernandes, A. Norman, *Stomach*, **47**(5), 301 – 308 (2019); doi: 10.1016/i.mpm.2019.02.010.
9. B. G. Feagan, P. J. Kahrilas, R. Jalan, J. W. D McDonald (eds.), *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*, John Wiley & Sons (2019), pp. 208 – 224; doi: 10.1002/9781119211419.
10. *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, L. L. Brunton, R. Hilar-Dandan, B. C. Knollemann (eds.), McGraw-Hill, (2018).
11. I. Grattagliano, E. Ubaldi, P. Portincasa, *J. Dig. Dis.*, **19**(3), 127 – 135 (2018); doi: 10.1111/1751-2980.12585.
12. M. J. Kalemán, M. K. Pugsley (eds.), *Advanced Issue Resolution in Safety Pharmacology.*, 77 – 101 (2019); doi: 10.1016/B978-0-12-812206-8.00005-4.
13. M. J. Nasiri, M. Goudarzi, B. Hajikhani, et al., *Anaerobe*, **50**, 32 – 37, (2018); doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.011.
14. A. Norman, C. J. Hawkey, *Stomach*, **39**(3), 163 – 168 (2011); doi: 10.1016/i.mpm.2010.12.002.
15. N. A. Philip, N. Ahmed, C. S. Pitchumoni, *J. Clin. Gastroenterol.*, **51**(2), 111 – 117 (2017); doi: 10.1097/MCG.0000000000000752.
16. M. A. Silverman, L. Konnikova, J. S. Gerber, *Gastroenterol. Clin. Nor. Am.*, **46**(1), 61 – 76 (2017); doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.010.
17. C. I. Sharratt, A. Norman, C. J. Hawkey, *Stomach*, **43**(4), 223 – 226 (2015); doi: 10.1016/i.mpm.2015.01.003.
18. S. Shimura, N. Hamamoto, N. Yoshino, et al., *Cur. Ther. Res. Clin. Exp.*, **73**(3), 112 – 120 (2012); doi: 10.1016/j.curtheres.2012.03.002.
19. M. Teixeira, S. Macedo, A. Martins, et al., *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, **6**(4), 001093 (2019); doi: 10.12890/2019_001093.
20. C. M. Theriot, A. A. Bowman, V. B. Young, *mSphere*, **1**(1), 1 – 16 (2016); doi: 10.1128/mSphere.00045-15.

Поступила 06.06.20

MECHANISMS OF DRUG-INDUCED DIARRHEA

S. E. Mironov¹, A. A. Gorbunov¹, N. V. Kudryashov^{1, 2}, D. A. Tikhonov¹, V. P. Fisenko¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia

² V. V. Zakusov State Research Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

* mironoff.s@mail.ru

In the present article the main mechanisms of drug-induced diarrhea are described. It is postulated that this adverse reaction may be connected to increased volume of intestinal content, disturbance of absorption and/or secretion of water and electrolytes, changes of motility, inflammation, steatorrhea and microbiota disbalance.

Keywords: drug-induced diarrhea; adverse effects of drugs; intestinal disease.