

# МАЛООБЪЕМНЫЙ РАСТВОР ПРЕПАРАТА ПЭГ С АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К КОЛОНОСКОПИИ ПО ОДНОЭТАПНОЙ УТРЕННЕЙ ИЛИ СТАНДАРТНОЙ ДВУХЭТАПНОЙ (СПЛИТ) СХЕМАМ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСТОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ГРУППАХ

Веселов В.В.<sup>1</sup>, Сидоров А.В.<sup>2</sup>, Василюк В.Б.<sup>3</sup>, Гордиенко А.В.<sup>4</sup>,  
Меньшикова И.Л.<sup>5</sup>, Симаненков В.И.<sup>6</sup>, Щербаков П.Л.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, кафедра фармакологии, г. Ярославль

<sup>3</sup> ЗАО «Поликлинический Комплекс», г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ,  
г. Санкт-Петербург

<sup>5</sup> НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, Казахстан

<sup>6</sup> ГБУЗ Городская больница № 26, г. Санкт-Петербург

<sup>7</sup> ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической  
медицины ФМБА России, г. Москва

**АКТУАЛЬНОСТЬ.** Согласно рекомендациям, процедуру колоноскопии оптимально начинать в интервале от 2 до 4 часов с момента окончания приема слабительного средства. Одноэтапный прием всей дозы малообъемного раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ) утром перед колоноскопией может быть более предпочтителен для пациентов по сравнению с двухэтапной схемой подготовки, предполагающей наличие ночного перерыва между вечерним и утренним приемом разделенной дозы препарата.

**ЦЕЛЬ.** Сравнить эффективность, безопасность и переносимость одноэтапной утренней и двухэтапной (сплит) схем приема раствора ПЭГ с аскорбиновой кислотой (ПЭГ + Аск) 2 л для подготовки к колоноскопии.

**МЕТОДЫ.** Выполнено многоцентровое, проспективное, простое слепое (для эндоскописта), рандомизированное исследование не меньшей эффективности одноэтапной утренней схемы приема раствора препарата ПЭГ + Аск 2 л (МОВИПРЕП®) по сравнению с двухэтапной, разделенной на вечернюю и утреннюю дозы, схемой приема того же препарата с целью подготовки к колоноскопии. Первичной конечной точкой была успешная очистка толстой кишки; при этом «успехом» считались категории А и В чистоты согласно шкале Хэрфилд (Harefield). Клинически значимый предел не меньшей эффективности был выбран –15% с односторонним 5%-м уровнем значимости. Вторичными конечными точками были общая удовлетворенность/переносимость процедуры подготовки к колоноскопии участниками исследования, комплаенс пациентов и безопасность исследуемого препарата.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Всего в исследовании участвовали 140 пациентов из 6 центров, рандомизированных по 70 человек в две группы. При анализе популяции в соответствии с назначенным вмешательством (ИТТ) успешная очистка толстой кишки достигалась у 94,3% пациентов, принимавших исследуемый препарат по утренней схеме, и у 91,4% пациентов, использовавших сплит схему. Нижняя граница одностороннего 95% ДИ для разницы эффектов составила –9,7% при выбранном пределе –15% ( $p < 0,001$  для не меньшей эффективности). При этом у 71,4% пациентов обеих групп достигалась наивысшая категория А чистоты кишки по шкале Хэрфилд. Первое опорожнение кишечника после приема первого литра исследуемого препарата у пациентов в группе утренней схемы приема наступало быстрее, чем в группе сплит схемы: медиана времени составила, соответственно, 1,08 и 1,58 ч. ( $p < 0,001$ ). Почти все пациенты в группе утренней схемы (69/70) и в группе сплит схемы (67/70) приняли исследуемый препарат, как планировалось. В целом, прием ПЭГ + Аск 2 л хорошо переносился пациентами обеих групп. Нежелательные явления возникали у 58,6 и 61,4% пациентов при использовании утренней и сплит схем приема исследуемого препарата, соответственно. Наиболее часто регистрируемыми явлениями были типичные желудочно-кишечные расстройства (53,5% пациентов) и изменения в лабораторных тестах (12,1% пациентов). Серьезных нежелательных явлений не отмечалось.

**ВЫВОД.** Одноэтапная утренняя схема приема раствора препарата ПЭГ + Аск 2 л не уступает двухэтапной (сплит) схеме приема данного препарата в эффективности, является безопасной и удобной для пациентов при подготовке к колоноскопии.

**[Ключевые слова: подготовка к колоноскопии, малообъемный раствор ПЭГ,  
раствор аскорбиновой кислоты, сплит-доза]**

# LOW-VOLUME PEG PLUS ASCORBIC ACID AS BOWEL PREPARATION FOR COLONOSCOPY USING MORNING-ONLY DOSING REGIMEN COMPARED TO STANDARD SPLIT-DOSING: MULTICENTER SINGLE-BLIND RANDOMIZED PARALLEL-GROUP CONTROLLED STUDY

Veselov V.V.<sup>1</sup>, Sidorov A.V.<sup>2</sup>, Vasilyuk V.B.<sup>3</sup>, Gordienko A.V.<sup>4</sup>, Menshikova I.L.<sup>5</sup>, Simanenkov V.I.<sup>6</sup>, Shcherbakov P.L.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> State Scientific Center of Coloproctology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Pharmacology, Yaroslavl, Russia

<sup>3</sup> ZAO Outpatient hospital Complex, St. Petersburg

<sup>4</sup> FGBOU VPO «Military Medical Academy named for CM. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>5</sup> Research Institute of Cardiology and Internal Medicine of the Ministry of Health of the RK, Almaty, Kazakhstan

<sup>6</sup> City Clinical Hospital № 26, St. Petersburg

<sup>7</sup> FGBU Federal Scientific and Clinical Centre of Physical and Chemical Medicine FMBA of Russia, Moscow

**BACKGROUND.** According to guidelines the optimal delay between the last dose of purgative and colonoscopy is no longer than 2-4 hours. Morning-only dosing of polyethyleneglycol solution (PEG) prior to colonoscopy versus standard split-dosing with nocturnal pause may be more acceptable for patient.

**AIM.** To compare the efficacy, safety and tolerability of morning-only dosing regimen of 2 liter PEG plus ascorbic acid solution (PEG + Asc) 2 L to split-dose PEG + Asc 2 L for bowel preparation prior to colonoscopy.

**METHODS.** This was a multicenter prospective endoscopist-blinded randomized non-inferiority study comparing morning-only to split dosing with nocturnal pause regimen of PEG + Asc 2 L (MOVIPREP®) for the bowel preparation prior to colonoscopy. The primary endpoint was successful colon cleansing where «Success» represented grades of bowel cleansing A and B according to Harefield Cleansing Scale® (HCS®). Clinically relevant non-inferiority margin was set at -15% with one-sided significance level of 5%. Secondary endpoints were general satisfaction/acceptability of patients with the preparation for colonoscopy, as well as patient compliance and safety of the study drug.

**RESULTS.** Overall 140 patients from 6 centers were enrolled in the study and randomized into two groups of 70 each. ITT analysis showed successful colon cleansing in 94.3% in the morning-only group versus 91.4% in the split-dose group. An estimated treatment difference was 2.9%, 95% lower confidence limit for the difference -9.7% with the prespecified non-inferiority margin -15% (p for non-inferiority <0.001). Furthermore 71.4% of patients had the highest grade A colon cleansing according to HCS® in each group. In patients in the morning-only intake group, the time to first bowel motion following the first liter of PEG + Asc 2 L was shorter, with a median time of 1.08 hours, compared with 1.58 hours in the split-dose group (p<0.001). Nearly all of the patients treated in the morning-only dosing group (69/70) and in the split-dose group (67/70) received the study medication as planned. In general, the study drug was well tolerated in patients of both groups. At least one treatment-emergent adverse event was reported by 58.6% of patients in the morning-only dosing group and by 61.4% of patients in the split dosing group. The most frequently reported adverse events were typical gastrointestinal disorders (53.5% of patients) and changes in laboratory tests (12.1% of patients). No serious adverse events were reported in this study.

**CONCLUSION.** Morning-only dosing regimen of PEG + Asc 2 L is non-inferior to split-dosing regimen in terms of colon cleansing and is safe and convenient for use as a bowel preparation prior to colonoscopy.

**[Key words: colonoscopy preparation, low volume PEG, ascorbic acid solution, split-dosing]**

**Адрес для переписки: Веселов Виктор Владимирович, ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адия, д. 2, Москва, 123423, e-mail: info@gnck.ru**

## ВВЕДЕНИЕ

Качественная подготовка кишечника является решающим фактором, определяющим диагностическую эффективность колоноскопии, длительность процедуры, ее безопасность и успех лечебных манипуляций. Как известно, ряд других важных составляющих успеха колоноскопии не поддается или почти не поддается модификации [1]. Эталонным средством для очистки кишки является раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ). Стандартный 4-литровый раствор ПЭГ высокоэффективен при применении в соответствии с инструкцией [2]. Однако за рамками клинических исследований эффективность высокообъемных растворов ПЭГ может быть снижена из-за недостаточной приверженности пациента режиму приема препарата. Основными факторами низкого комплаенса пациентов при подготовке к колоноскопии с помощью традиционных препаратов ПЭГ

являются большой объем раствора и его неприятный вкус [3,4]. С учетом данных обстоятельств, а также наилучших результатов, достигаемых в случае приема части раствора слабительного в день процедуры, в качестве альтернативы вечерним схемам была разработана двухэтапная подготовка с разделением дозы препарата на вечернюю и утреннюю – так называемый, режим сплит-дозы. Другим подходом явилось создание малообъемных растворов ПЭГ с возможностью приема всей дозы препарата непосредственно в день проведения колоноскопии. Одноэтапный утренний прием слабительного средства в сравнении с режимом сплит-дозы имеет явные преимущества, заключающиеся в экономии времени и отсутствии вмешательства в повседневную, в т. ч. профессиональную, активность в день накануне колоноскопии, а также лучшим качестве сна. Кроме того, потенциальные негативные моменты, связанные с приемом препарата, при использо-

вании одноэтапной утренней схемы воспринимаются пациентом как «проблемы одного дня», тогда как в случае сплит-дозы они растягиваются на двое суток. С точки зрения специалиста, утренняя схема дает возможность осуществлять подготовку кишечника непосредственно в стационаре за относительно короткий срок, а также выровнять нагрузку диагностического отделения в течение суток за счет увеличения доли дневных колоноскопий.

Проблема традиционных средств для лаважа кишечника заключается в том, что прием всей дозы препарата утром перед колоноскопией либо противопоказан, в силу риска нежелательных явлений в случае гиперосмотических слабительных, либо затруднителен из-за плохой переносимости большого объема раствора в случае препаратов ПЭГ [4]. В этом отношении малообъемные препараты ПЭГ представляют большие перспективы.

В 2006 г. в Европе, а затем в США, был зарегистрирован новый препарат для очистки кишечника на основе макрогола 3350, сульфата натрия, аскорбиновой кислоты, аскорбата натрия, хлорида натрия, хлорида калия (МОВИПРЕП®, «Норджин БВ», Великобритания). Добавление аскорбиновой кислоты к ПЭГ и сульфату натрия снижает эффективный объем раствора для лаважа кишечника с традиционных 4 л до 2 л с приемом дополнительного 1 л любой прозрачной жидкости (вода, чай, сок без мякоти, прозрачный бульон). Очистительный эффект аскорбиновой кислоты, как полагают, обусловлен насыщенностью ее абсорбции в кишечнике и осмотически активными свойствами, проявляющимися в высоких дозах [5]. Избыток аскорбиновой кислоты, не всосавшийся в тонкой кишке, усиливает осмотический эффект ПЭГ и сульфата натрия. Электролиты в составе препарата и дополнительный 1 л прозрачной жидкости препятствуют водно-электролитным нарушениям. Помимо осмотического действия аскорбиновая кислота способствует также улучшению вкуса наряду с лимонным ароматизатором, синтезированным на основе мальтодекстрина из ингредиентов, идентичных натуральным.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования заключалась в сравнении эффективности, безопасности и переносимости одноэтапной утренней и двухэтапной с ночным перерывом (сплит) схем приема раствора ПЭГ+Аск 2 л для подготовки к колоноскопии.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено многоцентровое, простое слепое (для эндоскописта), рандомизированное исследование не меньшей эффективности в двух параллельных группах пациентов, использующих в качестве средства для подготовки кишечника к колоноскопии препарат ПЭГ+Аск 2 л двумя различными способами:

- в режиме одноэтапного приема всей дозы утром в день назначенной процедуры колоноскопии (одноэтапная утренняя схема приема, экспериментальная группа) или
- в режиме двухэтапного с ночным перерывом разделенного приема  $\frac{1}{2}$  дозы вечером накануне и  $\frac{1}{2}$  дозы утром в день назначенной процедуры колоноскопии (стандартная двухэтапная схема приема (сплит-доза), контрольная группа).

Исследование было одобрено Советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ и Независимыми местными комитетами по этике. Исследование проводилось в 6 центрах, пять из которых расположены на территории Российской Федерации и один – в Республике Казахстан: ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург; ГБУЗ Городская больница № 26 г. Санкт-Петербурга; ЗАО «Поликлинический Комплекс», г. Санкт-Петербург; ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России, г. Москва; ГБУЗ «Центральный НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы»; НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы.

Исследование выполнялось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Руководящие принципы для биомедицинских исследований с участием человека» (2008 г.), Руководством по надлежащей клинической практике (ICH GCP), Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» и всеми существующими нормативными документами, определяющими клинические исследования в Российской Федерации и Республике Казахстан.

### Субъекты исследования

В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте 18-85 лет включительно, которым назначена колоноскопия в амбулаторных или стационарных условиях. Перед началом исследования все участники подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: кишечная непроходимость, гастропарез, нарушенный рвотный рефлекс, склонность к аспирации, тяжелые воспалительные заболевания кишечника, токсический мегаколон, перфорация или риск перфорации органов желудочно-кишечного тракта, тяжелое кишечное кровотечение, острая воспалительная патология анального канала и перианальной области, тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов, психические заболевания в стадии обострения, гиперчувствительность к полиэтиленгликолю и/или любому компоненту в составе исследуемого препарата, фенилкетонурия, диагностированная недостаточность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, нарушение сознания, дегидратация, тяжелые воспалительные заболевания, острая боль в животе неясной этиологии, беременность и период лактации, участие в любом другом клиническом исследовании в течение 30 дней до начала участия в настоящем исследовании, а также любое состояние или обстоятельство, которое, по мнению исследователя, поставит под угрозу безопасность пациента или качество данных, полученных при исследовании.

#### *Рандомизация и заслепление*

Удовлетворявшие критериям отбора участники исследования были рандомизированы в одну из двух параллельных групп в соотношении 1:1 методом фиксированной блочной рандомизации централизованно с помощью интерактивной системы IWR. Проводивший процедуру колоноскопии специалист не был знаком с планом рандомизации и не был осведомлен о режиме приема исследуемого препарата. Участники исследования получали препарат от врача-исследователя (гастроэнтеролога, онколога и пр.) вместе с детальными инструкциями по приготовлению и режиму приема раствора препарата, общими правилами подготовки к колоноскопии относительно диеты, гидратации и т. д.

#### *Исследуемый препарат, схемы приема и дополнительные условия.*

Исследуемый препарат является осмотическим слабительным на основе макрогола 3350, сульфата натрия и аскорбиновой кислоты (МОВИПРЕП®, «Норджин БВ», Великобритания) для очищения кишечника при подготовке к эндоскопическому и другим исследованиям кишечника, а также оперативным вмешательствам, требующим опорожнения кишечника.

Пациентам, рандомизированным в группу с экспериментальной подготовкой кишечника только утром, рекомендовалось начать прием первого литра раствора исследуемого препарата в 6:00 утра в день проведения колоноскопии (с возможностью сдвига времени начала приема до 8:00),

а второго литра – через 2 ч от начала подготовки. Пациентам, рандомизированным в группу стандартной двухэтапной схемы, рекомендовалось начать прием первого литра раствора исследуемого препарата в 18:00 вечера накануне дня проведения колоноскопии, а второго литра – в 6:00 утра в день проведения колоноскопии (с возможностью сдвига времени начала приема до 8:00). Пациентам обеих групп рекомендовалось принимать каждый литр раствора препарата дробно в течение 1 часа по 200-250 мл каждые 10-15 мин. С каждым литром раствора препарата рекомендовалось дополнительно употребить минимум 0,5 л любой прозрачной жидкости (фруктовые соки без мякоти, чай без молока, прозрачный бульон). Процедуру колоноскопии проводили между 9:00 и 14:00 ч и во всех случаях начинали не ранее, чем через 2 ч после завершения приема раствора препарата и спустя 1 ч после употребления последнего стакана дополнительной жидкости. В день, предшествующий колоноскопии, участникам исследования были даны рекомендации по питанию с низким содержанием клетчатки с обычным завтраком и обедом в рамках разрешенных продуктов и легким ужином без твердой пищи. Прием твердой пищи запрещался после начала приема исследуемого препарата. При наличии хронических заболеваний, не являвшихся критериями исключения, пациентам разрешался прием лекарственных средств, за исключением препаратов железа, активированного угля и слабительных (кроме пациентов с хроническим запором). Исследователь в индивидуальном порядке принимал решение о назначении седативных препаратов. Разрешалось применение следующих средств: хлоразепам 20-50 мг в/в за 15-30 минут до колоноскопии и в/м – за 30-60 минут до колоноскопии; диазепам 10 мг в/м за 30-60 минут, феназепам 1 мг в/м за 20-30 мин.

#### *Конечные точки*

Первичной конечной точкой являлся клинический критерий «успех» или «неудача», определяемые категориями A-D очищения толстой кишки. «Успех» соответствовал категориям A и B, «неудача» – категориям C и D. Категории очищения определялись независимым («заслепленным») колоноскопистом на основании оценки степени чистоты каждого из пяти отделов толстой кишки в баллах (от 0 до 4) согласно оценочной шкале Хэрфилда (Harefield Cleansing Scale®, HCS®) при выполнении колоноскопии (Рис. 1).

В качестве вторичных конечных точек оценивалась общая удовлетворенность/переносимость участниками исследования процедуры подготовки к колоноскопии, комплаенс и безопасность исследуемого препарата. Оценка общей удовлетворенно-



сти/переносимости процедуры подготовки производилась на основании анализа данных стандартизированного опросника, заполняемого участниками перед колоноскопией. Пациентам предлагалось оценить органолептические свойства, легкость приема препарата и его приемлемость в целом. Опросник включал 3-5 уровней ответов с использованием шкалы вербальных оценок (ШВО) и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) в диапазоне значений от «0» до «100». Комплаенс оценивался по объему принятого раствора препарата, указанному в опроснике. Пациентов, принявших по крайней мере 80% необходимого объема раствора исследуемого препарата, считали комплаентными протоколу. Безопасность исследуемого препарата оценивалась путем регистрации нежелательных явлений, анализа биохимических показателей крови, данных объективного осмотра врача, определения основных показателей жизнедеятельности. Пробы крови для проведения биохимического анализа забирались до и после процедуры подготовки, т. е., соответственно, на визите скрининга и проведения колоноскопии. Переносимость препарата оценивалась с помощью опросника для сбора информации о четырех предварительно определенных симптомах (тошноты, рвоты, дискомфорта в животе, боли в животе) и общей оценки переносимости. При колоноскопии регистрировалось число локальных и диффузных патологических изменений без гистологической идентификации у каждого пациента (полипы, аденомы, дивертикулы, эрозивные и язвенные поражения) или отсутствие патологических изменений.

*Объем выборки и статистический анализ*

При анализе первичной конечной точки оценивалась не меньшая эффективность одноэтапной утренней схемы приема исследуемого препарата по сравнению со стандартной двухэтапной схемой. С учетом результатов предыдущих исследований [6,7] ожидалось, что доля пациентов, у которых будет достигнута высокая степень чистоты кишки (категории А и В), составит 90%. Клинически значимый предел не меньшей эффективности был принят за -15%. Предполагая 90%-я эффективность по первичной точке, для сохранения 80% мощности с 5%-м односторонним уровнем значимости и клинически значимым пределом не меньшей эффективности -15%, в исследование планировалось включить 140 участников.

В основном анализе односторонний 95% доверительный интервал (ДИ) разницы в долях успешной очистки кишки между двумя группами рассчитывался точными методами и сравнивался с пределом не меньшей эффективности -15%. Вывод о не меньшей эффективности делали, если доверительный интервал разницы не содержал значений менее -15%. Связанное значение  $p < 0,05$  подтверждало не меньшую эффективность. В дополнительном анализе тем же методом определялся односторонний 97,5% ДИ (95% двусторонний) для разницы в долях успешной очистки кишки между группами и связанные значения  $p$ . Анализ эффективности выполнялся как в выборке всех рандомизированных и принявших некоторое количество препарата пациентов (ITT-популяция), так и в выборке пациентов, соответствовавших всем требованиям протокола (PP-популяция). Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий

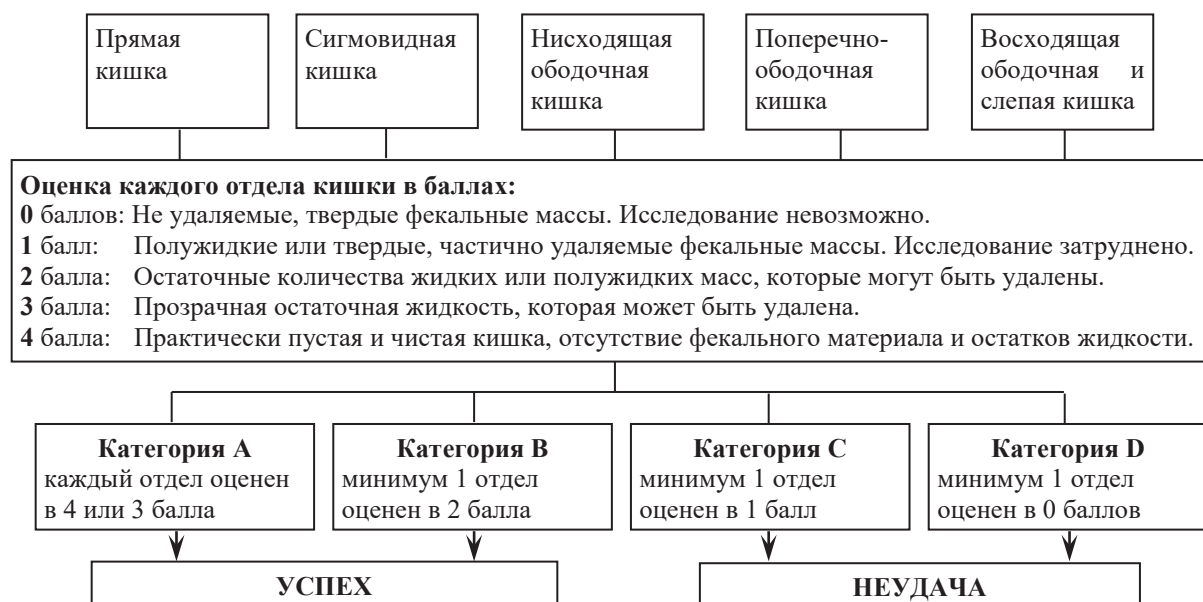


Рисунок 1. Шкала очистки кишки Хэrfилд (Harefield Cleansing Scale®) [8]

Фишера, для непрерывных переменных – t-тест. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Весь анализ был проведен с применением программного обеспечения SAS® версии 9.3 или более поздней. Средние величины непрерывных переменных в таблицах и тексте приведены с указанием стандартного отклонения (СО) в формате  $M \pm CO$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Скрининг прошли 144 пациента, 140 из которых были позже рандомизированы в две группы (70/70). В экспериментальной группе использовали одноэтапную утреннюю схему приема исследуемого препарата. В контрольной группе применялась двухэтапная схема подготовки с разделением дозы исследуемого препарата на вечерний и утренний прием. Все рандомизированные пациенты приняли, по крайней мере, некоторое количество исследуемого препарата, поэтому вошли в популяцию 'всех рандомизированных субъектов согласно назначенному лечению' (ITT) для анализа эффективности и безопасности (Рис. 2).

Один пациент, рандомизированный в контрольную группу, досрочно прекратил участие в исследовании в связи с нежелательным явлением. Популяцию 'субъектов по протоколу' (PP) составили 118 (59/59) участников, принявших не менее 80%

запланированного количества исследуемого препарата и прошедших колоноскопию с исследованием пяти сегментов кишечника без значительных отклонений от протокола.

Группы субъектов исследования были сопоставимы по исходным демографическим и медицинским характеристикам. Средний возраст участников исследования (ITT-популяция,  $N=140$ ) составил  $49,7 \pm 16,8$  (диапазон: 19-84) лет, средняя масса тела составила  $70,9 \pm 15,4$  (диапазон: 44-129) кг, женщины составляли 66,4% участников (Табл. 1). Из сопутствующих или перенесенных заболеваний у пациентов наиболее часто встречались желудочно-кишечные расстройства, нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей, новообразования и заболевания сосудов.

Соблюдение назначенной схемы приема препарата было очень хорошим: 80% необходимого объема раствора препарата приняли 69/70 (98,6%) и 67/70 (95,7%) участников, готовившихся по одноэтапной утренней и двухэтапной схемам, соответственно (Рис. 3).

Средний суммарный объем раствора препарата ПЭГ + Аск 2 л, принятого пациентами по одноэтапной утренней и двухэтапной схемам, составил, соответственно,  $1961,4 \pm 121,9$  мл и  $1989,6 \pm 53,12$  мл и значимо между группами не различался (Табл. 2). Средний объем дополнительной прозрачной жидкости в обеих группах соответствовал минимально необходимому 1 л.



Рисунок 2. Блок-схема распределения участников исследования. ITT – популяция всех рандомизированных согласно назначенному лечению; PP – популяция соблюдавших протокол

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследования (ITT-популяция, N=140)

Характеристики участников исследования	Двухэтапная схема N=70	Утренняя схема N=70	Все субъекты N=140
Возраст, л (среднее значение ± СО)	49,1±16,2	50,3±17,4	49,7±16,8
Масса тела, кг (среднее значение ± СО)	68,3±13,9	73,5±16,9	70,9±15,4
Пол, N (%)			
Женский	55 (78,6)	38 (54,3)	93 (66,4)
Мужской	15 (21,4)	32 (45,7)	47 (33,6)
Данные анамнеза, N (%)			
Желудочно-кишечные расстройства	70 (100)	66 (94,3)	136 (97,1)
Болезни печени и желчевыводящих путей	18 (25,7)	13 (18,6)	31 (22,1)
Заболевания сосудов	18 (25,7)	19 (27,1)	37 (26,4)
Инфекции и инвазии	19 (27,1)	8 (11,4)	27 (19,3)
Новообразования (включая кисты и полипы)	10 (14,3)	13 (18,6)	23 (16,4)
Заболевания сердца	7 (10,0)	9 (12,9)	16 (11,4)
Заболевания крови и лимфы	2 (2,9)	4 (5,7)	6 (4,3)
Врожденные, семейные, генетические болезни	4 (5,7)	0 (0,0)	4 (2,8)

СО – стандартное отклонение. Различия между группами статистически незначимы

Таблица 2. Средний (±СО) объем раствора препарата МОВИПРЕП® и дополнительной прозрачной жидкости, принятый участниками исследования, мл (ITT-популяция, N= 140)

Жидкости	Двухэтапная схема N=70	Утренняя схема N=70	P (t-тест)
Раствор препарата (суммарно)	1989,6±53,1	1961,4±121,9	0,079
Дополнительная жидкость			
после 1-го литра препарата	640,3±243,4	545,4±128,6	0,005
после 2-го литра препарата	585,7±145,2	539,7±116,5	0,041

Примечание: СО – стандартное отклонение.

Эффективность очистки кишечника

При анализе ITT-популяции (всех рандомизированных пациентов) успешная очистка толстой кишки (категория А или В по шкале Хэрфилд, HCS®)

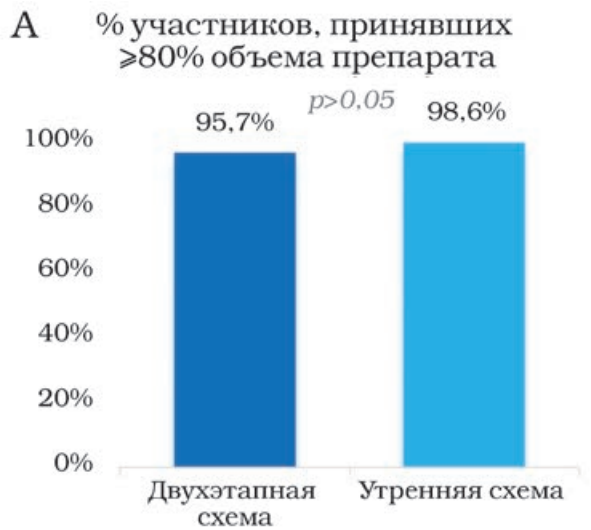


Рисунок 3. Соблюдение участниками исследования назначенной схемы приема раствора препарата МОВИПРЕП®

достигалась у 66 (94,3%) и 64 (91,4%) пациентов, принимавших раствор препарата МОВИПРЕП® по одноэтапной утренней и двухэтапной схемам, соответственно (Рис. 4А). При этом 71,4% участников исследования в каждой группе популяции ITT имели категорию А чистоты кишки. После исключения из анализа участников с отклонениями от протокола и анализа РР-популяции успешная очистка толстой кишки получена у 58 (98,3%) пациентов в обеих группах. Из них 76,4% субъектов, использовавших одноэтапную утреннюю схему подготовки, и 78,0% субъектов, принимавших исследуемый препарат в режиме сплит-дозы, имели категорию А чистоты кишки (Рис. 4В). Таким образом, разница эффектов между группами по первичной конечной точке составила 2,9% с нижней границей 95% ДИ –9,7% в популяции ITT и 0% с нижней границей 95% ДИ –7,6% в популяции РР (p<0,001 для не меньшей эффективности в обоих случаях). Дополнительно рассчитанная нижняя граница 97,5% ДИ для разницы эффектов составила –11,5% и –9,6% при анализе популяции ITT и РР, соответственно. Чистота отдельных сегментов кишки в баллах от 0 до 4 по шкале Хэрфилд между группами участни-

ков ИТТ-популяции значимо не различалась, как с точки зрения распределения пациентов (Рис. 5А), так и среднего балла для каждого отдела (Рис. 6А) и всей кишки в целом (Рис. 6В).

В популяции участников без отклонений от протокола (РР) чистота отдельных сегментов кишки между группами была также сопоставима, за исключением чистоты нисходящей ободочной кишки. При двухэтапном режиме приема исследуемого препарата чистота нисходящей ободочной кишки, соответствующая 4 баллам, достигалась у большей, чем в группе одноэтапной схемы, доли пациентов; разница составила 20,3% ( $p=0,022$ ) (Рис. 5В). Однако очень хорошая подготовка данного сегмента кишки, т. е. чистота 3-4 балла, отвечающая наивысшей категории А по шкале Хэрфилд, обнаруживалась в РР-популяции у 94,9 и 88,1% участников, соответственно, при утренней и сплит схемах приема препарата и значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

Промежуток времени от момента начала приема первого литра препарата ПЭГ + Аск 2 л до первого опорожнения кишечника при использовании одноэтапной утренней схемы короче, чем при двухэтапной схеме подготовки: медиана времени (минимум – максимум) составила, соответственно, 1,08 (0,3-2,3) и 1,58 (0,7-6,9) часов ( $p<0,001$ ) в популяции ИТТ и аналогичным результатом в популяции РР.

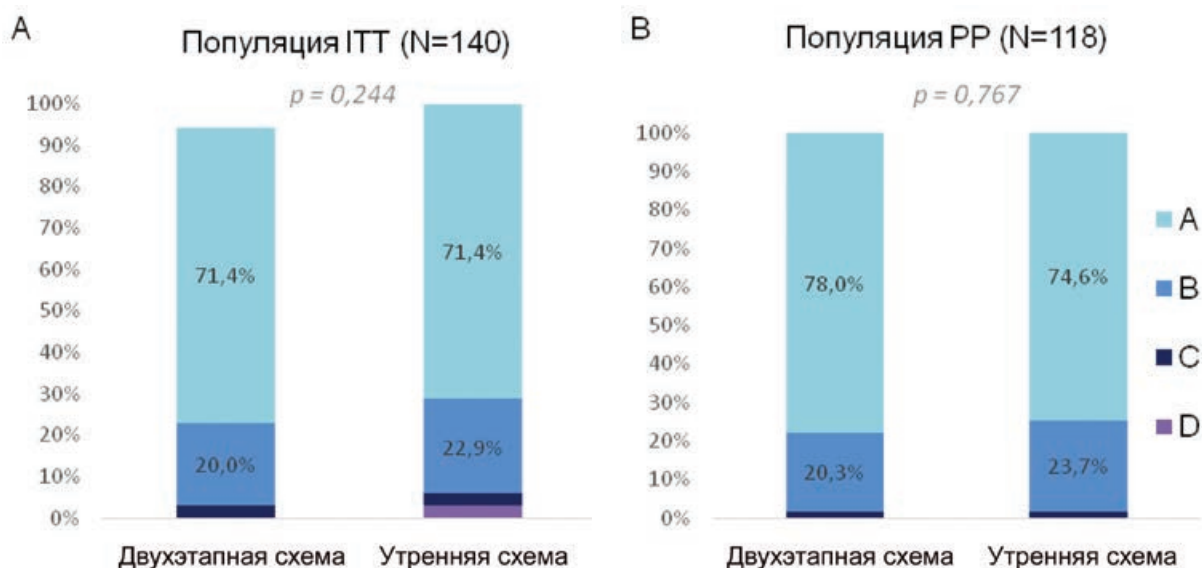
Результаты колоноскопии в группах были сопоставимы: патологические изменения, включая полипы, аденомы, опухоли, дивертикулы и язвы толстой

кишки были выявлены у 51 (72,9%) и 48 (68,6%) пациентов в группе двухэтапной и одноэтапной утренней схем приема ПЭГ + Аск 2 л, соответственно. Отсутствие каких-либо патологических изменений констатировано соответственно у 18 (25,7%) и 22 (31,4%) участников.

#### Оценка результатов пациентами

Участники исследования оценивали переносимость раствора препарата МОВИПРЕП® с помощью шкалы вербальных оценок. Статистически значимых различий в переносимости каждого литра и всего объема раствора исследуемого препарата в целом при его приеме в режиме двухэтапной или одноэтапной утренней схем получено не было (Рис. 7). При этом очень хорошая и хорошая переносимость первого литра раствора исследуемого препарата была отмечена 54,3 и 48,6% пациентами, принимавшими препарат по одноэтапной утренней и двухэтапной схемам, соответственно. Аналогичные оценки переносимости второго литра раствора препарата были даны соответственно 44,3 и 51,5% участников. Дополнительно от 35,7 до 42,9% пациентов обеих групп охарактеризовали переносимость каждого литра раствора препарата как приемлемую.

Оценки общей переносимости, приемлемости и удовлетворенности препаратом ПЭГ+ Аск 2 л, сделанные участниками исследования по завершении подготовки к колоноскопии, также были сходными в двух группах с разным режимом приема исследуемого препарата (Табл. 3).



**Рисунок 4.** Доля пациентов с общей очисткой кишечника, соответствующей категориям А-Д по шкале Хэрфилд (HCS®), согласно оценке независимого колоноскописта.

А – анализ в ИТТ-популяции; В – анализ в РР-популяции.

Примечание: нет данных о подготовке кишечника у 4 (5,7%) пациентов ИТТ-популяции из группы двухэтапной схемы приема исследуемого препарата (при первичном анализе недостающие данные не замещались)



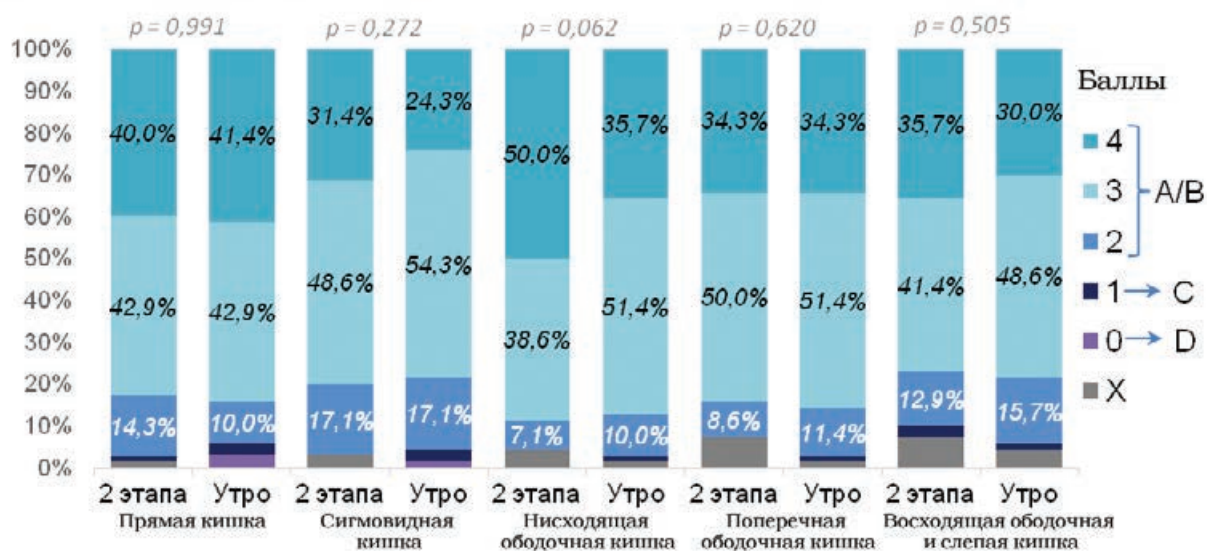
Как при одноэтапном утреннем, так и при двухэтапном режиме приема, пациенты отмечали хорошую переносимость исследуемого препарата: средний балл оценки по прямой визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составил соответственно 68,0 и 69,4 из 100 ( $p>0,05$ ). Аналогичная оценка приемлемости препарата ПЭГ + Аск 2 л как средства для подготовки кишечника к колоноскопии составила соответственно 74 и 78 баллов, а удовлетворенность исследуемым препаратом – 81,2 и 79,6 балла из 100 (в обоих случаях  $p>0,05$ ). Более 55% участников обеих групп не испытывали никаких затруднений

при приеме препарата ПЭГ+ Аск 2 л. Вкус исследуемого препарата был хорошим или приемлемым более чем для 71% участников, независимо от режима его приема. Более 85% пациентов в обеих группах не испытывали затруднений в следовании инструкциям по приему исследуемого препарата.

#### Безопасность исследуемого препарата

Нежелательные явления (НЯ), классифицируемые как нежелательные явления, возникшие во время лечения, были зарегистрированы у 84 (60,0%) из 140 участников исследования, сообщивших о 154 отдельных явлениях (Табл. 4). Данная категория

### А анализ в ГТТ-популяции



### В анализ в РР-популяции

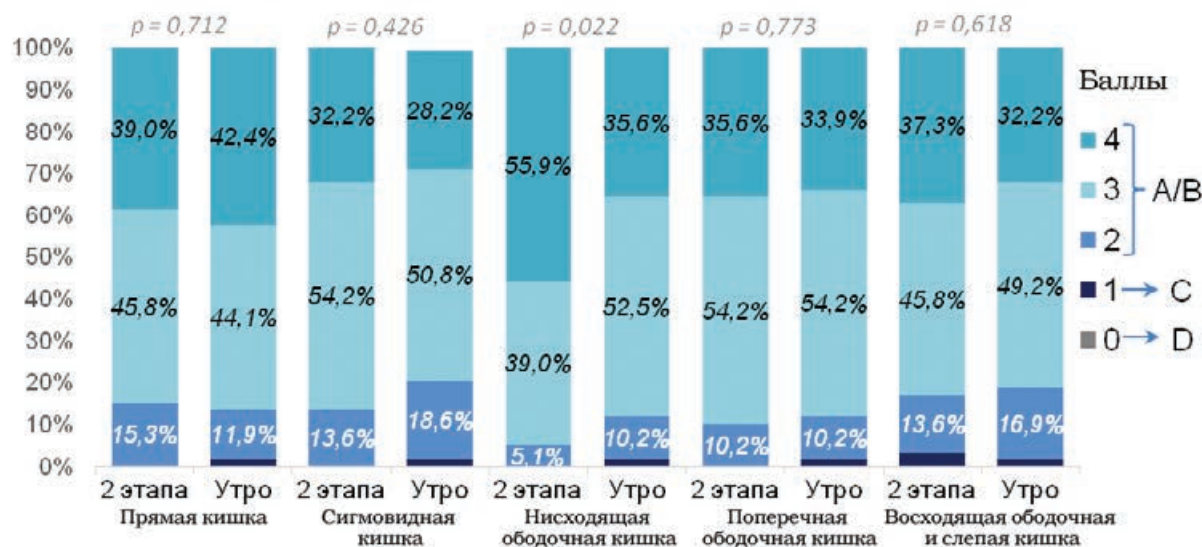


Рисунок 5. Доля пациентов с чистой отдельными сегментами кишки в баллах по шкале Хэрфилд (HCS®) от 0 (твердые, не удаляемые фекальные массы) до 4 (практически пустая и чистая кишка)

Примечания: 2 этапа – двухэтапная схема приема ПЭГ + Аск 2 л, Утро – утренняя схема приема ПЭГ + Аск 2 л; X – нет данных

Таблица 3. Оценка общей переносимости, приемлемости и удовлетворенности препаратом ПЭГ+ Аск 2 л, сделанная участниками исследования по завершении подготовки к колоноскопии (ИТТ-популяция, N=140)

Оценка, осуществляемая участниками исследования	Двухэтапная схема, N=70	Утренняя схема, N=70	p <sup>1</sup>
Оценка переносимости исследуемого препарата (ВАШ от 0 [очень плохая] до 100 [превосходная]) <sup>2</sup>	69,4±24,7	68,0±24,6	0,748
Оценка приемлемости исследуемого препарата (ВАШ от 0 [абсолютно неприемлемый] до 100 [полностью приемлемый])	78,0±25,6	74,0±22,0	0,325
Оценка удовлетворенности исследуемым препаратом (ВАШ от 0 [полностью не доволен] до 100 [очень доволен])	79,6±23,2	81,2±21,0	0,670
Отсутствие каких-либо проблем при приеме раствора исследуемого препарата (%)	55,7	58,6	0,706
Вкус раствора исследуемого препарата: хороший / приемлемый для субъекта (%)	8,6/64,3	5,7/65,7	0,589
Следование инструкции по приему исследуемого препарата: очень легкое / легкое для субъекта (%)	15,7/72,9	18,6/67,1	0,910

Примечания: 1. Значение p для непрерывных переменных получено на основании t-теста, для категориальных переменных – на основании критерия Уилкоксона. 2. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; результат указан в виде среднего значения ±CO

НЯ возникала примерно с одинаковой частотой в группах с различным режимом приема препарата ПЭГ + Аск 2 л – у 41 пациента на одноэтапной утренней схеме (всего 68 НЯ) и у 43 пациентов на двухэтапной схеме (86 отдельных НЯ).

Наиболее частыми НЯ были желудочно-кишечные расстройства, о которых сообщили 75 из 140 участников (53,5%) – 37 субъектов в группе одноэтапной утренней схемы и 38 субъектов в группе двухэтапной схемы приема, а также изменения в лабораторных показателях, возникавшие у 17 (12,1%) из 140 пациентов – у 9 и 8 субъектов соответственно группам. Среди желудочно-кишечных расстройств наиболее часто регистрировались тошнота (42,2

и 31,4% пациентов в группе одноэтапной двухэтапной схем приема препарата), ощущение дискомфорта в животе (18,6 и 37,1%, соответственно), рвота (7,1 и 10,0% пациентов) и боль в животе (1,4 и 7,1%). Что касается отклонения в лабораторных показателях, то из 70 пациентов группы двухэтапной схемы приема исследуемого препарата у 5 субъектов отмечалось снижение концентрации железа в плазме крови, у 1 участника – снижение концентрации кальция в крови и у 1 участника – повышение уровня креатинина плазмы. В группе одноэтапной схемы приема исследуемого препарата в 3 случаях отмечалось повышение активности АЛТ и в 3 случаях – активности АСТ, у 3 пациентов увеличивалась концентрация глюкозы крови, у 3 пациентов – уровень креатинина плазмы, в 2 случаях выявлялось повышение концентрации железа плазмы и по одному участнику – увеличение концентрации кальция, хлорида и снижение концентрации железа в плазме крови. Все зарегистрированные НЯ носили преимущественно легкий характер, не требовали, за исключением 3 случаев, отмены препарата и закончились спонтанным выздоровлением (Табл. 4). Серьезных НЯ не возникало. Новых или неожиданных симптомов, связанных с исследуемым препаратом, в сравнении с уже известным перечнем нежелательных реакций в настоящем исследовании не выявлено.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За осмотическими слабительными на основе ПЭГ прочно закрепилась роль «золотого стандарта» в подготовке кишечника к колоноскопии. Действительно, многочисленные исследования и метаанализы свидетельствуют о высокой эффек-

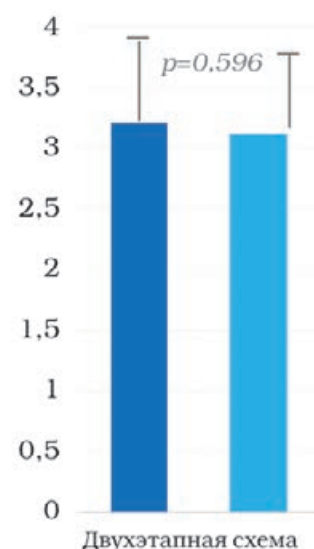


Рисунок 6. Средний балл (CO) чистоты всей кишки в целом по шкале Хэрфилд (HCS®) от 0 (твердые, не удаляемые фекальные массы) до 4 (практически пустая и чистая кишка), согласно оценке независимого колоноскописта; ИТТ (N=140)

Таблица 4. Нежелательные явления, возникшие во время лечения (ИТТ, N=140)

Категория	Двухэтапная схема N=70	Утренняя схема N=70
Количество любых НЯ, возникших во время лечения <sup>1</sup>	86	68
Количество серьезных НЯ	0	0
Пациенты с НЯ, возникшими во время лечения, n (%)	43 (61,4)	41 (58,6)
Из них: пациентов с НЯ легкой тяжести	38 (54,3)	37 (54,3)
пациентов с НЯ умеренной тяжести	5 (7,1)	4 (5,7)
пациентов с НЯ тяжелой степени	0 (0)	0 (0)
Пациенты, прекратившие участие в исследовании в связи с НЯ, возникшим во время лечения, n (%)	1 (1,4)	0 (0)
Пациенты, прекратившие прием исследуемого препарата в связи с НЯ, возникшим во время лечения, n (%)	0 (0)	2 (2,9)

Примечания: НЯ – нежелательное явление

<sup>1</sup> НЯ, возникшее во время лечения – любое явление, отсутствующее до начала периода активного лечения, или любое уже имеющееся явление, ухудшившееся по интенсивности или частоте после назначения лечения

тивности и безопасности данных препаратов, особенно в отношении проксимальных отделов толстой кишки в сравнении с гипертоническими препаратами [9]. При соблюдении инструкции по применению препарата с помощью растворов ПЭГ удается достичь хорошей и отличной подготовки кишечника более чем в 90% случаев и избежать электролитных нарушений и других серьезных НЯ [10]. Долгое время в России были доступны только лишь высокообъемные препараты ПЭГ. Опыт отечественных и зарубежных клинических исследований свидетельствует о том, что, несмотря на достаточно хорошую переносимость, 5-15% пациентов не принимают всей необходимой дозы традиционных препаратов ПЭГ из-за слишком большого объема (4 л) и/или неприятного (солончатого) привкуса раствора [11, 12]. В реальной практике таких пациентов может быть больше. Согласно актуаль-

ным рекомендациям ESGE, ASGE и пр., наиболее оптимальным является прием препарата ПЭГ в режиме сплит-дозы – ½ объема раствора вечером накануне и ½ объема раствора утром в день процедуры колоноскопии, либо же режим утренней одноэтапной подготовки, когда вся доза препарата принимается непосредственно в день колоноскопии [4,12]. В этом отношении прием 4 л раствора ПЭГ для большинства пациентов возможен только в режиме сплит-дозы и маловероятно осуществим по схеме одноэтапной утренней подготовки, даже если таковой предусмотрен инструкцией по применению препарата. В то же время одноэтапная утренняя подготовка может быть более удобна пациентам с точки зрения экономии времени и лучшей переносимости. Однако эффективность, переносимость и безопасность такой схемы требовали подтверждения.

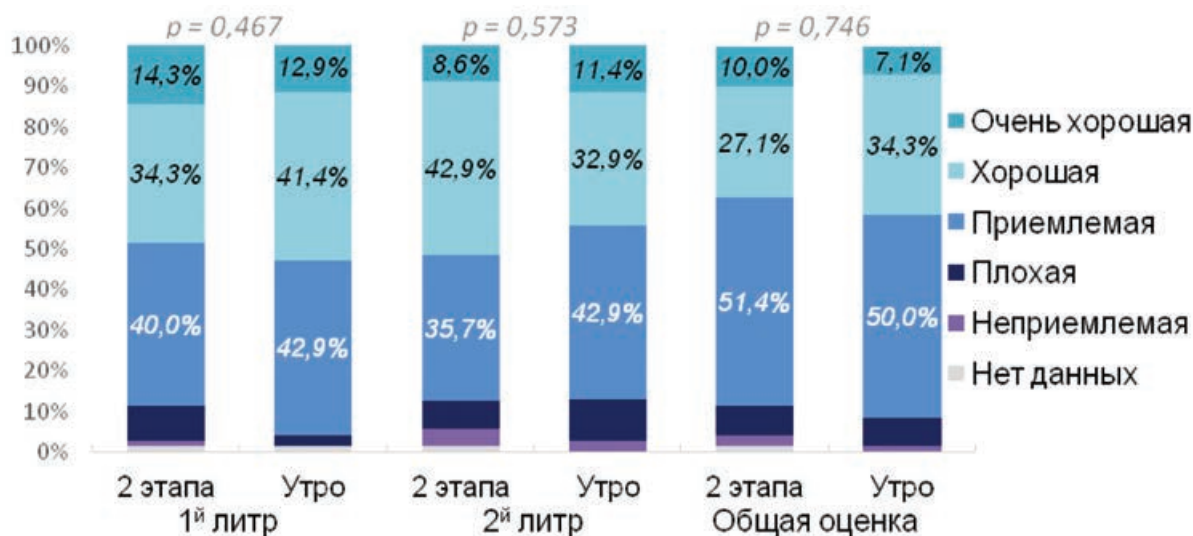


Рисунок 7. Оценка переносимости режимов приема препарата МОВИПРЕП®, сделанная участниками исследования с помощью шкалы вербальных оценок; ИТТ (N=140).

Примечание: «2 этапа» – двухэтапная схема приема, «Утро» – утренняя схема приема ПЭГ + Аск 2 л

Объектом данного исследования являлся малообъемный раствор ПЭГ + Аск 2 л для подготовки к колоноскопии в режиме одноэтапной утренней и двухэтапной схем приема препарата. Сокращение объема раствора ПЭГ без ущерба для эффективности стало возможным благодаря дополнительному осмотически активному компоненту – аскорбиновой кислоте – и сохранению в составе препарата сульфата натрия. Объем собственно раствора препарата составляет 2 л, но необходимым условием для успешной подготовки кишечника с помощью данного средства является прием дополнительного 1 л любой прозрачной жидкости (воды, бульона, сока без мякоти, чая без молока).

Эффективность исследуемого препарата ПЭГ + Аск 2 л в режиме сплит-дозы была неоднократно доказана, в том числе, в сравнительных исследованиях с препаратом ПЭГ 4 л [6] и гиперосмотическими слабительными фосфатом натрия [13] и пикосульфатом натрия с цитратом магния [14]. Основной целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости одноэтапной утренней схемы приема всей дозы препарата ПЭГ + Аск 2 л в сравнении с традиционным сплит режимом. Для данной цели исследование было спланировано по типу non-inferiority, т. е. не меньшей эффективности сравниваемой утренней схемы по отношению к традиционному режиму сплит-дозы с заранее установленным клинически значимым пределом не меньшей эффективности –15%.

В проведенном исследовании было показано, что у подавляющего большинства участников подготовка кишечника к колоноскопии с помощью препарата ПЭГ + Аск 2 л характеризовалась как успешная, независимо от режима приема исследуемого препарата. Только у 1 пациента РР-популяции в каждой из групп колоноскопию не удалось завершить вследствие плохой подготовки кишечника. Поскольку нижняя граница одностороннего 95% ДИ для разницы эффектов была выше заранее установленного предела –15%, был сделан вывод о не меньшей эффективности утренней схемы по сравнению с традиционным двухэтапным режимом приема препарата ПЭГ + Аск 2 л. Более того, дополнительно рассчитанная нижняя граница 97,5% ДИ для разницы эффектов между группами также была выше установленного предела не меньшей эффективности, как в популяции участников, строго соблюдавших протокол (РР), так и в популяции всех рандомизированных соответственно назначенному лечению (ИТТ).

Характерно, что при приеме всей дозы ПЭГ + Аск 2 л утром слабительный эффект развивался в 1,5 раза быстрее, чем при применении препарата

в режиме сплит-дозы ( $p < 0,001$ ), имея в виду промежуток времени от момента начала приема первого литра раствора препарата до первого опорожнения кишечника. По-видимому, более быстрый эффект в случае начала приема препарата утром связан с циркадным ритмом функционирования желудочно-кишечного тракта.

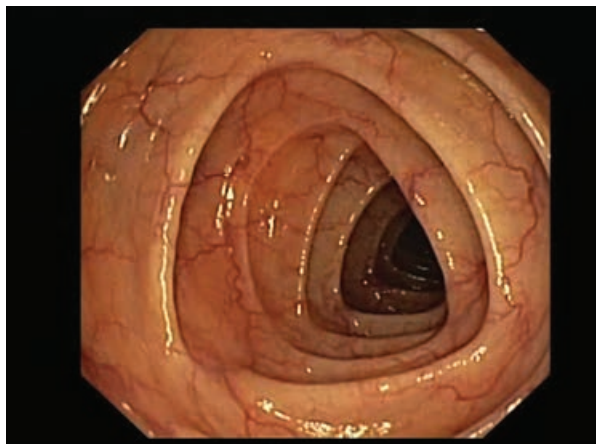
В настоящем исследовании отмечался высокий комплаенс пациентов, независимо от схемы приема ПЭГ + Аск 2 л. Почти все участники (136 из 140) принимали исследуемый препарат, как планировалось, что, в целом, свидетельствует об отсутствии существенных затруднений в приеме 2 литров раствора препарата и соответствует оценке, данной пациентами. Более 85% участников обеих групп не испытывали затруднений в следовании инструкциям по приему исследуемого препарата. Результаты оценки переносимости каждого литра раствора и всей дозы препарата значимо не различались между группами пациентов, принимавших исследуемый препарат в режиме сплит-дозы и утренней схемы. Для подавляющего большинства пациентов обеих групп прием ПЭГ + Аск 2 л переносился очень хорошо, хорошо или приемлемо. По окончании приема препарата были получены сопоставимые средние баллы общей переносимости, приемлемости (в т. ч., вкуса) и удовлетворенности препаратом ПЭГ+ Аск 2 л, сделанные участниками двух групп. Полученные в группах средние оценки параметров переносимости/удовлетворенности исследуемым препаратом следует признать достаточно высокими для данного типа средств.

Нежелательные явления, связанные с приемом исследуемого препарата, были ожидаемы, возникали, в основном, со стороны желудочно-кишечного тракта (ощущение дискомфорта и боль в животе, тошнота, рвота), с одинаковой частотой в группах (суммарное количество НЯ было несколько меньшим в группе утренней схемы приема), носили, преимущественно, легкий характер и разрешались самостоятельно вскоре после окончания применения препарата. Данные НЯ являются характерными для всех препаратов для очистки кишечника. Изменения в лабораторных показателях носили разнонаправленный характер и были клинически незначимы; отклонения от границ нормальных колебаний в большую или меньшую сторону встречались у 17 из 140 участников (8 и 9 пациентов в каждой из групп), и на основании суммы изменений невозможно определить четкую связь влияния исследуемого препарата на отдельные параметры. Необходимо подчеркнуть, что входящие в состав препарата натрия и калия хлорид специально предусмотрены для предупреждения возможных электролитных нарушений, связанных с осмотиче-



ским действием препарата в кишечнике. В данном исследовании в связи с наличием в составе препарата аскорбиновой кислоты специально изучался вопрос изменения концентрации железа плазмы. Известно, что аскорбиновая кислота способству-

ет всасыванию алиментарного железа благодаря восстановлению негемового  $Fe^{+++}$  в  $Fe^{++}$ [15]. Тем не менее, изменение уровня железа в плазме крови, отклоняющееся от границ нормальных колебаний, отмечено в исследовании лишь у шестерых участ-



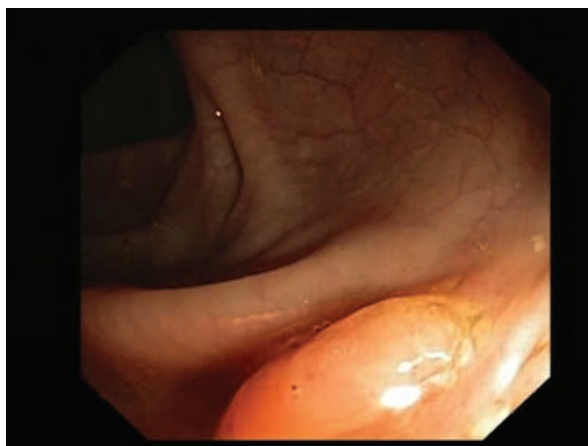
Нормальная эндоскопическая картина слизистой толстой кишки.



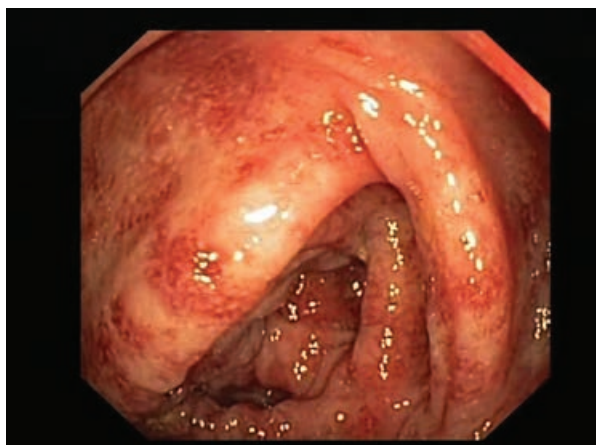
Нормальная эндоскопическая картина слизистой подвздошной кишки. Видна гранула Салофалька.



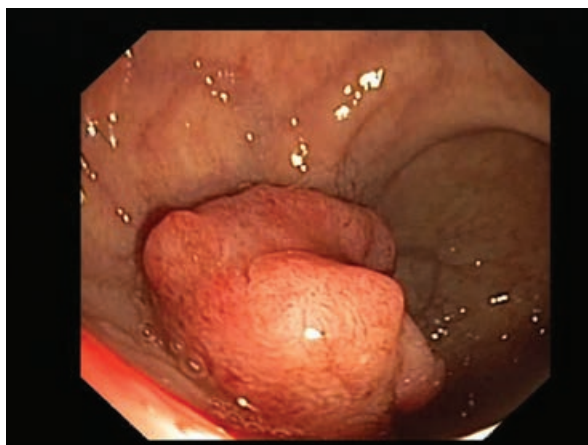
Болезнь Крона. Стадия рубцевания.



Зубчатая аденома.



Язвенный колит, стадия обострения, выраженная активность.



Рак толстой кишки.

**Рисунок 7.** Снимки, сделанные во время колоноскопии участников исследования, принимавших ПЭГ + Аск 2 л в режиме утренней схемы или сплит-дозы



ников в группе двухэтапной схемы и у троих – в группе одноэтапной утренней схемы приема препарата. При этом у 6 из 9 отмеченных субъектов концентрация железа плазмы снижалась, и лишь у 3 – повышалась относительно нормальных значений. Безусловно, количество наблюдений в рамках проведенного исследования недостаточно для изучения данного вопроса. Однако, принимая во внимание опыт выполненных исследований, данные фармаконадзора и профиль нежелательных реакций, отраженный в инструкции по медицинскому применению, наконец, механизм действия, осмотический эффект и продолжительность приема препарата следует усомниться в возможности значимого увеличения концентрации железа в плазме крови при применении ПЭГ + Аск 2 л.

В целом, появление малообъемного препарата ПЭГ + Аск 2 л с улучшенными органолептическими свойствами и расширенными за счет наличия утренней схемы возможностями подготовки кишечника к колоноскопии должно способствовать повышению комплаентности пациентов и улучшению качества очистки кишки. На рис. 7 представлены фотоснимки, сделанные во время колоноскопий участников исследования, принимавших исследуемый препарат в режиме утренней схемы или сплит-дозы.

Таким образом, по результатам проведенного исследования одноэтапная утренняя схема применения ПЭГ + Аск 2 л (МОВИПРЕП®) не уступает схеме с разделением дозы на 2 приема с ночным перерывом в отношении эффективности, является безопасной и удобной для пациентов при подготовке к колоноскопии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bernstein, C. A prospective study of factors that determine cecal intubation time at colonoscopy. / C.Bernstein, M.Thorn, K.Monsees et al. // *Gastrointest. Endoscop.* – 2005; 61: 72-5.
2. Belsey, J. Systematic review: Oral bowel preparation for colonoscopy. / J.Belsey, O.Epstein, D.Heresbach // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007; 25: 373-84.
3. Radaelli, F. High-dose senna compared with conventional PEG-ES lavage as bowel preparation for elective colonoscopy: A prospective, randomized, investigator-blinded trial. / F.Radaelli, G.Meucci, G.Imperiali et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005; 100: 2674-80.
4. Hassan, C. Bowel preparation for colonos-

copy: ESGE Guideline. / C.Hassan, M.Bretthauer, M.F.Kaminski et al. // *Endoscopy.* – 2013; 45: 142-150.

5. Vitamin C. Water soluble vitamins. Vitamin and Mineral Safety. John Hathcock. – 2004.
6. Ell, C. Randomized Trial of Low-Volume PEG Solution Versus Standard PEG + Electrolytes for Bowel Cleansing Before Colonoscopy. / C.Ell, W.Fischbach, H-J.Bronisch et al. // *American Journal of Gastroenterology.* – 2008; 103 (4): 883-93.
7. Matro, R. Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: a randomized controlled single-blind study. / R.Matro, A.Shnitser, M.Spodik et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010; 105 (9): 1954-61.
8. Halphen, M. Validation of the Harefield Cleansing Scale: a tool for the evaluation of bowel cleansing quality in both research and clinical practice. / M.Halphen, D.Heresbach, H.J.Gruss et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2013; 78 (1): 121-31.
9. Belsey, J. Meta-analysis: the relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010. / J.Belsey, C.Crosta, O.Epstein et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012; 35: 222-37.
10. Beck, D.E. Bowel Preparation for Colonoscopy. / D.E.Beck // *Clin. Colon Rectal Surg.* – 2010; 23: 10-13.
11. Подготовка пациентов к эндоскопическому исследованию толстой кишки. Клинические рекомендации РОСЭНДО. 2 изд. М., 2011.
12. Bowel preparation before colonoscopy. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines. *Gastrointestinal Endoscopy.* – 2015; 81 (4): 781-74.
13. Bitoun, A. et al. Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy. / A.Bitoun et al. on behalf of the NORCOL group. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006; 24 (11-12): 1631-42.
14. Worthington, J. A randomised controlled trial of a new 2 litre polyethylene glycol solution versus sodium picosulphate + magnesium citrate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. / J.Worthington et al. // *Current Medical Research and Opinion.* – 2008; 24 (2): 481-8.
15. Rossander-Hulthen, L. Dietary factors influencing iron absorption – an overview. / Rossander-L.Hulthen, L.Hallberg // In: Iron nutrition in health and disease. Hallberg L., Asp N.G., eds. London: John Libbey & Company Ltd. – 1996: 105-15.