

В. Б. Гриневич,
доктор медицинских наук

В. Ю. Голофеевский,
доктор медицинских наук

Е. И. Сас,
доктор медицинских наук

Н. Н. Щербина,
кандидат медицинских наук

А. В. Тряпицын

Д. В. Егоров

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Применение Пинавериума бромиды в комплексной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) достаточно широко распространен в большинстве стран мира. В среднем, распространенность СРК составляет 20 %, изменяясь по результатам разных исследований от 9 до 48 % популяции. Заболеваемость составляет, в среднем, 1 % в год. Различия показателей распространенности объясняется, скорее всего, тем, что, как правило, большая часть лиц (по некоторым данным до двух третей), испытывающих симптомы СРК, за медицинской помощью не обращаются [1, 2].

Также на показатель обращаемости населения по поводу СРК оказывают влияние культурный уровень и степень социальной защищенности населения. Так, в развитых странах (страны Европы, США, Япония) обращаемость является высокой, а распространенность СРК достигает 30 % [3]. В то же время, в таких странах, как Таиланд, Иран — всего 3–5 %. Возможно, что социальное положение полов определяет обращаемость за медицинской помощью по поводу СРК. Так, в тех странах, где женщины имеют равные права с мужчинами (Россия, страны Европы, США), их обращаемость по поводу симптомов СРК в 2–4 раза выше, чем у мужчин. В тех странах, где, в целом, сохраняется социальное угнетение женщин (Индия, Пакистан, Иран), с симптомами СРК в 4 раза чаще обращаются мужчины [4, 5]. Распространенность СРК может широко варьировать в различных популяциях в пределах одной страны. В то же время, эпидемиологические данные, основанные на исследованиях среди латиноамериканцев и афроамериканцев США, жителей Японии и Китая, свидетельствуют, что распространенность синдрома не зависит от принадлежности к той или иной расе и составляет во всех группах, в среднем, 20 % [6, 7].

Современная история описания клинических проявлений СРК насчитывает почти два столетия и характеризуется выраженной, прежде всего терминологической, противоречивостью. В разные исторические периоды использовались такие термины, как слизи-

стый колит, спастический колит, невроз толстой кишки, спастический запор, дискинезия толстой кишки, синдром раздраженной толстой кишки и многие другие [1, 8, 9]. Однако в мировой клинической практике укоренился термин, предложенный в 1929 г. S. Jordan и E. Kieffer, «раздраженная толстая кишка», который в несколько измененном виде как «синдром раздраженного кишечника» представлен в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-Х), рубрика 58.

Хронология изучения СРК в последние годы включает следующие основные даты:

1980 г. — создана Международная рабочая группа по разработке диагностических критериев функциональных гастроинтестинальных расстройств (Римский комитет).

1988 г. — на Интернациональном гастроэнтерологическом конгрессе в Риме принят консенсус по критериям функциональных гастроинтестинальных расстройств (Римские критерии I).

1994 г. — Римским комитетом опубликована книга «Функциональные гастроинтестинальные расстройства. Диагностика, патофизиология и лечение — Международный консенсус».

1999 г. — в журнале «Gut» (Приложение к № 11) опубликован отчет Римского комитета «Рим II: Международный консенсус по функциональным гастроинтестинальным расстройствам».

1999 г. — на 8-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе в Риме обсужден «Рим II: Международный консенсус по функциональным гастроинтестинальным расстройствам».

2006 г. — на 11-й Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе в Риме обсужден «Рим III: Международный консенсус по функциональным гастроинтестинальным расстройствам» [4].

Последующее изучение проблемы СРК основывалось на том, что болезнь не имеет однозначного патофизиологического маркера, это означает невозможность

специфичной диагностики синдрома, а окончательный диагноз должен основываться на исключении органических заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.

В настоящее время Римские критерии дополнены следующими клиническими особенностями, которые позволяют подозревать у пациента СРК [4, 10]. Это длительное, как правило многолетнее, течение заболевания без заметного прогрессирования, многообразие жалоб (сочетание болей в животе и кишечных расстройств с головными болями по типу мигрени, нарушениями сна, вазоспастическими реакциями и другими вегетативными нарушениями), изменчивый характер жалоб и связь ухудшения самочувствия с психоэмоциональными факторами. Боли и кишечные расстройства, в частности диарея, отсутствуют в ночное время. Обязательно должны отсутствовать так называемые «симптомы тревоги» (примесь крови в кале, лихорадка, необъяснимое похудение, анемия, повышение СОЭ и др.), а наличие этих симптомов уже делает диагноз СРК маловероятным.

Следует полагать, что по мере накопления и углубления знаний о феноменологии СРК представленные принципы диагностики будут подвергаться последующей коррекции. В частности, уязвимым местом настоящих критериев является отсутствие однозначно трактуемого представительства психосоматических детерминант, тогда как СРК является несомненным представителем психосоматической патологии, а подавляющее число больных данной категории страдает теми или иными нарушениями психоэмоциональной сферы, главными из которых являются депрессивные, тревожно-ипохондрические, дистимические расстройства и различные психогении [11–13].

В дальнейшем совершенствовании нуждается также и широкое клиничко-социальное определение понятия качества жизни у больных с СРК. Ведь уже заведомо очевидно, что эти больные имеют выраженные изменения качества жизни, которые, зачастую, превосходят по своей выраженности таковые, имеющиеся у пациентов с органической патологией, например при язвенной болезни [14, 15].

Важным условием эффективного лечения является формирование адекватного комплайенса между врачом и пациентом с СРК, основанного на детальном изучении врачом эмоционального мира больного. Обязательным условием является искусство врача в выборе оптимальных средств медикаментозного лечения СРК, базирующимся на знаниях клинической фармакологии и особенностях клинического течения заболевания у конкретного больного. Таким образом, задачей настоящего сообщения является возможность оптимизации тактики терапевтических мер на основе результатов собственных исследований [16, 17].

Чрезвычайно перспективным направлением в лечении основного патогенетического звена СРК —

моторных расстройств кишечника и висцеральной гиперчувствительности — является использование селективных блокаторов кальциевых каналов. Представителем новой группы препаратов является Дицетел, основным действующим веществом которого является пинавериум бромид [18]. Препарат представляет собой спазмолитик миотропного действия, прототип нового класса антагонистов кальция для лечения нарушений перистальтики кишечника [19–21]. Препарат избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, Дицетел проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [22, 23].

Материалы и методы

Всего было обследовано 96 больных с СРК: 27 (28,1 %) с алгическим вариантом, 43 (44,8 %) с преобладанием констипации, 21 (21,9 %) с преобладанием диареи, 5 (5,2 %) со смешанным вариантом СРК. Средний возраст составил $38,4 \pm 6,2$ года, мужчин и женщин было 31 и 65, соответственно. Все больные были разделены на две группы — основную и контрольную (76 и 20 пациентов, соответственно) с идентичными компонентами комплексной терапии. В основной группе с целью купирования болевого синдрома дополнительно назначали Пинавериум бромид (Дицетел) в дозе 50–100 мг 3 раза в день во время приема пищи. Больные обеих групп были обследованы в условиях стационара с привлечением клинических, лабораторных и инструментальных исследований, включая психологические исследования (методики дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. А. Жмурова и Т. И. Балашовой, ММРІ, ТОБОЛ) и оценку качества жизни пациентов.

Результаты и обсуждение

При рассмотрении общего профиля качества жизни (вопросник SF-36) у пациентов с СРК, по сравнению со здоровыми лицами, наибольшее снижение отмечено при исследовании шкал ролевого физического и эмоционального функционирования. При аналогичном исследовании по данным вопросника IBS-QoL-30, негативные изменения в большей степени отмечены по шкалам эмоционального здоровья, жизнеспособности и ролевого физического функционирования. Сдвиги показателей качества жизни носили достоверный и достаточно выраженный характер и колебались, по разным шкалам, от 42 до 60 баллов.

Наиболее высокие показатели качества жизни были зарегистрированы у пациентов с СРК с преобла-

данием диареи, а самые низкие — у пациентов с преобладанием запоров. В этих условиях показатели качества жизни у пациентов с алгической формой СРК по большинству шкал занимали, преимущественно, промежуточное положение. По результатам вопросника SF-36, у пациентов с СРК с преобладанием болевого синдрома и метеоризма отмечены наиболее низкие показатели шкалы ролевого физического функционирования, отражающей состояние физического здоровья, и шкалы ролевого эмоционального функционирования, отражающей степень, с которой эмоциональное здоровье мешает выполнению работы или иной повседневной деятельности.

По данным специализированной методики IBS-QoL-30 исследования качества жизни у пациентов с СРК, наиболее низкие показатели качества жизни также имеются у пациентов с констипационным вариантом СРК, а минимальные изменения были характерны для больных с СРК с диареей.

Необходимо заметить, что достоверных различий качества жизни у пациентов с СРК в зависимости от клинического варианта, по данным методики IBS-QoL-30, выявлено не было, что является дополнительным подтверждением правомочности рассмотрения всех вариантов СРК, несмотря на их гетерогенность, в рамках одной нозологической формы.

В то же время, наиболее низкими по данной методике оказались показатели качества жизни, прежде всего, по шкале эмоционального здоровья, характеризующего наличие и выраженность отрицательных эмоций, жизнеспособности, подразумевающего ощущение полноты сил и энергии, и шкале ролевого физического функционирования у пациентов с алгическим и констипационным вариантами СРК.

Таким образом, изучение качества жизни больных с разными вариантами СРК позволяет сформулировать некоторые обобщения. Во-первых, структура снижения качества жизни при конкретных клинических вариантах СРК имеет свои специфические особенности. При этом, отрицательное влияние на показатели качества жизни при алгическом варианте СРК оказалось менее выраженным по сравнению с обстипационной формой СРК. Ещё в меньшей степени проявилось

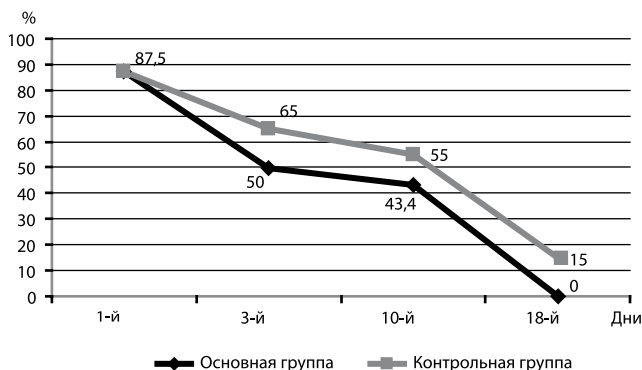


Рис. 1. Динамика болевого абдоминального синдрома на фоне лечения

негативное влияние на качество жизни при диарейном варианте СРК.

Во-вторых, общей закономерностью для всех вариантов СРК является наиболее высокий показатель качества жизни, характеризующий физическое функционирование (PF), а наиболее низкие показатели — по шкалам, характеризующим психоэмоциональную сферу (E, RE) пациентов, общее здоровье и жизнеспособность (GH и VT), а также ролевое физическое функционирование (RF), особенно у пациентов с преобладанием запоров.

В-третьих, описанные закономерности профилей качества жизни при разных вариантах СРК тесно связаны с психосоматическими эквивалентами заболевания. В частности, для больных с запорами характерные проявления ипохондричности и депрессии могут объяснять наихудшие восприятия данными лицами своего общего здоровья (GH) и жизнеспособности (VT), тогда как тревожно-фобические акцентуации у пациентов с преобладанием болей и диареи в наибольшей степени угнетают ролевые функции (способность справляться с повседневной деятельностью).

До лечения болевой синдром отмечался у 87,5 % обследованных пациентов (рис. 1). При применении Дицетела на 3-й день терапии интенсивность боли уменьшилась у 50 % больных, на 10-й — у 56,6 %, тогда как на 18-й день жалоб на боль в животе не отмечал практически никто из пациентов. В контрольной группе на 3-й день терапии интенсивность боли уменьшилась у 35 % больных, на 10-й — у 45 %, на 18-й день — только у 85 % пациентов, что потребовало увеличить длительность терапии. Результаты проведенного исследования позволили сделать вывод, что использование Дицетела в комплексной терапии пациентов с СРК способствовало устранению боли в более короткие сроки и улучшению клинической картины заболевания.

Анализ полученных данных свидетельствуют о том, что назначение Дицетела оказалось весьма эффективным в целях минимизации сроков регрессии и полноты купирования клинических проявлений не только болевого абдоминального, но и диспепсического синдромов (рис. 2). Так, в среднем, вышеперечис-

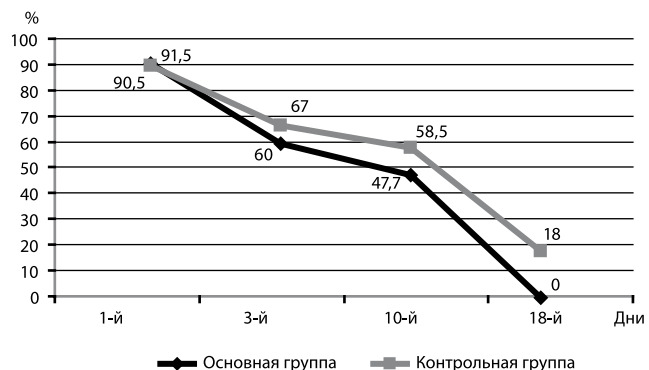


Рис. 2. Динамика диспепсического синдрома на фоне лечения

ленные синдромы полностью регрессировали в основной группе к 16–18-му дню лечения, в то время как в контрольной группе у большинства пациентов лишь к 21-му дню лечения, а в некоторых случаях их полного купирования достигнуть не удалось.

Общая динамика качества жизни у пациентов с СРК основной группы и группы сравнения представлена на рис. 3, 4 (методика SF-36). Наибольший интерес представляет динамика показателей качества жизни по данным специализированного вопросника IBS-QoL-30. Показатели качества жизни при разных вариантах лечения СРК, полученные с использованием данной методики, представлены на рис. 5.

По результатам обеих методик, «прирост» показателей качества жизни у больных на фоне только симптоматического лечения оказался менее значимым по сравнению с пациентами, которые получали Дицетел.

По данным общего вопросника SF-36, наибольший прирост показателей качества жизни пациентов был отмечен по шкалам ролевого физического и физического функционирования, а также по шкале боли. При сравнении общих данных по специализированному вопроснику IBS-QoL-30 у пациентов с СРК, получавших терапию без включения Дицетела, наблюдается незначительное улучшение качества жизни в равной степени по всем шкалам. В то же время, у пациентов основной группы, которые получали Дицетел, произошел более значимый прирост показателей качества жизни, при этом наибольшая позитивная динамика была отмечена по шкалам эмоционального и психического здоровья (Е и МН), что является значимым для пациентов с СРК. Необходимо отметить, что наибольший прирост этих показателей был отмечен у больных с алгическим и диарейным вариантами СРК, тогда как у пациентов с констипационным вариантом прирост показателей по шкалам психического здоровья отмечен в меньшей степени.

Динамическое исследование показателей качества жизни на фоне использования комплексной терапии с включением Дицетела свидетельствует об их более существенном позитивном изменении по сравнению с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы.

Выявленные особенности в очередной раз подтверждает гипотезу патогенеза СРК, отражающую преимущественную значимость как центральной нервной системы, так и висцеро-висцеральных патогенетических механизмов в развитии данного заболевания. При этом, с одной стороны, с точки зрения комплексной диагностики и прогноза СРК, чрезвычайно актуальным является выявление определенных личностных особенностей, которые способствуют развитию данного заболевания даже при отсутствии внешних воздействий возмущающего характера. С другой стороны, оптимизация фармакотерапии болевого аб-

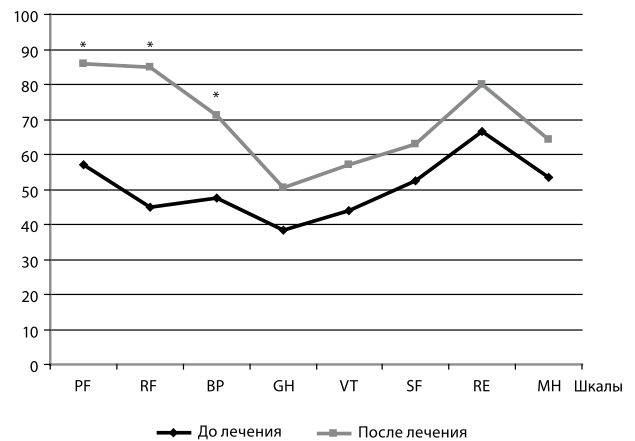


Рис. 3. Динамика качества жизни в основной группе
* Различия достоверны ($p < 0,05$)

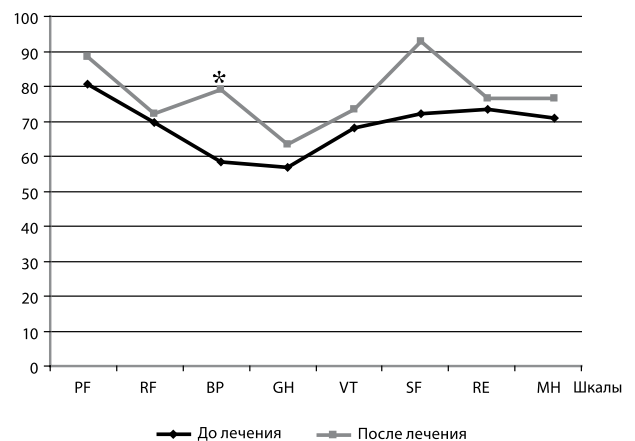


Рис. 4. Динамика качества жизни в контрольной группе
* Различия достоверны ($p < 0,05$)

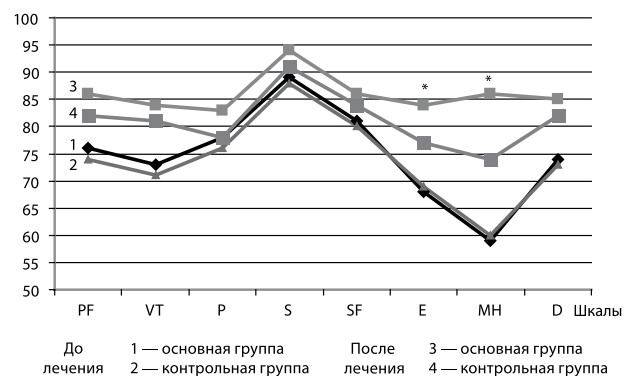


Рис. 5. Динамика изменения качества жизни в обеих группах по вопросу IBS-QoL-30 на фоне лечения: PF — физическое функционирование, VT — жизнеспособность, P — половая жизнь, S — сон, SF — социальное функционирование, E — эмоциональное функционирование, МН — психическое здоровье, D — диета
* Различия достоверны ($p < 0,05$)

доминанного и диспепсического синдромов на ранних сроках обострения заболевания позволяет прервать патофизиологические механизмы прогрессии заболевания и достоверно улучшает качество жизни пациентов.

Преимущество Дицетела, одного из самых эффективных спазмолитиков, основано на избира-

тельности действия в отношении гладких мышц желудочно-кишечного тракта и отсутствии системных холинолитических эффектов и системного вазодилатирующего и кардиотропного действия, свойственного блокаторам кальциевых каналов группы нифедипина [2, 4, 13]. Эти свойства определяют целесообразность его применения при спастических сокращениях гладких мышц желудка и кишечника, сопровождающихся болевыми ощущениями при разных гастроинтестинальных расстройствах, и прежде всего при СПК.

Следует также полагать, что осуществленная нами оценка клинических и психологических проявлений синдрома раздраженного кишечника в зависимости от его вариантов может способствовать углублению знаний об этом синдроме как о психосоматически детерминированной патологии, а оптимизация фармако-

терапии с применением селективного спазмолитика Дицетела может способствовать повышению эффективности терапии с последующим улучшением качества жизни пациентов.

Выводы

Использование Пинавериума бромида характеризуется разносторонней клинической эффективностью, определяемой, прежде всего, выраженным селективным влиянием на тонус гладких мышц кишечника и закономерным снижением сроков купирования болевого абдоминального и диспепсического синдромов.

Включение препарата в схемы лечения синдрома раздраженного кишечника сопровождается приростом качества жизни как по результатам вопросника SF-36, так и по данным вопросника IBS-QoL-30.

Литература

1. Логинов А. С., Парфенов А. И. Болезни кишечника // Рук. для врачей. М.: Медицина, 2000. С. 632.
2. Delmont J. The advantage of adding a musculotropic antispasmodic agent to bran in the treatment of painful constipation in functional bowel syndrome // *Med. Chir. Dig.* 1981. Vol. 10. P. 365–370.
3. Яковлев А. А. Синдром раздраженного кишечника: клинико-патогенетические аспекты и дифференцированная терапия: Дис. докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2002. С. 40.
4. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut.*, 1999. Vol. 45. Suppl. II. P. 1–5.
5. Froguel E., Chaussade S., Roche M. et al. Effect of an intestinal smooth muscle calcium channel blocker (pinavrium bromide) on colonic transit time in humans // *J. Gastrointest. Motil.* 1990. Vol. 2 (3). P. 176–179.
6. Маев И. В., Черемушкин С. В., Лебедева Е. Г. Синдром раздраженного кишечника // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2000. № 5. С. 70–75.
7. Фролькис А. В. Фармакологическая регуляция функций кишечника. Л.: Наука, 1981. С. 204.
8. Базанова С. В. Функционально-двигательные расстройства толстой кишки при неврозах // В кн.: Физиология и патология кишечника. М., 1962. С. 67–70.
9. Климов В. А. Особенности нервно-психических расстройств у больных неспецифическими и нейрогенно-дискинетическими колитами // Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1975. С. 33.
10. Guerot C., Khemache A., Sebbah J. et al. Electrophysiological study of intravenous pinaverium bromide in cardiology // *Curr. Med. Res. Opin.* 1988. Vol. 11 (2). P. 73–79.
11. Белоусова Е. А. Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению // *Фарматека.* 2002. № 9. С. 40–46.
12. Кристен М. О. Новый класс антагонистов кальция, обладающих селективным действием на желудочно-кишечный тракт // *Моторика толстой кишки, патофизиологические и терапевтические аспекты: Матер. симп. М.: Би., 1997. С. 26–38.*
13. Malagelada J. R. Review article: clinical pharmacology models of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 1999. Vol. 13. Suppl. 2. P. 57–64.
14. Kamm M. A., Lennard-Jones J. Constipation. *Wrightson Biomedical Publishing LTD*, 1994. P. 402.
15. Thompson W. G., Longstreth G. F., Drossman D. A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut.* 1999. Vol. 45. Suppl. II. P. 43–47.
16. Pinaverium bromide (Dicetel). In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility.* *Experta Medica*, 1989. P. 42–45.
17. Wood J. D., Alpers D. H., Andrews P. L. R. Fundamentals of neurogastroenterology // *Gut.* 1999. Vol. 45. Suppl. II. P. 6–16.
18. Wesdorp I. C. E. The central role of Ca⁺⁺ as mediator of gastrointestinal motility / In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility.* *Experta Medica*, 1989. P. 20–27.
19. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка. Л.: Наука, 1981. С. 215.
20. Camilleri M. Review article: clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 1999. Vol. 13. Suppl. 2. P. 48–53.
21. Levy C. I., Charbonnier A., Cachin M. Pinoverium bromide and irritable colon // *Sem. Hop. Paris Ther.* 1977. Vol. 53 (7–8). P. 372–374.
22. McCallum R. W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract / In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility.* *Experta Medica*, 1989. P. 28–31.
23. Noel B. Estudio multicentrico del bromuro de pinaverio en syndrome de colon irritable llevado a cabo en Mexico (Multicentre study of pinaverium bromide in irritable bowel syndrome completed in Mexico) // *Invest. Med. Int.* 1988. Vol. 15. P. 190–196.