

УДК 616.34-008-08-037:615.24

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, РЕЗИСТЕНТНОГО К СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИДЕПРЕССАНТА АГОМЕЛАТИНА В СРАВНЕНИИ С АМИТРИПТИЛИНОМ

**О.П. Алексеева,**

ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,  
региональный гастроэнтерологический центр, г. Н. Новгород

*Алексеева Ольга Поликарповна – e-mail: al\_op@mail.ru*

В статье представлена оценка сравнительного лечения синдрома раздраженного кишечника, резистентного к симптоматической терапии, с применением трициклического антидепрессанта amitriptyline и мелатонинергического антидепрессанта агомелатина в комплексной терапии у 29 больных в течение 8 недель. Установлено достоверное снижение депрессивного расстройства и улучшение качества жизни по показателям шкал депрессии CES-D, HADS и шкалы оценки качества жизни IBS-QOL в обеих группах пациентов. В группе лечения агомелатином эффективность лечения и его переносимость были достоверно более выраженными.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, депрессия, антидепрессанты, качество жизни.

In the article presents a comparative assessment of the treatment of irritable bowel syndrome, refractory to symptomatic treatment with the use of the tricyclic antidepressant amitriptyline and melatonin receptor agonists antidepressant of agomelatine have been in the treatment of 29 patients during the 8 weeks. Statistically significant decreasing of depressive disorders and improving the quality of life indicators scales depression CES-D, HADS and scale of assessment of the quality of life IBS-QOL in both groups of patients. In the treatment group agomelatine treatment efficacy and tolerability were significantly more pronounced.

**Key words:** irritable bowel syndrome, depression, antidepressants, quality of life.

**С**индром раздраженного кишечника (СРК) – это комплекс функциональных (не связанных с органической патологией) расстройств продолжительностью более 3 месяцев на протяжении последних 12 месяцев и более, основными клиническими симптомами которого являются боль в животе или абдоминальный дискомфорт, обычно уменьшающиеся после дефекации, сопровождающиеся метеоризмом и нарушениями его функции: запорами, поносами или их чередованием. Это основные представления о СРК в свете консенсуса «Рим III» [1, 2]. Выделяют 3 степени тяжести функциональных нарушений кишечника: легкую, среднюю и тяжелую. При легкой степени пациенты редко обращаются к врачу и отмечают положительный результат от лечебного воздействия. При средней степени тяжести пациенты реже отмечают улучшение от проводимой терапии, обострения болезни провоцируются

различными факторами: острыми кишечными инфекциями, стрессовыми событиями в быту и на работе, большинство из них имеют психопатологические нарушения. Для тяжелых пациентов характерно упорное течение, резистентное к проводимой симптоматической терапии, прослеживается связь болезни с психоэмоциональными нарушениями в форме тревожно-фобических и депрессивных расстройств, требующих, как правило, специального выявления и лечения [3]. Упорная боль в животе может быть маской депрессивного расстройства [4]. В современные алгоритмы лечения больных СРК с рефрактерным течением болезни включены трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [5, 6]. Антидепрессанты могут быть полезны даже при отсутствии депрессии для улучшения общего состояния [5]. Ограничением использования этих препаратов в широ-

кой клинической практике являются серьезные побочные явления, трудность подбора эффективной дозы, необходимость постоянного контакта с пациентом, боязнь назначения препаратов без постоянного наблюдения психиатра.

**Цель исследования:** выявить наличие депрессии и степени ее выраженности у больных СРК, рефрактерных к общепринятой симптоматической терапии с использованием специальных опросников и оценить эффективность комплексного курсового лечения с включением агомелатина, мелатонинергического антидепрессанта в сравнении с трициклическим антидепрессантом amitриптилином.

#### Материалы и методы

Обследованы 32 больных с клиническими проявлениями СРК, у которых при тщательных и многочисленных обследованиях не выявлено органической патологии кишечника и которые не отмечали улучшения от общепринятой симптоматической терапии. Диагноз СРК был поставлен в соответствии с Римскими критериями III [1, 2]. Всем больным было проведено обследование: общие анализы крови и мочи, копрограмма, основные биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование брюшной полости, фиброколоноскопия и/или ирригоскопия по общепринятым методикам.

Диагноз депрессии и оценку эффективности ее лечения устанавливали с применением валидизированных опросников CES-D (Center of Epidemiological studies of USA-Depression, 1977), HADS – госпитальной шкалы тревоги и депрессии (подшкала депрессии) (1983) [7, 8]. Качество жизни оценивали с помощью опросника IBS-QOL [9], предназначенного для больных СРК.

Общепринятое лечение включало миотропные спазмолитики у всех пациентов (мебеверин, пинаверия бромид), больным СРК-3 (с запорами) дополнительно назначали осмотические слабительные (лактолоза, полиэтиленгликоль), больным СРК-Д (с диареей) – лоперамид, больным смешанным вариантом СРК-М (чередование запоров и диареи) – тримебутин. Больные разделены на 2 группы. 16 пациентам дополнительно к общепринятой терапии назначали трициклический антидепрессант amitриптилин, начиная с дозы 10 мг в сутки, при необходимости дозу увеличивали через 2 недели до 20 мг в сутки (1-я группа). 15 пациентам дополнительно назначен агомелатин (Вальдоксан) (2-я группа). Агомелатин назначали, начиная с дозы 25 мг – 1 таблетка на ночь, при недостаточной эффективности дозу через 2 недели увеличивали до 50 мг – 2 таблетки на ночь, курс лечения также составил 8 недель. Эффективность терапии оценивали по совокупному количеству симптомов, балльным шкалам депрессии и качества жизни до и после 8-недельного курса терапии.

Поскольку в исследовании использовались балльные шкалы, статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни [10]. Вычислялись величины показателя критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (U<sub>выч.</sub>) для заданных пар признаков и сравнивались с критическими (табличными) значениями (U<sub>табл.</sub>) для подходящего уровня достоверности различий (P). При увеличении различий между выборками показатель U<sub>выч.</sub> уменьшается. Оценка достоверности различий показате-

лей проводилась в двух направлениях. Первое включало оценку связанных показателей внутри 1-й и 2-й групп лечения и характеризовало отдельную эффективность приема amitриптилина в первой группе и агомелатина во второй группе на фоне применения общепринятой терапии в обеих группах. Второе направление состояло в оценке несвязанных показателей между 1-й и 2-й группами и отражало сравнительную эффективность применения amitриптилина и агомелатина.

#### Результаты исследования

Среди больных были 8 мужчин и 24 женщины, что не противоречит данным литературы о том, что СРК преимущественно страдают женщины. Возраст мужчин находился в диапазоне от 30 до 40 лет (среднее значение  $36 \pm 3$  года), у женщин средний возраст составил  $43 \pm 4$  года, при этом было установлено два возрастных диапазона от 18 до 40 (12 больных) и от 40 до 54 лет (12 больных). Все больные имели давность болезни более 3 лет, в среднем 6,5 года. По результатам углубленного повторного обследования у 1 пациентки с диарейным вариантом СРК выявлена лимфома тонкой кишки, больная из исследования исключена. В процессе лечения 2 пациента (по 1 из каждой группы) отказались от лечения и были исключены из исследования. В исследовании участвовали 29 больных.

Основными симптомами болезни были боль, вздутие и/или дискомфорт в животе. Эту жалобу предъявляли все пациенты. Вариант с преобладанием запоров (СРК-3) был у 15 пациентов, с преобладанием диареи (СРК – Д) только у 2 лиц и 12 человек наблюдались со смешанным вариантом (СРК – М), чередованием запоров и поносов. Кроме основных, у больных были установлены другие многообразные проявления (симптомы): головная боль по типу мигрени, нарушение ритма и характера сна, слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, снижение настроения и аппетита, незначительное похудение в течение последнего года, жжение в различных частях тела. Всего выделено 15 основных симптомов, встречающихся в разных комбинациях у каждого пациента. Оценивали общее число симптомов у каждого больного до и после лечения.

У всех 29 пациентов была выявлена депрессия по опросникам CES-D и HADS. По степени выраженности депрессивного расстройства больные до лечения распределились следующим образом: по шкале CES-D пациентов с легким депрессивным расстройством (19–25 баллов) было в 2 раза меньше – 9 лиц, чем с выраженной депрессией ( $\geq 26$  баллов) – 20 больных. При использовании шкалы HADS получены следующие результаты: субклинически выраженная депрессия (8–10 баллов) зарегистрирована у 8 лиц, клинически выраженная депрессия ( $\geq 11$  баллов) – у 21 пациента. После лечения выраженная депрессия сохранялась только у 2 больных по результатам обеих шкал. Полностью купирована депрессия у 13 лиц (по шкале CES-D) и у 14 лиц (по шкале HADS). Оценка депрессии по шкалам до и после лечения соответствовала клиническим проявлениям болезни (количеству симптомов). До лечения общее количество симптомов составляло от 6 до 14 у каждого пациента, после лечения – от 1 до 6, за исключением 2 больных с сохранившейся выраженной депрессией после лечения, у которых общее количество симптомов не уменьшилось. Дозу amitриптилина в первой группе больных

через 2 недели лечения с 10 до 20 мг пришлось увеличить у 13 пациентов из 15. Дозу агомелатина во второй группе пациентов увеличили через 2 недели лечения с 25 до 50 мг только у 2 больных.

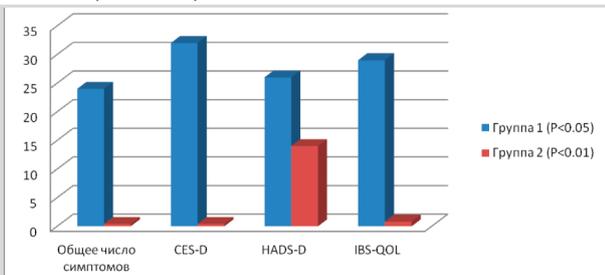
Оценка достоверности различий в динамике клинических симптомов, выраженности депрессии и показателей качества жизни у пациентов проводилась внутри 1-й и 2-й групп в парных связанных выборках по состоянию до и после лечения и представлена в таблице 1.

**ТАБЛИЦА 1.**

*Оценка достоверности различий в динамике клинических симптомов, выраженности депрессии и показателей качества жизни у пациентов внутри 1-й и 2-й групп на фоне лечения*

Параметры критерия U		
Показатели	Группа 1	Группа 2
Общее число симптомов	Увыч. = 24; Утабл. = 56 P < 0,05	Увыч. = 0; Утабл. = 47 P < 0,01
CES-D, баллы	Увыч. = 32; Утабл. = 56 P < 0,05	Увыч. = 0; Утабл. = 47 P < 0,01
HADS-D, баллы	Увыч. = 26; Утабл. = 56 P < 0,05	Увыч. = 14; Утабл. = 47 P < 0,01
IBS-QOL, баллы	У выч. = 29; табл. = 56 P < 0,05	Увыч. = 0; Утабл. = 47 P < 0,01

В результате лечения получен отчетливый клинический ответ в обеих группах больных по всем исследуемым показателям. Вместе с тем, достоверность различий после лечения во второй группе больных была выше: P < 0,01, в первой группе P < 0,05. Анализ показателей в каждой группе показал следующее. На фоне лечения amitriptylinom наблюдалось улучшение у большинства больных в виде купирования таких симптомов, как абдоминальная боль, дискомфорт в животе, вздутие, раздражительность, снижение настроения и аппетита. Сохранялись такие симптомы, как слабость, повышенная утомляемость, нарушения сна, запоры. 7 из 15 пациентов отмечали появление сухости во рту. Купирование депрессии (значение шкалы CES-D ≤ 18 зарегистрировано у 2 лиц, значение шкалы HADS ≤ 7 зарегистрировано у 3 больных из 15; снижение депрессии на одну ступень выявлено у 10 пациентов, отсутствие эффекта от терапии было у 2 больных. При включении в терапию агомелатина было купировано большинство клинических симптомов. Купирование депрессии по шкале CES-D отмечено у 11 больных, по шкале HADS – у 9 лиц; снижение депрессии на одну ступень зарегистрировано у 3 пациентов, эффект получен у всех 14 больных. Рисунок 1 демонстрирует отчетливую разницу в лечении по всем изученным клиническим показателям и преимущество агомелатина перед amitriptylinom.



**РИС. 1.**

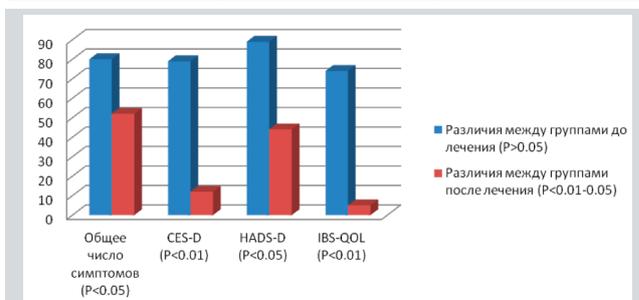
*Динамика различий показателей внутри групп после лечения (по величине критерия U).*

Оценка достоверности различий в динамике клинических симптомов, выраженности депрессии и показателей качества жизни у пациентов между группами 1 и 2 в парных несвязанных выборках на фоне лечения представлена в таблице 2 и проиллюстрирована на рис. 2.

**ТАБЛИЦА 2.**

*Оценка достоверности различий в динамике клинических симптомов, выраженности депрессии и показателей качества жизни у пациентов между группами 1 и 2 в парных несвязанных выборках до и после лечения*

Показатели	Параметры критерия U	
	До лечения	После лечения
Общее число симптомов	Увыч. = 80; Утабл. = 66 P > 0,05	Увыч. = 52; Утабл. = 66 P < 0,05
CES-D, баллы	Увыч. = 79; Утабл. = 66 P > 0,05;	Увыч. = 12; Утабл. = 51 P < 0,01
HADS-D, баллы	Увыч. = 89; Утабл. = 66 P > 0,05	Увыч. = 44; Утабл. = 51 P < 0,05
IBS-QOL, баллы	Увыч. = 74; Утабл. = 66 P > 0,05	Увыч. = 5; Утабл. = 51 P < 0,01



**РИС. 2.**

*Динамика различий показателей между группами до и после лечения (по величине критерия U).*

Сравнение исследуемых показателей между группами 1 и 2 подтвердили лучший результат лечения больных с применением агомелатина. До лечения достоверности различий между группами пациентов не было по всем показателям, что подтверждает однородность сравниваемых показателей в группах. После лечения достоверность различий получена по всем изученным параметрам. Следует отметить, что по шкале HADS-D достоверность различий была меньше (P < 0,05), чем при использовании шкалы CES-D. Это может быть связано с несколько более жесткими критериями оценки депрессии по этой шкале, чем при использовании шкалы CES-D [7]. По общему количеству клинических симптомов достоверность различий также составила < 0,05. Основные клинические симптомы: боль в животе, дискомфорт в животе и вздутие были купированы у большинства больных в 1-й группе – 13 из 15 пациентов и у всех лиц во второй группе. В 1-й группе после лечения сохранялись такие признаки, как слабость, утомляемость, сонливость в дневное время, запоры у 3 пациентов; во 2-й группе больных после лечения из остаточных симптомов зарегистрирована повышенная утомляемость у 4 из 14 больных. Следует отметить улучшение ритма и характера сна у всех лиц второй группы, хорошую переносимость лечения без побочных эффектов. Все пациенты отметили удобство применения препарата – однократно на ночь. Почти полное купирование симптомов на фоне лечения агомелатином нашло

отражение в улучшении качества жизни этих пациентов: достоверность различий по шкале IBS-QOL между двумя группами была высокой и составила 0,01.

### Обсуждение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это распространенная биопсихосоциальная функциональная патология, диагностика которой основывается на клинической оценке устойчивой совокупности симптомов (Римские критерии I, II, III) [1]. Природа кишечных нарушений при СРК до конца не известна. Большинство ученых считают, что это многофакторное заболевание, в основе которого лежит нарушение взаимодействия в системе «головной мозг-кишка», приводящее к нарушению двигательной функции кишечника (запоры, диарея) и висцеральной гиперчувствительности (абдоминалгия). Известное выражение, что толстая кишка является громоотводом психических реакций, имеем под собой реальную основу. Клиническим особенностям СРК являются многообразие жалоб, их изменчивость, связь ухудшения самочувствия с психоэмоциональными факторами, наличие психоневротических расстройств [11]. В лечении СРК, наряду с симптоматическим лечением (слабительные, антидиарейные, спазмолитические средства), оправдано назначение психотропных препаратов.

Антидепрессанты в низких дозах (меньших, чем для лечения депрессии) могут быть полезны даже в отсутствие депрессии [12]. Эффект трициклических антидепрессантов при СРК доказан [5], при этом он может не зависеть от дозы препарата [6]. Механизм действия антидепрессантов при СРК остается мало изученным и реализуется не только через центральные, но, по-видимому, и периферические звенья нервной системы [13]. Проведен мета-анализ 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований оценки эффективности ТЦА и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у больных СРК ( $n = 592v508$ ) [13]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности как ТЦА, так и СИОЗС, показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) оказался равным 4 (для ТЦА) и 3,5 (для СИОЗС). При этом эффективность ТЦА в купировании абдоминальной боли была более выраженной, чем СИОЗС. Ограничение использования этих групп антидепрессантов в лечении СРК связано с низкой приверженностью больных к лечению в связи с побочными эффектами и недостаточно хорошей переносимостью [13]. Разработка и применение эффективных и более безопасных препаратов, пригодных для использования в амбулаторной практике, остается нерешенной проблемой.

Агомелатин (Вальдоксан) – первый мелатонинергический антидепрессант, обладающий высокой эффективностью в отношении купирования депрессии в сочетании с быстрой регрессией симптомов и развитием ремиссии в короткие сроки [14]. Возможно, этим можно объяснить полученные нами лучшие результаты лечения в группе больных, получающих агомелатин. Препарат имеет хорошую доказательную базу, в том числе при сравнении с другими антидепрессантами [15]. Несомненным достоинством препарата следует считать простой и удобный режим дозирования, превосходный профиль переносимости, а

следовательно и приверженности к лечению, а также безопасность при длительной терапии, отсутствие синдрома отмены [14, 16]. При оценке результатов лечения в группе пациентов с применением агомелатина побочных эффектов в течение 8 недель не зарегистрировано, в то время как почти у половины пациентов, получавших amitriptyline, отмечена сухость во рту. Один из главных показателей – качество жизни (по результатам опросника IBS-QOL), был выше при использовании в комплексной терапии мелатонинергического антидепрессанта агомелатина, чем ТЦА amitriptyline.

### Выводы

**1.** Использование шкал оценки депрессии CES-D и HADS позволяет оперативно и адекватно выявить наличие депрессии у больных СРК, резистентных к симптоматической терапии.

**2.** Депрессивное расстройство выявлено у всех больных СРК, резистентных к симптоматической терапии. Пациентов с выраженной депрессией было в 2 раза больше, чем с легким депрессивным расстройством.

**3.** При включении антидепрессантов в комплексную терапию больных СРК, резистентных к симптоматической терапии, получен клинический эффект, как при назначении amitriptyline, так и агомелатина. Дозы используемых препаратов были невысокими у большинства пациентов: 20 мг amitriptyline и 25 мг агомелатина в сутки.

**4.** Клинический ответ при использовании в комплексной терапии агомелатина был достоверно более выраженным в уменьшении симптомов болезни, выраженности депрессии и улучшении качества жизни, чем при использовании amitriptyline.

**5.** Переносимость терапии была лучше в группе больных с применением в комплексной терапии агомелатина. Побочных эффектов терапии в этой группе не зарегистрировано.

**6.** У половины больных в группе с применением amitriptyline отмечена сухость во рту как побочный эффект терапии.

**7.** Использование антидепрессантов в лечении СРК, резистентного к симптоматической терапии, купирует симптомы болезни и улучшает качество жизни больных.



### ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and Rome III process. *Gastroenterology*. 2006. Apr. № 130. P. 1377-1390.
2. Thompson W.G. The Road to Rome. *Gastroenterology*. 2006. № 130. P. 1552-1551.
3. Wang W., Pan G., Qian J. Cognitive therapy for patient with refractory irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2002. № 41. P. 156-159.
4. Sans de la Garza C.L., Gammez Guerrero S., Serrano Guerra E., Gutierrez Casares J.R. Recurrent abdominal pain in primary care: study of functional recurrent abdominal pain. *An. Esp. Pediatr*. 2002. November 1. № 53 (5). P. 458-468.
5. Drossman D.A., Toner B.B., Whitehead W.E., et al. Cognitive-behavioural therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003. № 125. P. 19-31.
6. Halpert A., Dalton C.B., Diamant N.E., et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am. J. Gastroenterol*. 2005. № 100. P. 664-671.
7. Андрищенко А.В., Дробижев М.Д., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики. *Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2003. № 5. С. 11-18.  
Andryushchenko A.V., Drobizhev M.D., Dobrovolskiy A.V. Sravnitel'naya ocenka shkal CES-D i HADS v diagnostike depressiy obshhemedicinskoy praktiki. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova*. 2003. № 5. С. 11-18.

- 8.** Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr.Scand.* 1983. Vol. 67. P. 361-370.
- 9.** Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E. et al. Further validation of the IBS-QOL: disease-specific quality of life questionnaire. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. № 95. P. 999-1007.
- 10.** Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1978. 294 с.  
Gubler E.V. Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh processov. L.: Medicina, Leningr. otd-nie, 1978. 294 s.
- 11.** Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки. *Росс. журнал гастроэнтерол. гепатол.* 1993. № 2 (3). С. 27-31.  
Ivashkin V.T. Sindrom razdrzhennoy kishki. *Ross. zhurnal gastroenterol. gepatol.* 1993. № 2 (3). S. 27-31.
- 12.** Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Функциональные расстройства кишечника. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. № 4. С. 224-235.  
Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Funkcional'nye rastroystva kishhechnika. *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie.* 2008. № 4. S. 224-235.
- 13.** Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2009. March. № 58 (3). P. 367-378.
- 14.** Emsley R. Efficacy and safety of agomelatine (25mg/50mg), a melatonergic and specific serotonergic antidepressant, in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Neuropsychopharm.* 2004. № 7 (S1).P. 174.
- 15.** Montgomery S.A., Kasper S. Severe depression and antidepressants. Focus on pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007. № 22. P. 283-291.
- 16.** Kennedy S. Sexual function in remitted depressed patient following agomelatine and venlafaxine XR treatment. *Eur. Neuropsychopharm.* 2005. № 15 (S3). P. 111.