И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, **Д.Т.ДИЧЕВА,** к.м.н., доцент, **Д.Н.АНДРЕЕВ, Ю.С.СЕНИНА,**
кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

ПРИМЕНЕНИЕ МИОТРОПНОГО СПАЗМОЛИТИКА ДИЦЕТЕЛ®

В ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Синдром раздраженного кишечника относится к функциональным заболеваниям с благоприятным прогнозом течения. В патогенезе СРК ведущую роль играет нарушение деятельности центральной и вегетативной нервной системы, выражающееся в изменении нейрогуморальной регуляции и функционального состояния кишечника. Основными целями терапии пациентов с СРК являются достижение клинической ремиссии и восстановление социальной активности больного. Ключевую роль в лечении СРК играют спазмолитические средства, использующиеся как с целью купирования болевого синдрома, так и в качестве курсовой поддерживающей терапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, болевой абдоминальный синдром, миотропные спазмолитики, пинаверия бромид

Хотя синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к функциональным заболеваниям с благоприятным прогнозом, терапия этой патологии чрезвычайно трудна, а длительной ремиссии удается добиться лишь у 10% пациентов. После полного курса лечения лишь у 30% больных наступает значительное улучшение самочувствия, в то время как около 60% пациентов продолжают испытывать клинические симптомы данной патологии [6].

СРК — это комплекс функциональных, т.е. не связанных с органическим поражением, расстройств толстой кишки, продолжающихся свыше 3 месяцев [1]. Для СРК характерны такие клинические проявления, как боль, дискомфорт в животе, которые ослабевают после акта дефекации и связаны с изменением частоты дефекации и/или формы стула [2].

Согласно современным представлениям, основным патогенетическим механизмом формирования СРК является нарушение висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленное снижением порога восприятия боли и/или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия [3]. Важную роль в возникновении моторных нарушений у пациентов с СРК играют психоэмоциональные факторы. Многими исследователями продемонстрирована четкая связь дебюта заболевания и последующих обострений с психотравмирующими ситуациями [4, 5, 8].

Во всем мире СРК страдает в среднем 20% населения, показатель этот варьирует в пределах от 9 до 48% в различных популяциях. Наиболее часто эта патология встречается у женщин — в 64—69% случаев [4]. СРК чаще страдают молодые пациенты, и нередко это заболевание сочетается с другой функциональной патологией желудочно-кишечного тракта.

В РФ только 10% пациентов с симптомами СРК обращаются за помощью к специалистам, при этом 5% пациентов могут длительно наблюдаться у врачей других специальностей — чаще всего это гинекологи, урологи, хирурги и эндокринологи [1, 4].

Причины развития СРК окончательно не изучены, но наиболее доказанными этиологическими факторами являются:

- нарушение привычного режима питания;

- недостаточное содержание балластных веществ, растительной клетчатки в рационе (способствует развитию СРК с запорами);
- малоподвижный образ жизни, несоблюдение санитарно-гигиенических норм;
- гинекологические заболевания (могут вызывать рефлекторные нарушения моторной функции толстого кишечника);
- перенесенные кишечные инфекции;
- нервно-психические факторы и психоэмоциональные стрессовые ситуации.

Ведущую роль в патогенезе СРК играет нарушение деятельности центральной и вегетативной нервной системы в виде изменений нейрогуморальной регуляции и функционального состояния кишечника, в т.ч. реакции его на стресс [1, 5].

Имеются данные, что развитие СРК является следствием стрессового расстройства с нарушением связей по оси «мозг — кишечник», в т.ч. на уровне иммунной регуляции, включая TLR-рецепторы [5]. Например, в результате перенесенной стрессовой ситуации возможно развитие нарушений в серотонинергической системе в виде снижения чувствительности ингибиторных пресинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов фронтальной части коры головного мозга [6].

По мнению Yeo A., Boyd P. и соавт. (2004), формированию СРК способствует генетически детерминированная гипоталамо-гипофизарная функциональная патология и патология энтеральной нервной системы. В этом случае отмечается неадекватная продукция серотонина и других биологически активных веществ, оказывающих влияние на состояние психоэмоциональной сферы и сократительную активность кишечника. В более поздних работах было показано, что серотониновые рецепторы (5-HT_3 и 5-HT_4) участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах и обуславливают клинические проявления: абдоминальную боль, рвоту, запор, диарею, нарушенное пищевое поведение, измененные сенсомоторные рефлексы [5, 7].

В развитии СРК большую роль играет нарушение функции гастроинтестинальной эндокринной системы и дисбаланс в продукции гормонов, влияющих на моторную активность толстой кишки (холецистокинина, соматостатина, вазоактивного интестинального полипептида, нейротензина). Нарушение в балансе катехоламинов, биогенных кининов, кишечных гормонов (мотилина), эндогенных опиоидов приводит к дисрегуляции моторики кишечника (первичная дискинезия толстой кишки) [1]. Обусловленное висцеральной гиперчувствительностью повышение сократительной активности мышечного слоя приводит к спазму кишечника и является основной причиной развития абдоминальной боли. Повышение чувствительности рецепторного аппарата кишки ведет к тому, что обычные физиологические процессы, которые в норме не ощутимы для человека (перистальтика, пассаж пищевого химуса и кишечных газов), при висцеральной чувствительности становятся ощутимыми и могут носить болевой характер, что обозначается термином аллодиния [8].

После полного курса лечения лишь у 30% больных наступает значительное улучшение самочувствия, в то время как около 60% пациентов продолжают испытывать клинические симптомы данной патологии.

Примерно у 45—70% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, в течение длительного времени может сохраняться кишечная симптоматика и нарушение микробиоценоза кишечника. Именно у этой категории пациентов формируется постинфекционный СРК, который встречается в 10—15% всех случаев СРК. Кишечная микробиота оказывает катаболическое воздействие на многие экзогенные и эндогенные субстраты, способствует выработке газов и короткоцепочечных жирных кислот в результате кишечной ферментации. Она также способна оказывать прямое влияние на эпителиальные и иммунокомпетентные клетки кишечника. При СРК исследователями отмечались количественные изменения микрофлоры: с увеличением количества условно-патогенных бактерий и уменьшением пула лактобактерий и бифидобактерий.

Выделяют четыре клинических подтипа СРК в зависимости от ведущего симптома [6, 8]:

1. СРК с запором (твердый или фрагментированный стул в 25% и более дефекаций).

2. СРК с диареей (кашицеобразный или водянистый стул в 25% и более дефекаций).

3. Смешанный подтип СРК (твердый или фрагментированный и жидкий стул приблизительно в равных пропорциях, но в 25% и более дефекаций).

4. Неклассифицированный подтип СРК.

Ведущую роль в патогенезе СРК играет нарушение деятельности центральной и вегетативной нервной системы в виде изменений нейрогуморальной регуляции и функционального состояния кишечника, в т.ч. реакции его на стресс.

Установлено, что основным клиническим проявлением СРК независимо от его формы является болевой абдоминальный синдром, который наблюдается у 50—90% больных. Боль локализуется вокруг пупка или внизу живота и имеет различную интенсивность. Характерно уменьшение интенсивности или купирование боли после акта дефекации или флатуленции (отхождения газов) [1]. Таким образом, при СРК боль преимущественно вызвана спазмом, непроизвольным сокращением гладких мышц кишечника и их неадекватным расслаблением [8].

Нарушение стула отмечается у 55% больных и выражается в появлении диареи или запора. Наиболее характерно возникновение диареи после еды, чаще в первой половине дня, частота дефекаций колеблется от 2 до 4 раз за короткий период времени. Как правило, отмечаются императивные позывы к дефекации, которые существенно снижают качество жизни пациентов, ограничивают их социальную активность. Частое посещение туалета, трудность контроля возникновения позыва к дефекации создают ощущение, что болезнь неизлечима, и приводят к тревожности и эмоциональной лабильности пациента, даже к возникновению канцерофобии. Также для СРК характерно отсутствие полифекалии. Наличие дефекации в ночные часы является симптомом тревоги и не характерно для данной патологии.

При СРК с преобладанием запоров возможен «овечий» кал, стул в виде карандаша, а также пробкообразный стул (выделение плотных, оформленных каловых масс в начале дефекации, а затем кашицеобразный или в ряде случаев водянистый стул). Нередко пациенты испытывают чувство неполного опорожнения кишечника.

Особенностью СРК является содержание большого количества слизи в каловых массах. Усиленная продукция слизи бокаловидными клетками обусловлена механическим раздражением толстой кишки в связи с замедленной эвакуацией [1, 6]. По этой причине одним из первых названий данной патологии был «слизистый колит».

У пациентов, страдающих СРК, метеоризм обычно усиливается к вечеру, нарастает перед дефекацией и уменьшается после нее. Довольно часто метеоризм имеет локальный характер, что обусловлено сложной архитектоникой кишечника. **Сочетание локального метеоризма с болями образует три основных синдрома** [1]:

1. Синдром селезеночного изгиба (чувство распирания, полноты в левом верхнем отделе живота; боли в левой половине грудной клетки; сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, чувство страха; скопление газа в области селезеночного изгиба).

2. Синдром печеночного изгиба (чувство полноты, давления, боли в левом подреберье, иррадиирующие в эпигастральную область, в правое плечо, правую половину грудной клетки).

3. Синдром слепой кишки (встречается довольно часто и симулирует клинику аппендицита).

Для СРК характерны также и не гастроэнтерологические симптомы: головная боль, ощущение внутренней дрожи, боли в спине, ощущение неполного вдоха [6].

Для диагностики СРК используют лабораторные методы (клинический анализ крови, общий анализ мочи — без отклонений, копрологический анализ, бактериологический анализ — без отклонений от нормы), инструментальные методы (рентгенологическое исследование толстого кишечника — при-

знаки дискинезии, неравномерное заполнение и опорожнение, чередование спастически сокращенных и расширенных участков толстого кишечника; ректороманоскопия, колоноскопия — обычно не выявляют патологических изменений, довольно часто обнаруживается скопление слизи и склонность к спазмам кишечника) [1].

Чрезвычайно важно помнить, что диагноз СРК ставится путем исключения, поэтому своевременное и полное обследование пациентов является необходимым условием его постановки.

При прицельном опросе у пациента должны исключаться симптомы тревоги, делающие диагноз маловероятным. К ним относят:

- ректальные кровотечения, наличие макро- и микропримесей крови в кале;
- снижение массы тела пациента;
- хроническую диарею;
- анемию и другие изменения в анализах крови;
- лихорадку;
- начало болезни у лиц старше 50 лет;
- рак и воспалительные заболевания кишечника у родственников;
- ночную симптоматику.

Дифференциальную диагностику проводят с воспалительными заболеваниями кишечника; инфекционными и паразитарными поражениями; дивертикулярной болезнью; полипозом, раком толстой кишки; проктоанальной патологией; синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке; заболеваниями тонкой кишки, сопровождающимися диареей и синдромом мальабсорбции; психическими заболеваниями; нейроэндокринными опухолями; эндокринными заболеваниями; гинекологической патологией [6, 8].

ТЕРАПИЯ СРК

Основной целью терапии СРК является достижение клинической ремиссии и восстановление социальной активности больного. При этом стоит отметить, что рекомендации по модификации образа жизни и диете недостаточно эффективны.

Ключевую роль в лечении СРК играют спазмолитические средства, использующиеся как с целью купирования болевого синдрома, так и в качестве курсовой поддерживающей терапии. Предпочтение отдается миотропным спазмолитикам, одним из представителей которых является пинаверия бромид (Дицетел®).

Дицетел® оказывает спазмолитическое действие за счет блокады поступления ионов Ca^{2+} через кальциевые каналы гладкомышечных клеток стенки кишечника. Блокировка вышеназванных каналов приводит к снижению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и, как следствие, к купированию мышечного спазма. Вторым механизмом купирования боли является уменьшение висцеральной гиперчувствительности, приводящей к спазмофилии. Этот эффект обусловлен тем, что препарат блокирует также кальциевые каналы рецепторов, локализованных в слизистой оболочке.

Преимуществом прапарата Дицетел® является избирательность действия по отношению к гладкомышечным структурам желудочно-кишечного тракта. В связи с этим Дицетел® лишен антихолинергических эффектов, системного вазодилатирующего кардиотропного действия, свойственного другим блокаторам кальциевых каналов, например группы нифедипина.

Эффективность препарата Дицетел® в лечении функциональных расстройств кишечника, в частности СРК, показана многими зарубежными и отечественными исследователями.

При лечении СРК в остром периоде Дицетел® назначается по 100 мг 3 раза в сутки во время еды в течение 3—7 дней. По мере стихания симптоматики доза уменьшается до 50 мг 3—4 раза в день, рекомендуемая длительность курса колеблется от 2 до 6 недель [12].

На протяжении последних 20 лет эффективность пинаверия бромида продемонстрирована в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях Levy (1977), Dubarry и Quinton (1977), Delmont (1981), D'Eredita и соавт. (1983), Virat и Hueber (1987), Awad и соавт. (1995), Wittmann и соавт. (1998) и Tougas и соавт. (2000).

В общей сложности пинаверия бромид был изучен более чем у 6 400 пациентов. Во всех исследованиях он хорошо переносился с минимальным

количеством побочных эффектов. В доступной нами литературе отмечается хороший профиль безопасности.

В литературе отмечается хороший профиль безопасности Дицетела®. Вышеприведенные данные согласуются и с нашим клиническим опытом.

Поскольку у пациентов с СРК отмечается выраженный метеоризм, способствующий усилению болевого абдоминального синдрома, важным звеном терапии, кроме спазмолитиков, являются пеногасители (симетикон, диметикон). В настоящее время оцениваются потенциальные терапевтические возможности препаратов, воздействующих на микрофлору, таких как кишечные антисептики, пре- и пробиотики. Однако при прекращении медикаментозной терапии СРК часто рецидивирует [6, 8].

При СРК, как при многофакторном заболевании, нельзя недооценивать роль психотерапевтической коррекции, особенно у пациентов с длительными болевым и диспепсическим синдромами, а также у больных, регулярно испытывающих психологический стресс (например, на работе) или перенесших психотравмирующие жизненные ситуации. Так, в практике находят применение различные психотерапевтические техники (поддерживающая, когнитивная или поведенческая психотерапия). Наряду с этим активно используются медикаментозные средства для коррекции психоэмоционального статуса пациента [6, 8, 9].

В заключение необходимо сказать, что Дицетел® является препаратом выбора при всех типах СРК. Будучи миотропным спазмолитиком, он селективно влияет на тонус гладких миоцитов желудочно-кишечного тракта. Эффективность препарата была показана многими зарубежными и отечественными исследователями. Дицетел® может включаться как в общий комплекс лечебных мероприятий при СРК, так и назначаться в виде монотерапии. Хороший профиль безопасности позволяет назначать препарат повторными курсами [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов / Диагностика болезней органов пищеварения. — М.: Мед. лит., 2000. — Т.1. — С. 219—225.
2. Bradley B. Bolen IBS. What Your Doctor Knows About Treating IBS. Management Guidelines 2009; Com Guide Updated December 05, 2011.
3. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome // Gastroenterology. 2002; 123: 2108—2131.
4. Agreus L., Talley N.J., Svardsudd K., Tibblin G., Jones M.P. Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: The value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors // Scand J Gastroenterol. 2000, 35: 142—151.
5. Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника // Лечащий врач. — 2001. — №7.
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 442—450.
7. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // Gut. 2009, Mar; 58(3): 367—378.
8. Самсонов А.А., Баранова Е. Н., Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Андреев Н.Г. Синдром раздраженного кишечника — болезнь со многими неизвестными, некоторые терапевтические аспекты // Лечащий врач. — 2012. — №2.
9. Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника // Лечащий врач. — 2011. — №7.
10. Удовиченко Т.Г., Токарева А.В., Пасечников В.Д. Эффективность применения Дицетела в терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. — Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2011. — №2—3. — С. 94.
11. Самсонов А.А. Миотропный спазмолитик Дицетел — препарат выбора при всех типах синдрома раздраженного кишечника. — Медицинский вестник. — 2010. — №12 (517).
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Краснолобова Л.П., Попова Е.В.. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии // Consilium Medicum. 2011. Приложение по гастроэнтерологии. №1. С 24—27.
13. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome.Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 355—61.