

БИЛИАРНАЯ БОЛЬ: ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

Н.А. Агафонова Кафедра гастроэнтерологии РГМУ, Москва

Билиарная патология занимает одно из центральных мест в современной гастроэнтерологии. Это обусловлено широким распространением как функциональных, так и органических заболеваний желчного пузыря (ЖП) и желчных путей. Одним из главных клинических проявлений патологии билиарной системы (БС) является болевой синдром.

Боль – это субъективное ощущение, возникающее вследствие поступления в центральную нервную систему патологических импульсов с периферии, в отличие от болезненности, которая определяется при обследовании, например пальпации. Абдоминальные боли подразделяют на острые, которые развиваются быстро или, реже, постепенно, имеют короткую продолжительность (минуты, редко несколько часов), и хронические, для которых характерно постепенное начало, сохранение или рецидивирование болевого синдрома на протяжении недель и месяцев [14].

По механизму возникновения боли в брюшной полости подразделяются на висцеральные, париетальные (соматические), отраженные (иррадиирующие) и психогенные. Наибольшее значение в плане установления диагноза и выбора метода лечения при билиарной патологии имеет дифференциальный диагноз между соматической и висцеральной болью. Висцеральная боль при патологии БС возникает в ответ на быстрое увеличение внутрипротокового давления и растяжения стенки ЖП и желчевыводящих путей благодаря раздражению болевых рецепторов, расположенных в мышечной оболочке этих органов. При этом интенсивность боли прямо пропорциональна скорости нарастания внутрипросветного давления в органе и его диаметру. Висцеральная боль, как правило, носит приступообразный характер. Классическим примером висцеральной боли при патологии БС является печеночная или желчная колика. Желчная колика характеризуется схваткообразными болями в правом верхнем квадранте живота и/или эпигастриальной области, которые носят быстро нарастающий и интенсивный характер. На высоте болей пациенты с желчной коликой часто вынуждены принимать вынужденную позу. Висцеральная боль не имеет четкой локализации и носит разлитой характер. Нередко наблюдается характерная иррадиация в правые надплечье, лопатку. Повышение внутрипротокового давления может сопровождаться рефлекторной тошнотой, рвотой, не приносящей облегчения. При осмотре пациента определяется неотчетливо локализованная болезненность в эпигастриальной области и правом подреберье. Причины развития желчной гипертензии и желчной колики весьма разнообразны. При желчнокаменной болезни спазм мускулатуры желчевыводящих путей может быть обусловлен ущемлением камня в шейке ЖП или камнями в протоках, наличием холангита, развитием синдрома Мириizzi; после удаления ЖП желчная колика может быть связана с рецидивными или резидуальными камнями в желчных протоках. Причиной желчной колики может быть также попадание инородных тел в желчевыводящие пути, вызывающих их обструкцию: глистная инвазия, гемобилия (прохождение сгустков крови), прорыв паразитарных кист и абсцессов печени. В качестве провоцирующих внешних воздействий при возникновении висцеральной боли могут выступать нарушение диеты, тряская езда, эмоциональное перенапряжение. Для купирования висцеральных болей традиционно используются релаксанты гладкой мускулатуры.

Париетальная боль при патологии БС обусловлена патологическим процессом в брюшинном покрове. В отличие от висцеральной она носит длительный, постоянный и интенсивный характер. Боль отчетливо локализована в соответствии с пораженной зоной,

имеет характерную иррадиацию. При пальпации живота определяются локальная болезненность и признаки вовлечения в патологический процесс брюшинного покрова. Как правило, отмечается лихорадка и лейкоцитоз. Причины развития париетальной боли – воспалительные и опухолевые болезни желчевыводящих путей (острый холецистит, холангит, неоплазии желчевыводящих путей). Применение спазмолитиков для купирования париетальной боли является неэффективным и противопоказанным. Подавляющему большинству больных с наличием соматических болей требуется хирургическое лечение.

Иррадирующая боль локализуется в разных областях, удаленных от патологического очага. Она возникает в тех случаях, если импульс висцеральной боли чрезмерно интенсивен (например, при прохождении камня) или при анатомическом повреждении органа (например, при ущемлении кишки). Иррадирующая боль передается на участки поверхности тела, которые имеют общую корешковую иннервацию с пораженным органом брюшной полости. Так, при повышении давления в кишечнике вначале возникает висцеральная боль, которая затем иррадирует в спину, при билиарной колике – в спину, правую лопатку и/или плечо.

Психогенная боль возникает при отсутствии периферического воздействия, или если оно играет роль пускового или предрасполагающего фактора. Особая роль в ее возникновении принадлежит депрессии, которая часто протекает скрыто и не осознается самими пациентами. Тесная связь депрессии с хронической абдоминальной болью объясняется общими биохимическими процессами и в первую очередь недостаточностью моноаминергических (серотонинергических) механизмов. Это подтверждается высокой эффективностью антидепрессантов, особенно ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении болевого синдрома. Характер психогенных болей определяется особенностями личности, влиянием эмоциональных, когнитивных, социальных факторов, психологической стабильностью больного и его прошлым «болевым опытом». Основными признаками данных болей являются их длительность, монотонность, диффузный характер и сочетание с другими локализациями (головная боль, боль в спине, во всем теле). Нередко психогенные боли могут сочетаться с другими, указанными выше типами болей и оставаться после их купирования, существенно трансформируя их характер, что необходимо учитывать при терапии [10, 11, 14].

Природа абдоминальной боли при патологии БС может быть функциональной и органической.

Функциональные нарушения БС являются основными в формировании клинической симптоматики как при первичных функциональных нарушениях, протекающих в виде самостоятельной патологии, так и вторичных дисфункциях, являющихся следствием заболевания органического характера. В основе функциональных расстройств билиарного тракта лежат нарушения синхронности в работе ЖП и сфинктерного аппарата, чаще сфинктера Одди (СФО). Функциональными расстройствами ЖП, по данным ультрасонографии, страдают 7,6% мужчин и до 21% женщин [17]. Классификация и определение функциональных расстройств БС были сформулированы на заседаниях группы экспертов, названные Римскими критериями (Римские критерии II, 1999 г., и III, 2006 г.), и получили обозначение E1 и E2 в классификации функциональных гастроинтестинальных расстройств [18, 19].

В соответствии с Римскими критериями III может быть выделено несколько общих признаков для функциональных расстройств независимо от уровня поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

- 1) продолжительность основных симптомов не менее 3 мес. на протяжении последнего полугодия (речь идет о хронических симптомах, включая боль);
- 2) отсутствие органической патологии и видимого морфологического субстрата;
- 3) благоприятное течение заболевания без заметного прогрессирования, несмотря на обилие жалоб;
- 4) участие психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании основных симптомов;
- 5) высокая частота психоневротических отклонений (чувство тревоги и страха, депрессия, истерические реакции, навязчивые состояния), диктующих необходимость включения в лечебный спектр методов психокоррекции и психотропных препаратов.

Важную роль в развитии как функциональных расстройств в целом, так и в возникновении хронической абдоминальной боли играют психосоциальные факторы и социальная дезадаптация. Полагают, что они могут быть первичными в развитии функциональных расстройств и в сочетании с генетической предрасположенностью определяют формирование моторных нарушений и висцеральную гиперчувствительность [10].

Диагностические критерии функциональных расстройств ЖП и СФО (Римские критерии III)

Функциональные расстройства ЖП и СФО [19] должны включать эпизоды выраженной устойчивой боли, локализованной в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота, и все следующие признаки:

- эпизоды длительностью 30 мин и более;
- рецидивирующие симптомы с разными интервалами (не ежедневно);
- боли достигают постоянного уровня;
- боли умеренные или сильные (боль определяется как умеренная, когда она нарушает ежедневную деятельность пациента, и как тяжелая, когда требует незамедлительной медицинской консультации или медикаментозного купирования);
- боли не уменьшаются после стула;
- боли не уменьшаются при перемене положения тела;
- боли не уменьшаются после приема антацидов;
- исключены другие структурные заболевания, которые могли бы объяснить симптомы.

Подтверждающие критерии

Боли могут сочетаться с одним и более из следующих симптомов:

- 1) ассоциированность болей с тошнотой или рвотой;
- 2) иррадиация болей в спину и/или правую подлопаточную область;
- 3) возникновение болей в ночное время.

Диагностические критерии функционального расстройства ЖП включают:

- 1) критерии функциональных расстройств ЖП и СФО;
- 2) наличие ЖП;
- 3) нормальные показатели печеночных ферментов, конъюгированного билирубина и амилазы/липазы в сыворотке крови.

Первичные функциональные расстройства ЖП редко встречаются и могут быть обусловлены нарушением сократимости вследствие врожденной патологии гладкомышечных клеток, снижения чувствительности к стимулирующим нейрогуморальным стимулам.

Вторичные функциональные расстройства ЖП встречаются чаще и могут быть связаны со следующими факторами:

- гормональными: беременность, применение гормональных контрацептивов, лечение препаратами соматостатина, простагландинами;
- системными заболеваниями (целиакия, сахарный диабет, склеродермия, амилоидоз, миастения, цирроз печени);
- желчнокаменной болезнью, воспалением в ЖП;
- увеличением сопротивления в протоках – дискоординацией работы ЖП и СФО (спазм СФО).

Тип функционального расстройства СФО определяется сложной анатомической структурой сфинктерного аппарата, состоящего из сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока и сфинктера их общей ампулы, которая открывается в двенадцатиперстную кишку большим дуоденальным сосочком. При спазме преимущественно сфинктера холедоха развивается функциональное расстройство СФО по билиарному типу, при спазме панкреатического сфинктера – панкреатический тип билиарного расстройства СФО (Римские критерии III).

Диагностические критерии функционального расстройства СФО по билиарному типу должны включать два следующих пункта:

- 1) критерии функциональных расстройств ЖП и СФО;
- 2) нормальный уровень амилазы/липазы сыворотки крови.

Подтверждающие критерии

Подъем АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы или конъюгированного билирубина, по времени связанных по крайней мере с двумя эпизодами болей.

Авторы Римских критериев III пересмотрели систему классификаций вариантов функционального расстройства СФО (Green–Hogan) в пользу использования неинвазивного метода – ультразвукового исследования (УЗИ) для измерения диаметра общего желчного протока, вместо эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) (см. табл.). Таким образом, на ранних стадиях диагностического обследования пациента с патологией БС не требуется применение ЭРХПГ для определения времени дренирования контраста. Этот пересмотр классификации позволяет избежать использования ЭРХПГ (агрессивного метода), который нередко связан с потенциальными осложнениями. Частота панкреатита после ЭРХПГ может достигать 24% [10].

Тип 1	Тип 2	Тип 3
Дисфункция СФО со структурными нарушениями БС	Дисфункция СФО как с наличием, так и с отсутствием структурных нарушений БС	Дисфункция СФО без структурных нарушений
Приступ более билиарного типа в сочетании с двумя признаками:	Приступ более билиарного типа в сочетании с одним из признаков:	Приступ более билиарного типа
1) расширенный общий желчный проток более 8 мм (УЗИ)	1) расширенный общий желчный проток более 8 мм (УЗИ)	
2) подъем АсАТ, АлАТ, билирубина или ЩФ >2 при 2 приступах и более	2) подъем АсАТ, АлАТ, билирубина или ЩФ >2 при 2 приступах и более	
Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза.		

Таблица. Группа больных с дисфункцией СФО (по Green–Hogan)

Пациенты I типа билиарного расстройства СФО (определенный) имеют билиарный тип боли, повышение уровня аминотрансфераз (АсАТ, АлАТ), билирубина или щелочной фосфатазы более 2 раз от нормального значения, зарегистрированное в 2 приступах или более; расширение диаметра общего желчного протока больше чем 8 мм по данным УЗИ. Это наиболее тяжелый тип билиарного расстройства СФО, так как расширение протока свидетельствует о стойком спазме сфинктера. У 65–95% таких пациентов имеется манометрическое подтверждение нарушений и при этом выявляются структурные изменения СФО, требующие хирургической коррекции.

Пациенты со II типом билиарного расстройства СФО (предположительный) имеют боль билиарного типа и один из лабораторных или визуальных признаков. При билиарном типе II 50–63% пациентов имеют манометрическое свидетельство билиарного расстройства. Такие пациенты могут иметь как функциональные, так и структурные изменения СФО, и им рекомендуется медикаментозное лечение, а при отсутствии эффекта показано дообследование для исключения органической патологии билиарного тракта.

Пациенты с III типом билиарного расстройства СФО (возможный) имеют периодически возникающую боль билиарного типа, и у них не наблюдается ни одного из лабораторных или визуальных отклонений. При билиарном типе III только 12–59% пациентов имеют манометрическое свидетельство билиарного расстройства СФО. Такие пациенты, как правило, хорошо отвечают на медикаментозное лечение.

В подавляющем большинстве случаев функциональный спазм СФО развивается после холецистэктомии, чаще при удалении функционирующего ЖП [15]. В первые месяцы после операции эта патология отмечается у 85,7% больных [5]. Именно спазм СФО вызывает клиническую картину так называемого постхолецистэктомического синдрома. Термином «постхолецистэктомический синдром» принято обозначать функциональное расстройство СФО, обусловленное нарушением его сократительной функции, препятствующее нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при отсутствии органических препятствий (Римские критерии III).

Спазм СФО может развиваться и при сохраненном ЖП [2, 7]. В этих случаях нарушается координированная работа ЖП и СФО как в межпищеварительном периоде, так и после приема пищи. Стойкий спазм вызывает нарушение оттока желчи из ЖП, приводит к его переполнению и перерастяжению, повышению давления в полости и протоках и, соответственно, к развитию болевого синдрома. В 80% случаев гипомоторная дискинезия ЖП сопряжена со спазмом СФО и требует назначения релаксантов гладкой мускулатуры, введение которых не только купирует боль, но и улучшает сократительную способность ЖП. По данным манометрии, СФО у больных идиопатическим панкреатитом частота расстройства СФО колеблется в интервале 39–90% [21, 24].

И первичный, и вторичный типы функционального расстройства СФО обусловлены врожденным или приобретенным (стрессы, перегрузки, холецистэктомия) нарушением нейрогуморальной регуляции сфинктерного аппарата. Симптомы функционального расстройства ЖП и СФО должны дифференцироваться с органическими поражениями

билиарного тракта и другими функциональными расстройствами ЖКТ, включая функциональную диспепсию и синдром раздраженной кишки (СРК). Для этого используются лабораторные и инструментальные методы. Диагностические тесты при заболеваниях билиарного тракта можно разделить на две группы: скрининговые и уточняющие.

Скрининговые методы:

- функциональные пробы печени, панкреатических ферментов в крови и моче;
- трансабдоминальное УЗИ;
- эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром фатерова соска.

Уточняющие методы:

- УЗИ с оценкой функционального состояния ЖП и СФО;
- динамическая холесцинтиграфия;
- медикаментозные тесты с холецистокинином или морфином;
- эндоскопическая ультрасонография (ЭУС);
- магнитно-резонансная томография с внутривенной холангиографией (МРХГ);
- ЭРХПГ с интрахоледохеальной манометрией.

При наличии билиарных симптомов необходимо определить активность печеночных и панкреатических ферментов, провести УЗИ билиарного тракта, выполнить ЭГДС с осмотром фатерова сосочка. При первичном функциональном расстройстве ЖП функциональные пробы печени, содержание панкреатических ферментов в крови и моче и данные ЭГДС не имеют существенных отклонений от нормы. При функциональном расстройстве СФО по билиарному типу вовремя или вскоре после приступа может отмечаться транзиторное повышение активности аминотрансфераз, а при функциональном расстройстве СФО по панкреатическому типу – транзиторное повышение уровня панкреатических ферментов. Однако в случае функциональных расстройств ЖП и СФО билиарного тракта на фоне патологических изменений в печени уровень и характер нарушения функциональных проб печени зависят от заболевания печени. Во время проведения ЭГДС с осмотром фатерова соска могут быть выявлены изменения СФО (явления папиллита, наличие парафатерального дивертикула), которые могут быть причиной болевого синдрома.

В случае отсутствия изменений при скрининговом обследовании проводят уточняющие методы. Для уточнения характера функциональных расстройств ЖП с помощью УЗИ исследуют его объем натощак и после желчегонного завтрака. Моторно-эвакуаторная функция ЖП считается нормальной, если его объем к 30–40-й минуте уменьшается на 1/3–1/2 от первоначального. Следует отметить, что для оценки функционального состояния протоковой системы и сфинктерного аппарата УЗИ не всегда является достаточно информативным методом. Верхняя граница нормы диаметра общего желчного протока составляет 0,6 см. Из-за метеоризма, выраженной подкожной жировой клетчатки общий желчный проток визуализируется не всегда или фрагментарно. Считается, что при функциональном расстройстве СФО (парадоксальная его реакция или длительный спазм) после желчегонного завтрака диаметр общего желчного протока увеличивается. При этом следует отметить сложность подобной интерпретации в связи с небольшим диаметром общего желчного протока, так как незначительные колебания размеров его просвета выявить бывает чрезвычайно трудно [6].

В качестве неинвазивной процедуры для оценки функции СФО, особенно при недоступности эндоскопической манометрии, рекомендована гепатобилиарная сцинтиграфия. Ценность метода заключается в возможности непрерывного длительного наблюдения за процессами перераспределения радиофармпрепарата в гепатобилиарной системе в физиологических условиях, что позволяет косвенно судить о функциональном состоянии гепатоцитов, количественно оценить эвакуаторную способность ЖП, а также выявить нарушения желчеоттока, связанные как с механическим препятствием в БС, так и со спазмом СФО.

Для проведения дифференциальной диагностики между функциональным расстройством СФО и органическими изменениями в БС применяются ЭУС, МРХГ и ЭРХПГ. Процедура ЭРХПГ долгое время считалась «золотым стандартом» в диагностике поражений БС. Однако в ряде случаев ЭРХПГ технически невыполнима; кроме того, она связана с лучевой нагрузкой и побочными эффектами на введение контрастного вещества, а также с развитием острого панкреатита. В настоящее время предпочтение может быть отдано МРХГ как достоверному и менее инвазивному методу исследования желчевыводящих путей. При прямом сопоставлении данного способа исследования желчевыводящих путей и ЭРХПГ установлена 95% чувствительность [6].

ЭУС – метод, основанный на комбинации эндоскопии и традиционного УЗИ. Неинвазивность ЭУС позволяет избегать грозных осложнений, характерных для ЭРХПГ. Высокая точность методики позволяет ей конкурировать не только с ЭРХПГ, но и с МРХГ. По данным разных авторов, в выявлении органической патологии билиарного тракта чувствительность ЭУС составляет 100%, а специфичность – 81–90%. ЭУС в отличие от ЭРХПГ дает возможность выявить конкременты менее 5 мм в нерасширенном общем желчном протоке, наличие замазкообразной желчи или стриктуры внепеченочных желчных протоков [4, 6, 10].

Объективным методом, подтверждающим наличие функциональных нарушений СФО, является эндоскопическая перфузионная папиллосфинктероманометрия (ЭПСМ). Этот метод позволяет проводить измерение давления в сосочке на разных уровнях через трехпросветный катетер. Сложность методики и ее инвазивность ограничивают широкое применение ЭПСМ в клинической практике.

Принципы медикаментозной коррекции болевого синдрома

Моторная функция ЖКТ и билиарного тракта, в том числе, определяется активностью гладкомышечных клеток, которая находится в прямо пропорциональной зависимости от концентрации цитозольного Ca^{2+} . Ионы Ca , активируя внутриклеточные биоэнергетические процессы (фосфорилирование белков, превращение АТФ в цАМФ и др.), способствуют соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Одним из условий, необходимых для сокращения мышечного волокна, является высокая активность фосфодиэстеразы, которая участвует в расщеплении цАМФ и обеспечении энергией процессов соединения актина с миозином. Транспорт ионов Ca через клеточные мембраны осуществляется через специальные каналы, которые представлены макромолекулярными белками, встроенными трансмембранно и содержащими рецепторы, распознающие ионы Ca , так называемые кальциевые, или медленные, каналы. В настоящее время выделяются несколько типов Ca -каналов, которые различаются по биофизическим свойствам и по локализации в тканях, и по содержанию дискретных рецепторов для разных групп лекарственных препаратов – антагонистов кальция.

В регуляции транспорта ионов Ca (см. рис.) участвует ряд нейрогенных медиаторов – ацетилхолин, катехоламины (норадреналин), серотонин, холецистокинин, мотилин и др. Связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами способствует открытию натриевых каналов и вхождению ионов Na в клетку. Последнее снижает электрический потенциал клеточной мембраны (фаза деполяризации) и приводит к открытию Ca-каналов, через которые ионы Ca поступают в клетку, вызывая мышечное сокращение.

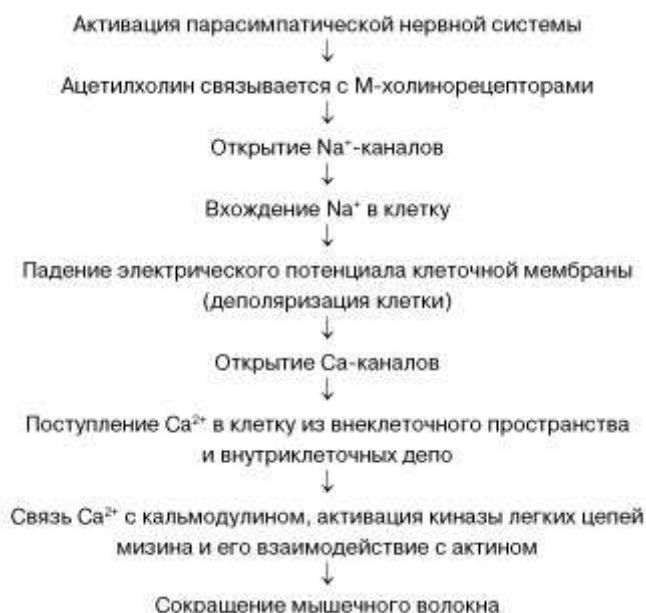


Схема регуляции транспорта Ca²⁺ в клетку

Расслабление мышечного волокна опосредуется медиатором симпатической нервной системы норадреналином. Последний через активизацию α_1 -рецепторов наружной мембраны миоцитов приводит к открытию быстрых ионных каналов и утечке положительно заряженных ионов из клетки и ее гиперполяризации. В условиях нарастания мембранного потенциала прекращают функционирование медленные Ca-каналы, концентрация цитозольного Ca резко падает и мышечные волокна расслабляются. Серотонин также оказывает существенное влияние на моторику ЖКТ, активируя ряд рецепторов, локализирующихся на эффекторных клетках. Выделяют несколько подтипов рецепторов (5-MT1–4), однако наиболее изучены 5-MT3 и 5-MT4. Связывание серотонина с 5-MT3 способствует расслаблению, а с 5-MT4 – сокращению мышечного волокна. В то же время точные механизмы действия серотонина на мышечные волокна ЖКТ не установлены. Имеются лишь предположения о вовлечении в эти процессы ацетилхолина [14, 20].

Для купирования абдоминального болевого синдрома при заболеваниях билиарного тракта традиционно используются релаксанты гладкой мускулатуры, которые включают несколько групп препаратов:

- 1) препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики): холинолитические средства;

2) препараты, воздействующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики): блокаторы Na-каналов; блокаторы Ca-каналов; донаторы NO (нитраты); ингибиторы фосфодиэстеразы (производные изохинолина).

Использование холинолитиков (M1-, M2- и M3-холиноблокаторов) патогенетически оправдано, и они достаточно эффективны, в том числе и при спазме СФО, но их курсовое длительное применение ограничено большим числом хорошо известных побочных эффектов. Холинолитики обычно применяются только для купирования острого болевого приступа, вызванного спазмом [4].

Миотропные спазмолитики представлены тремя группами препаратов с разными механизмами действия: неселективные спазмолитики – папаверин и дротаверин – являются блокаторами фосфодиэстеразы, цАМФ и цГМФ; пиноверия бромид и отилония бромид – блокаторы кальциевых каналов, селективно воздействующие на гладкие мышцы ЖКТ, и мебеверин – селективный блокатор Na-каналов гладких мышц ЖКТ. Конечный этап механизма действия этих спазмолитиков – уменьшение концентрации ионов Ca в миоците и гладкомышечная релаксация [2, 23]. Применение неселективных миогенных спазмолитиков (папаверин и дротаверин), особенно длительное, приводит к развитию гипомоторной дискинезии и гипотонии сфинктерного аппарата пищеварительного тракта и вызывает вазодилатирующий системный эффект. Кроме того, при использовании миогенных спазмолитиков, как и M-холиноблокаторов, необходимо учитывать существенные индивидуальные различия в эффективности и снижение ее в процессе лечения. Поэтому данные препараты используются кратковременно и не рекомендуются для курсовой терапии. Препараты с селективным действием на гладкие мышцы пищеварительной системы (мебеверин, отилония бромид, пиноверия бромид) являются более предпочтительными. Однако при спазме СФО препаратом выбора следует считать мебеверин. По сравнению с селективными блокаторами Ca-каналов у Мебеверина есть значительные преимущества, так как он в отличие от других препаратов обладает высоким сродством к мышечному аппарату этого сфинктера. Кроме того, препарат оказывает не только антиспастическое, но и нормализующее действие на моторику, не подавляя полностью мышечные сокращения после гипермоторики, т.е. не вызывает рефлекторной гипотонии. Этот механизм обусловлен тем, что Мебеверин препятствует восполнению депо Ca на мембране миоцита после стимуляции α 1-адренорецепторов. Отсутствие рефлекторной гипотонии является существенным преимуществом препарата и позволяет применять его у больных при смешанных нарушениях моторики: при гипертонусе СФО и одновременной гипотонии ЖП. При этом дополнительного снижения тонуса стенки ЖП не происходит.

Эффект после приема Мебеверина возникает быстро (через 20–30 мин) и продолжается в пределах 12 ч, что делает возможным его прием 2 раза в сутки в виде капсул по 200 мг (пролонгированная форма), что тоже является его преимуществом по сравнению с другими спазмолитиками. Пролонгированное действие обеспечивается микрогранулированной формой выпуска, благодаря которой препарат равномерно распределяется и всасывается в кишечнике в течение 16 ч [22]. Эта особенность препарата очень важна для обеспечения стабильного эффекта, т. е. однократный прием капсулы Мебеверина снимает спазмы, не допуская гипотонию гладких мышц кишечника и СФО, как минимум на 12 ч без эпизодов ослабления действия препарата, характерных для подавляющей части спазмолитических средств. Кроме того, пролонгированное действие Мебеверина позволяет принимать его лишь 2 раза в сутки. Этим обеспечивается более надежное выполнение больным рекомендаций врача.

Препарат впервые зарегистрирован в 1965 г. С этого времени его назначали в среднем 6,5 млн больных в год во всем мире. Клиническая эффективность препарата за последние несколько десятилетий оценивалась во многих двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Во всех исследованиях эффективность Мебеверина оказалась статистически выше по сравнению с плацебо и с другими антиспастическими средствами – такими стандартными препаратами, как альверина цитрат, феноверин и дицикловерин, в облегчении абдоминальной боли [9].

В настоящее время накоплен большой опыт применения Мебеверина в России. Суммируя результаты многочисленных работ по оценке эффективности Мебеверина, следует отметить, что назначение препарата у больных с разной патологией билиарного тракта способствует стойкому снижению абдоминальной боли, исчезновению диспептических явлений, улучшению или нормализации УЗИ-картины и нормализации лабораторных показателей [3, 6, 12, 13, 16].

Так, использование Мебеверина в составе комплексной терапии у пациентов с хроническим бескаменным холециститом, первичными и вторичными функциональными расстройствами билиарного тракта приводило к быстрому купированию болевого, диспептического синдромов и коррекции нарушений полостного пищеварения [4, 11].

Применение Мебеверина при физико-химической стадии желчнокаменной болезни в короткие сроки способствовало восстановлению моторной активности СФО и ЖП, улучшению желчеотделения, а также купированию болевого и диспептических симптомов. Благодаря восстановлению желчеоттока препарат оказывал прокинетику на моторику двенадцатиперстной кишки [8, 12]. Включение препарата в комплексное лечение больных в хирургических отделениях с острым обструктивным калькулезным холециститом и после холецистэктомии приводило к более быстрому купированию болевого синдрома [3]. Таким образом, у больных желчнокаменной болезнью при наличии конкрементов или сладжа назначение Мебеверина может быть показано в качестве симптоматического лечения, в том числе и при подготовке к операции.

У больных с функциональным расстройством СФО, перенесших холецистэктомию, на фоне монотерапии мебеверином не только исчезал болевой синдром, но и уменьшался диаметр холедоха. Полученные результаты диктуют целесообразность назначения данного лекарственного средства сразу после холецистэктомии для профилактики развития функциональных расстройств СФО [6, 7].

Достоинством Мебеверина является его нормализующее действие и на моторику толстой кишки, изменения которой часто отмечаются у больных с функциональными нарушениями БС. Этот эффект доказан многочисленными исследованиями Мебеверина у пациентов с синдромом раздраженной кишки [9, 20].

Данные по безопасности и переносимости препарата получены в клинических исследованиях с участием более 3500 пациентов, принимавших Мебеверин. Большинство авторов сообщали об отсутствии побочных эффектов при лечении Мебеверином. Доступные данные по использованию Мебеверина в дозах 800, 810 или 600 мг/сут подтверждают, что в параметрах безопасности не отмечалось каких-либо клинически достоверных изменений. Гематологические и биохимические показатели оставались неизменными на протяжении курса лечения. В анализе исследований препаратов, обычно используемых при лечении и функциональных нарушений СФО, Мебеверин занимал 1-е место по отсутствию побочных эффектов [1, 9].

Поскольку автономная нервная система не участвует в механизме действия Мебеверина, препарат в терапевтических дозах не имеет типичных антихолинергических побочных эффектов. Этот факт делает возможным применение препарата у больных с такими

сопутствующими заболеваниями, как гипертрофия предстательной железы, задержка мочи или глаукома.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Мебеверин в качестве препарата первого выбора для лечения больных с разными типами функциональных расстройств СФО и ЖП, сопровождающихся болевым синдромом. Препарат может использоваться как в монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами (антибиотиками и ферментными препаратами). Безопасность и удобство применения являются основанием для широкого назначения препарата в амбулаторных условиях.

Литература

1. Амелин А.В. Клиническая фармакология мебеверина (Дюспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Клин. фармакол. и тер.* 2001; 1: 1.
2. Белоусова Е.А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной боли и нарушений пищеварения при билиарной дисфункции. *Фарматека.* 2004; 13: 1–7.
3. Давыдов А.А., Крапивин Б.В., Орлов Д.А. Дюспаталин (мебеверин) в лечении острых заболеваний гепатобилиарной зоны, протекающих с болевым синдромом. *Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2003; 5: 1–4.
4. *Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей. Учебное пособие. Под ред. проф. И.В. Маева. М., 2003.*
5. Иванченкова Р.А. Функционально-структурные изменения органов гепатодуоденопанкреатической системы у больных, оперированных по поводу желчно-каменной болезни. *Дис. ... д-ра мед. наук, 1986.*
6. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 4: 1–4.
7. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта. *Cons. Med. (Приложение. Гастроэнтерология.)* 2002; 1: 20–3.
8. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Мебеверин ретард в купировании болей при желчнокаменной болезни. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 3: 57–8.
9. Климов А.Е. Дюспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей. *РМЖ.* 2003; 5 (2): 2–3.
10. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Малахова Е.В. Билиарные дисфункции – принципы диагностики и лечения. *Клинич. персп. гастроэнтерол. и гепатол.* 2007; 3: 13–5.
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульяновская Е.В. и др. Оценка эффективности Дюспаталина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей. *Врач.* 2007; 5: 5–8.
12. Максимов В., Бунтин С., Каратаев С. и др. Дюспаталин при физико-химической стадии желчно-каменной болезни. *Врач.* 2003; 5: 47–9.
13. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом. *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 11 (1): 18–21.
14. Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. *Клин. фармакол. и тер.* 2002; 11 (1): 1–4.
15. Bar-Meir S, Halpern Z, Barden E et al. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. *Hepatology.* 1984; 4: 328–30.
16. Boisson J, Coudert P, Depuis J et al. Long term tolerance of мебеверин in French. *Med Chir Digest* 1987; 16: 289–92.

17. Corazziari E, Shaffer EA, Hogan WJ et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 1999; 45 (1. II): 48–54.
18. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45 (1. II): 1–5.
19. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1377–90.
20. Evans P, Bak Y, Kellow J. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 773.
21. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ. Sphincter of Oddi. In: Sivak M.V. ed. *Gastroenterological endoscopy*. Philadelphia, Saunders, 1987.
22. Inauen W, Hiter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine slow release (200 mg) vs mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome. *Drug Invest* 1994; 8: 234–40.
23. McCallum RW, Radke R, Smout A et al. Calcium antagonism & Gastrointestinal motility. *Experta Medica*, 1989.
24. Sherman S, Troiano FP, Hawes RH et al. Frequency of abnormal of sphincter Oddi manometry compared with the clinical suspicion of sphincter Oddi difunction. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 586–90.