

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

А.А.Самсонов, профессор, г. Москва

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ

Если говорить о патологии, которая, не вызывая непосредственной угрозы для жизни, как таковой, драматически снижает ее качество, то синдром раздраженного кишечника (СРК) здесь, пожалуй, будет вне конкуренции. СРК принято называть функциональные (не связанные органическим поражением кишечника) кишечные расстройства, сопровождающиеся наличием в первую очередь абдоминальной боли или дискомфорта, ассоциирующихся с теми или иными расстройствами дефекации (диарея, запор, метеоризм или их сочетанием) беспокоящие больных на протяжении 3-х последних месяцев, при начале первых проявлений не менее чем за полгода перед диагностикой. Распространенность СРК максимальна в развитых странах (США, Западная Европа) и колеблется в пределах 10–22% [1–4]. Пик заболеваемости приходится на молодой возраст (30–40 лет), причем женщины в два раза чаще обращаются за медицинской помощью по поводу данных расстройств [1, 2].

Диагностические критерии СРК определены III Римским консенсусом (2006) [5] и как указано выше, имеют в своей основе субъективные симптомы абдоминальной боли или дискомфорта: Рецидивирующая боль или дискомфорт¹ в животе не менее 3 дней в месяц (обычно не реже 2 дней в неделю) в последние 3 мес., за последние полгода, связанные с 2 или более нижеперечисленными признаками.

Боль и дискомфорт ослабевают (проходят) после дефекации. Появление боли и дискомфорта совпало по времени с изменением частоты стула. Появление боли и дискомфорта совпало по времени с изменением формы (внешнего вида) стула.

В зависимости от ведущего симптома Римским консенсусом III предложено выделять четыре клинических подтипа СРК: – СРК с запором (твердый или шероховатый стул в 25% и более дефекаций); СРК с диареей (кашицеобразный или водянистый стул в 25% и более дефекаций), смешанный (чередование затрудненной дефекации с неустойчивым стулом) и неспецифический подтипы СРК, последний характеризуется наличием недостаточной выраженности отклонений консистенции стула, достаточных для определения того или иного конкретного подтипа.

На современном этапе сформировалось представление об СРК как о полиэтиологическом заболевании, в развитии которого, в первую очередь, играют роль психоэмоциональные факторы, перенесенная кишечная инфекция (постинфекционные СРК). Имеют значение и особенности питания (непереносимость отдельных продуктов или пищевая аллергия), расстройства моторики, сенсорно-моторная дисфункция [6]. Кроме того, анализируется влияние толсто- и тонкокишечной микрофлоры [7], а также генетической предрасположенности [8]. Важную роль в возникновении нарушений гиперсенситивности и моторики у больных СРК играют психоэмоциональные факторы [9]. Моторные нарушения при СРК, повышение сократительной активности мышечного слоя стенки кишечника, спастическая активность, является основной причиной возникновения болей в животе у пациентов с СРК, и она связана с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата [10]. Висцеральная гиперчувствительность проявляется снижением порога чувствительности рецепторного аппарата кишки, более интенсивным восприятием боли, болевым и/или моторным ответом на воздействие обычных, физиологических раздражителей (например, расширение кишки газом). Считается, что причина сниженного порога чувствительности, главным образом, кроется в психоэмоциональных особенностях

больного. Обсуждаются также и другие возможные причины формирования висцеральной гиперчувствительности, в частности перенесенная острая кишечная инфекция (шигеллез, сальмонеллез и др.), которая приблизительно у четверти пациентов вызывает, впоследствии, появление симптомов СРК, что подтверждается и имеющимися мета-анализами [5,6,11,12,13]. Характерно, что в стенке кишки, в непосредственной близости от нервных окончаний у больных СРК обнаруживается увеличенное количество тучных клеток, интраэпителиальных Т-лимфоцитов [14,15,16,17], и провоспалительных цитокинов, которые, совместно с бактериальными антигенами, влияя на рецепторный аппарат кишки, могут быть триггерами ее гиперчувствительности [5,18,19,20]. Косвенно, о влиянии микрофлоры на выраженность болевого и диспепсического синдрома у больных СРК, говорят результаты положительного применения у данных больных некоторых пробиотиков [21,22]. Немаловажное значение в формировании гиперчувствительности, абдоминального болевого синдрома и расстройстве моторной функции кишки при СРК имеет обмен серотонина и норадреналина [23, 24]. Уменьшение уровня серотонина приводит к снижению порога болевых ощущений и усилению боли. Норадреналин опосредует увеличение активности противоболевых систем.

В конечном результате при СРК возникает дискинезия (гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез, или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже – дистонический гипо – или акинез, или нарушение имеет смешанный характер). Дискинезия является в данном случае следствием несостоятельности регуляторных взаимоотношений между ЦНС, вегетативной нервной системой, нейроэндокринным аппаратом и ЖКТ [25, 26, 27]. Дисмоторика может давать тот или иной висцеральный болевой синдром (спастический или атонический, за счет перерастяжения органа повышенным внутрипросветным давлением), а также приводить к появлению других симптомов – запора, диареи, метеоризма и их сочетаний. Указанные диспепсические явления в свою очередь могут вызывать или усугублять болевой синдром при синдроме раздраженного кишечника, а также и другой функциональной патологии ЖКТ, например при дисфункции желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей. Клинический вариант СРК определяет диагностическую и лечебную тактику, а морфология часто не дает точного ответа. Патологи говорят: «Часто, трудно решить, является ли экземпляр биопсии при СРК образцом верхней границы нормы или нижним пределом патологии, и во многих отношениях, это – субъективная оценка» [28].

У пациентов с СРК можно выявить множество внекишечных симптомов вегетативной природы. Все вышеперечисленное, приводит к тому, что у пациентов с СРК значительно страдает качество жизни, фиксируемое многочисленными исследованиями [29]. Диагноз СРК требует в первую очередь исключения органических заболеваний. После исключения органического заболевания проводится первичный курс лечения СРК продолжительностью не менее 3–6 недель. При неэффективности лечения необходимо расширение диагностических мероприятий и пересмотр диагноза. Дифференциальный диагноз СРК следует проводить с большим количеством разнообразных заболеваний и состояний, среди которых: целиакия, пищевые intolerance, в первую очередь непереносимость лактозы. Требуют исключения воспалительные заболевания кишечника, микроскопические колиты, паразитарные поражения.

Следует также иметь в виду, что СРК со многими функциональными заболеваниями кишечника имеет перекрест симптомов [20].

Лечение СРК включает в себя рекомендации по питанию, назначение лекарственных средств и применение (при необходимости) различных методов психотерапии.

Рекомендации по питанию даются с учетом преобладающих клинических симптомов. При склонности к диарее ограничивают поступление с пищей грубых пищевых волокон, исключают из рациона фруктозу, кофе, алкоголь и газированные напитки. При метеоризме рекомендуется избегать употребления продуктов, повышающих газообразование в кишечнике (молоко, капуста, бобовые). При запорах назначают диету с высоким содержанием пищевых волокон (пищевые отруби по 1 ст. ложке 2–3 раза в сутки в кефире, йогурте, соке), однако многие пациенты жалуются на усиление болевых ощущений и выраженный метеоризм при включении в рацион отрубей. Если снижение дозы эффекта не дает, то препараты, содержащие пищевые волокна отменяют. Лекарственную терапию также назначают с учетом клиники СРК. Для купирования болевого синдрома, не зависимо от его подтипа, наиболее эффективны лекарственные средства, обладающие спазмолитической активностью так как они воздействуют на главный, конечный механизм возникновения боли при СРК – спазм гладкой мускулатуры и их успех, в случае правильности диагноза, практически, гарантирован. Многочисленные исследования, данные мета-анализов, показали высокую и достоверную, по сравнению с плацебо, эффективность спазмолитиков при СРК [30, 31, 32]. В настоящее время в клинической практике препаратами выбора для лечения боли при СРК всех подтипов, являются миотропные спазмолитики, селективно действующие на гладкую мускулатуру кишечника и лишенные побочных эффектов холинолитиков и системного вазоактивного действия неселективных спазмолитиков (папаверин, дротаверин). Перечисленные побочные эффекты холинолитиков и неселективных спазмолитиков не дают возможности применять длительно адекватные дозы препаратов, что снижает эффективность их применения при СРК.

Сфера применения неселективных спазмолитиков и холинолитических препаратов – кратковременная симптоматическая терапия, купирование острых состояний, сопровождающихся спазмом гладкой мускулатуры (желчная, почечная колики, острый панкреатит и пр.).

К селективным миотропным спазмолитикам относятся: пинавериум бромид (децител), отилония бромид (спазмомен), являющиеся селективными блокаторами кальциевых каналов мускулатуры органов пищеварения и мебеверина гидрохлорид (дюспаталин), селективный блокатор натриевых каналов гладких мышц ЖКТ. Среди селективных миотропных спазмолитиков при СРК очевидным преимуществом, за счет быстроты купирования боли, обладает дицетел. Высокая антиангинальная эффективность дицетела, миотропного спазмолитика со свойствами антагониста кальция при СРК объясняется тем, что развитие мышечного спазма зависит напрямую от внутриклеточной концентрации ионов кальция. Ионы кальция поступают в гладкую мышечную клетку кишки через кальциевые каналы, располагающиеся на клеточной мембране миоцита. Блокировка указанных каналов приводит к снижению внутриклеточной концентрации кальция и к купированию мышечного спазма. Кроме того, у препарата дицетел имеется и второй механизм купирования боли – за счет уменьшения висцеральной гиперчувствительности, приводящий к спазмофилии. Снижение чувствительности слизистой на фоне приема дицетела связана с тем, что препарат, так же как и кальциевые каналы гладкомышечных клеток блокирует и кальциевые каналы рецепторов, расположенные в слизистой и передающие болевую информацию в ЦНС. Об эффективности применения дицетела у больных СРК всех субтипов свидетельствует большое количество исследований, как в нашей стране, так и за рубежом. В частности, большинство исследователей фиксируют частоту хороших и очень хороших результатов по полному купированию и уменьшению интенсивности боли при СРК на фоне приема дицетела в качестве монотерапии в стандартной дозировке на уровне 60–64%. Причем,

участи больных СРК с запором (преимущественно пациенты с легким и умеренно выраженным болевым синдромом) на фоне приема дицетела и купирования боли появлялся самостоятельный стул. Обнаруживается также и уменьшение времени кишечного транзита, в основном, за счет ускорения скорости транзита по дистальным отделам кишечника. В случаях с ригидным запором дицетел дает хороший эффект в составе комбинированной, с препаратами лактулозы или макроголя терапии. Так сочетание дицетела с макроголем 4000 приводит к нормализации стула и снятию болевого синдрома в течение 2–5 суток от начала лечения. Механизм действия этих препаратов заключается в увеличении объема кишечного содержимого, что приводит к усилению перистальтики. Следует помнить, что назначение любых и в первую очередь осмотических слабительных, равно как и пищевых отрубей всегда требует введения адекватного количества жидкости (не менее 1,5–2,0 в сутки). Лактулоза (дюфалак) назначается по 20–60 мл в сутки внутрь, макроголь 4000 по 10–20 г в сутки. Стимулянтные слабительные не показаны, так как за счет раздражающего действия могут вызывать, в условиях гиперсенситивности кишки, усиление симптомов заболевания. При СРК с диареей и болевым синдромом, применение дицетела также дает хороший эффект в комбинации с лоперамидом, обволакивающими препаратами, сорбентами (смекта, неосметин, пробифор и др.) и пробиотиками. Для уменьшения выраженности метеоризма наиболее эффективно также применение препаратов содержащих симетикон или диметикон (эспумизан по 2 капсулы 3 раза в день). Следует отметить, что дицетел несколько снижает секрецию HCl главными железами желудка, не влияя на объем желудочной секреции и одновременно ускоряет моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ. В этой связи его с успехом можно назначать пациентам и с функциональной патологией верхних отделов ЖКТ. В первую очередь с сопутствующими СРК явлениями функциональной диспепсии (ФД), что, как уже было указано выше, бывает не редко. Причем, положительный эффект можно прогнозировать как у больных ФД с эпигастральной болью, так и постпрандиальным дискомфортом. Это особенно важно для пациентов, так как уменьшает количество препаратов, принимаемых больным, что улучшает показатели приверженности к назначаемому лечению.

Дицетел в основном действует на уровне толстой кишки. Меньший эффект (5–10% от такового на толстую кишку) препарат оказывает на мускулатуру ДПК и билиарного тракта, но и эти воздействия имеют свою положительную сторону. Так, уменьшая внутрипросветное давление в ДПК, дицетел облегчает пассаж желчи, и косвенно стимулирует моторную активность кишечника при запорах функционального характера, в том числе и при СРК с явлениями запора. Дицетел в остром периоде (3–6 дней) назначается по 100 мг 3–4 раза в день во время еды. После стихания обострения поддерживающей дозировкой пинавериума бромида является стандартная доза – 50 мг 3–4 раза в день, назначаемая на курс от 2 до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, дицетел не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы. При СРК с явлениями запора, гипермоторной дискинезии любого генеза, спастических явлениях, хроническом запоре в сочетании с дисфункцией сфинктера Одди, дисфункцией желчного пузыря по гиперкинетическо-гипертоническому типу особо показано применение селективного миотропного спазмолитика мебеверина гидрохлорида (дюспаталин).

Селективно релаксирующий гладкую мускулатуру органов ЖКТ препарат дюспаталин, безусловно, является препаратом, которому следует отдать предпочтение для патогенетической терапии больных с заболеваниями кишечника и патологией билиарного тракта. Достоинством дюспаталина (мебеверина), является релаксирующая селективность

в отношении сфинктера Одди, в 20–40 раз превышающая эффект от папаверина. При этом дюспаталин обладает нормализующим влиянием на мускулатуру кишечника, устраняя функциональный дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, не вызывая при этом нежелательную гипотонию. Таким образом, дюспаталин является не только препаратом патогенетического действия при патологии кишечника и билиарного тракта, но и средством, поддерживающим саногенез, нормализацию нарушенных функциональных механизмов. Данный эффект препарата дюспаталин возможен благодаря двойному механизму действия препарата: снижению проницаемости клеток гладкой мускулатуры для Na⁺, вызывающего антиспастический эффект и предотвращению развития гипотонии, за счет уменьшения оттока K⁺ из клетки. Кроме того, дюспаталин не действует на холинергическую систему, тем самым, не вызывая соответствующих побочных эффектов. Эффект от применения дюспаталина возникает быстро (через 20–30 минут) и продолжается в пределах 12 часов, что делает возможным его двукратный прием в сутки (продолжительная форма). Выпускается дюспаталин в капсулах, содержащих 200 мг мебеверина гидрохлорида в виде микросфер, покрытых кислотоустойчивой оболочкой. Дюспаталин активно метаболизируется при прохождении через печень, и все метаболиты быстро выводятся с мочой, а полная его экстракция происходит в течение 24 час после приема однократной дозы. В результате дюспаталин не накапливается в организме и даже для пожилых пациентов не требуется коррекции доз и препарат может применяться длительно, что особенно важно для больных с хроническим запором, дисфункцией сфинктера Одди после перенесенной холецистэктомии.

В целом, препарат дюспаталин обладает рядом преимуществ:

статистически достоверно уменьшает абдоминальную боль, метеоризм, запор и диарейный синдром;
устраняет спазм и не вызывает атонии кишечника;
избирательно действует на кишечник и билиарный тракт;
имеет современную лекарственную форму – кислотоустойчивые капсулы, позволяющие постепенно высвобождаться действующему началу препарата;
при приеме дюспаталина отсутствуют системные эффекты: вся вводимая доза полностью метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печень до неактивных метаболитов и мебеверин не обнаруживается в плазме крови, и поэтому не вызывает таких системных побочных эффектов, как сухость во рту, нарушение зрения, тахикардию, задержку мочи, запор и слабость;
имеет большой клинический опыт применения, в мире ежегодно назначается 6,5 миллионам пациентов каждый год во всем мире.

Дюспаталин назначается по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день. Лучше принимать за 20 мин до еды. Оптимальным сроком применения дюспаталина считается двухнедельный курс, однако и после месячного курса терапии больных СРК с явлениями запора, дискинезиями ЖВП, в том числе и у пациентов с гипокинезом желчного пузыря, бескаменным холециститом не обнаруживается развития явлений гипотонии кишечника. Эффективным у пациентов с СРК с явлениями запора является и комбинация лактулозы (дюфалак) по 30 мл в сутки, однократно и мебеверина (дюспаталин) по 200 мг 2 раза в день, в течение месяца, приводящая в 93,3% случаев к уменьшению клинической симптоматики, исчезновению боли, нормализации стула, исчезновению или уменьшению необходимости в сильных потугах при акте дефекации [33]. Примечательно, что у 1/3 пациентов с СРК с явлениями запора применение монотерапии препаратом

дюспаталин также приводит к нормализации стула и уменьшению интенсивности натуживания при опорожнении кишечника.

Эффективно применение дюспаталина и при спастических явлениях, сопровождающихся запором у детей. Препарат в капсулированной форме назначается детям старшего возраста (с 12 лет) в тех же дозировках, как и у взрослых – 200 мг 2 раза в день за 20 минут до еды на срок до двух недель. В Европе препарат дюспаталин выпускается в продажу и в виде суспензии, назначаемую детям с 3 летнего возраста в суточной дозе 7,5 мл. В возрасте 4-8 лет дюспаталин применяется в суточной дозе 15 мл, в возрасте 9 – 10 лет – 30 мл, а у детей старше 10 лет – 45 мл [34].

В целом, применение мебеверина приводит у больных СРК к достоверной коррекции основных клинических проявлений заболевания, в первую очередь болевого синдрома, что достоверно коррелирует с улучшением основных показателей качества жизни больных данным функциональным страданием ЖКТ [29].

При выявлении симптомов тревожной депрессии у больных СРК используют amitriptilin в комбинации с феназепамом. Рекомендуемые первоначальные дозы amitriptilina – 1/4 таблетки перед сном. Суточную дозу amitriptilina увеличивают постепенно, каждые 5 дней на 1/4 таблетки, до устранения симптомов тревожной депрессии. Через 2 недели начинают постепенное снижение доз препаратов. При неэффективности трициклических антидепрессантов, при ригидности болевого синдрома, показано назначение ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Следует отметить, что коррекцию психоэмоциональной сферы целесообразно проводить совместно с клиническим психологом или психоневрологом.

После проведения начальной терапии через некоторое время необходимо проконтролировать состояние пациента, в том числе для того, чтобы убедиться, что при первичном обследовании не было пропущено заболевание органической природы. Необходимо также убедиться в том, что проводимое лечение обеспечивает адекватное качество жизни, а пациент способен ограничивать воздействие на свою психику стрессовых факторов.

В целом, лечение СРК эффективно у 30% пациентов, а применение селективных миотропных спазмолитиков у большинства больных, что зафиксировано на последних Пан-Европейских совещаниях по проблеме СРК в Вене в декабре 2010 г. и Санкт-Петербурге в октябре 2011 г. Указанная высокая эффективность спазмолитиков при купировании абдоминальной боли регистрируется во многих регионах мира [10].