

МЕБЕВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД В ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

РУДН, Москва. Климов А.Е.

Первая международная классификация функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта была представлена на XIII гастроэнтерологическом конгрессе в 1988 году в Риме. Именно тогда был впервые официально утвержден термин синдром раздраженного кишечника и даны клинические критерии для его диагностики. Синдром раздраженной кишки (СРК) шифр К 58. по Международной классификации болезней (МКБ X) – расстройства моторной и секреторной функции кишечника, характеризующиеся наличием болей или абдоминального дискомфорта в течение 12–ти не обязательно последовательных недель за последние 12 месяцев в сочетании с двумя из следующих трех признаков: *купируются после акта дефекации; связаны с изменением частоты стула; связаны с изменением формы кала.* Сюда включаются: СРК с диареей (шифр К 58.0), СРК без диареи (шифр К 58.9) и СРК с запором (шифр К 59.0). Несмотря на гетерогенность СРК, существенное значение в его возникновении играют перенесенные ранее острые кишечные инфекции с развитием кишечного дисбиоза.

И наибольший интерес, особенно в хирургических клиниках, представляют состояния после холецистэктомии, сопровождающиеся нарушением функционального состояния желчевыводящих путей. За последние десятилетия заболеваемость калькулезным холециститом приобрела устойчивую тенденцию к росту. Холецистэктомия стала наиболее частой операцией после аппендэктомии. В России выполняется более 110 тыс. операций в год. По данным различных авторов, у 20–40% пациентов, перенесших холецистэктомию, сохраняются жалобы, связанные с болевым синдромом и диспепсическими расстройствами, которые обычно расцениваются, как постхолецистэктомический синдром: шифр К 91.5. по Международной классификации болезней (МКБ X).

Следует отметить, что *постхолецистэктомический синдром* является собирательным понятием, объединяющим различные патологические состояния и связанные с ними клинические проявления, отмечаемые у больных после удаления желчного пузыря. Большинство авторов, изучавших эту проблему, считают применяемый термин не вполне удачным. Термином постхолецистэктомический синдром в настоящее время принято обозначать развившуюся после операции дисфункцию сфинктера Одди (ДСО), обусловленную нарушением тонуса сфинктера общего желчного протока, панкреатического протока или общего сфинктера, препятствующую нормальному оттоку желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при обязательном отсутствии органических препятствий. В связи с этим для постановки диагноза важна правильная трактовка патофизиологических нарушений в работе сфинктерного аппарата билиарного тракта.

Несмотря на интенсивные исследования и поиск новых фармакологических групп препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника и дисфункциональных заболеваний билиарного тракта, ведущее значение в лечении абдоминальной боли при данных заболеваниях принадлежит *миотропным спазмолитическим средствам.* Многочисленные клинические исследования доказали эффективность и хорошую переносимость миотропных спазмолитиков при функциональных заболеваниях кишечника и билиарного тракта. Однако фармакологическая группа миотропных спазмолитических

средств неоднородна, и при выборе препарата следует учитывать его механизм действия, поскольку абдоминальная боль очень часто сочетается с другими клиническими симптомами, в первую очередь с метеоризмом, запором и диареей.

Препаратом выбора в лечении указанных функциональных расстройств оказался *Мебеверина гидрохлорид*. Основное клиническое преимущество препарата Мебеверина гидрохлорид заключается в том, что он показан пациентам с абдоминальной болью функционального генеза, которая сопровождается как запором, так и диареей, поскольку препарат оказывает нормализующее действие на функцию кишечника.

Мебеверин – препарат с антиспастическим действием, обладающий тропностью к мышечной ткани. Он используется для симптоматического лечения абдоминальной боли, расстройств и дискомфорта, связанных с синдромом раздраженного кишечника и дисфункцией сфинктера Одди. Мебеверин также применяется для купирования спазма различных отделов желудочно–кишечного тракта при его органических поражениях. Препарат впервые зарегистрирован в 1965 г. С тех пор его назначали (в среднем) 6,5 миллионам больных в год во всем мире.

Широко известно, что двойные слепые плацебо–контролируемые клинические исследования абсолютно необходимы при оценке методов лечения СРК и дисфункции сфинктера Одди, это обусловлено высоким уровнем ответа на применение плацебо (Capp, 1989). Последние тридцать с лишним лет действие мебеверина исследовалось в нескольких двойных слепых плацебо–контролируемых клинических испытаниях, включая работы Connell (1965), Tasman–Jones (1973), Berthelot & Centonze (1981) и Prout (1983). Препарат также оценивался в сравнении с такими стандартными средствами, как альверина цитрат (Tudor, 1986), феноверин (Salandre & Mignon, 1989) и дицикловерин (Grillage et al., 1990).

Эффективность мебеверина была статистически выше в сравнении с плацебо в облегчении абдоминальной боли и нарушений режима работы кишечника. Мебеверин также доказал свою эффективность в сравнении с другими антиспастическими средствами. Данные по безопасности и переносимости препарата были получены в клинических исследованиях с участием более 3500 пациентов, принимавших мебеверин. Препарат всегда хорошо переносился больными, даже при использовании доз, превышающих терапевтические. Большинство авторов сообщали о буквальном отсутствии побочных эффектов при лечении. Автономная нервная система не участвует в механизме действия мебеверина, поэтому препарат в терапевтических дозах не имеет типичных антихолинергических побочных эффектов. Это делает возможным применение препарата у больных с такими сопутствующими заболеваниями, как гипертрофия предстательной железы, задержка мочи или глаукома.

В России наиболее распространен препарат Мебеверина гидрохлорид. Особенностью препарата является то, что гладкомышечные сокращения подавляются мебеверином не полностью, что указывает на сохранение нормальной перистальтики после подавления гипермоторики. Действительно, не существует известной дозы мебеверина, которая бы полностью ингибировала перистальтические движения, т.е. вызывала бы гипотонию.

Экспериментальные исследования показывают, что мебеверин обладает двумя эффектами. Первое – препарат оказывает антиспастический эффект, снижая

проницаемость клеток гладкой мускулатуры для Na^+ . Второе – он непрямым образом уменьшает отток K^+ и, соответственно, не вызывает гипотонию.

Сокращение гладкой мускулатуры желудочно–кишечного тракта возникает при стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов на поверхности мышечной клетки. Это заставляет открыться натриевые каналы в мембране, что позволяет Na^+ попасть в клетку. Возникшая деполяризация клетки, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов и попаданию в клетку Ca^{2+} . Увеличившийся внутриклеточный уровень Ca^{2+} приводит к фосфорилированию миозина и, соответственно, к сокращению мышцы. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму.

Кроме мускариновых рецепторов, клетки гладкой мускулатуры в стенке желудочно–кишечного тракта также имеют β_1 -адренорецепторы, ассоциированные с депо Ca^{2+} . Это депо, находящееся на клеточной мембране, постоянно восстанавливает уровень Ca^{2+} из внеклеточной среды. Стимуляция рецептора норадреналином приводит к мобилизации Ca^{2+} из этого депо во внутриклеточное пространство – процесс, обуславливающий открытие канала для K^+ , что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным Ca^{2+} . Таким образом, если β_1 -адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток K^+ кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает. Исследования эффективности Мебеверина гидрохлорида при лечении функциональных расстройств кишечника проводились практически с момента его выхода на рынок. Данные по наиболее авторитетным исследованиям приведены в таблице 1.

Таблица 1. Исследования по эффективности Дюспаталина

1-й автор	Год	Препараты	Протокол
Таблетки мебеверина (100 мг и 135 мг)			
Tasman-Jones	1973	400 мг мебеверина vs. плацебо	Двойное слепое, перекрестное исследование
Berthelot	1981	400 мг мебеверина vs. плацебо	Двойное слепое исследование
Secco	1983	405 мг или 600 мг мебеверина vs. октатропин/диазепам	Двойное слепое исследование
Prout	1983	405 мг или 810 мг мебеверина vs. плацебо	Двойное слепое, перекрестное исследование
Boisson	1987	600 мг или 400 мг мебеверина	Открытое исследование с лечением, продолжавшимся до 12 месяцев
Grillage	1990	405 мг мебеверина vs. 30 мг дицикловерина	Двойное слепое исследование
Капсулы пролонгированного действия (200 мг)			
Inauen	1994	200 мг 2 раза в день пролонгированных капсул мебеверина vs. 135 мг 3 раза в день стандартных таблеток	Рандомизированное исследование, параллельные группы
Delvaux	1994	200 мг 2 раза в день пролонгированных капсул мебеверина	Открытое исследование
Van Outryve	1995	2 x 200 мг 2 раза в день пролонгированных капсул мебеверина vs. 135 мг 3 раза в день стандартных таблеток	Двойное слепое, перекрестное исследование
Fletcher	1997	200 мг 2 раза в день пролонгированных капсул мебеверина vs. 135 мг 3 раза в день стандартных таблеток	Двойное слепое исследование

Общее заключение многих авторов после проведенного исследования можно кратко охарактеризовать так: «Результаты, полученные при лечении мебеверином, статистически достоверно превосходят результаты, полученные при приеме плацебо ($p < 0.05$)» (Tasman–

Jones, 1973) или «Только за 30 дней мебеверин привел почти к полной ремиссии абдоминальной боли и метеоризма» (Secco et al., 1983). Результаты представлены на рисунке 1.

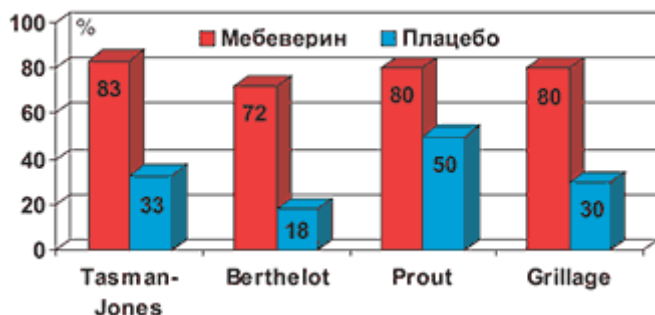


Рис. 1. Оценка эффективности мебеверина при лечении синдрома раздраженной кишки по сравнению с плацебо

Высокая эффективность мебеверина в лечении синдрома раздраженной кишки и дисфункции сфинктера Одди отмечается и в ряде других исследований, эффективность препарата в снижении болевого синдрома, метеоризма представлена на рисунке 2.

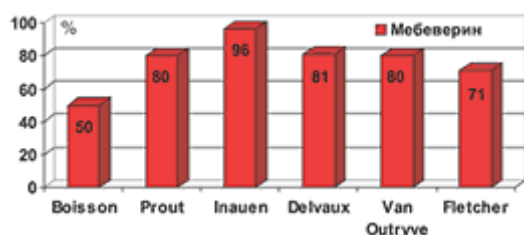


Рис. 2. Эффективность мебеверина в лечении СРК и дисфункции сфинктера Одди

Все данные исследований по эффективности мебеверина и по сравнению его эффективности с плацебо являются статистически достоверными, что доказывает необходимость выбора Мебеверина гидрохлорида для лечения спастических состояний и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Очень важным положительным свойством препарата является его низкая токсичность. Данные по безопасности и переносимости были получены в клинических исследованиях с участием более чем 3500 пациентов, принимавших мебеверин. Во всех исследованиях мебеверин хорошо переносился больными. Гематологические и биохимические показатели оставались неизменными на протяжении курса лечения. Начиная с момента появления препарата в 1965 г., не сообщалось ни об одном серьезном побочном эффекте. В анализе исследований препаратов, обычно используемых при лечении СРК и ДСО, мебеверин занимал первое место по отсутствию побочных эффектов (Poynard et al., 1994).

В большинстве клинических исследований мебеверина не было никаких упоминаний о возникших конкурентных симптомах. Это дает препарату ощутимое преимущество над

стандартными антихолинергическими средствами, которые для получения терапевтического эффекта необходимо назначать в дозах, действующих не только на орган–мишень, но также и на другие части организма.

Tasman–Jones (1973) заметили, что «отсутствие антихолинергических свойств, несомненно, является преимуществом; не только потому, что у больного нет неприятных побочных эффектов, например, сухости во рту, нарушений зрения и запоров, но также и потому, что мебеверин не противопоказан пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы». Исследования, в которых использовались дозы, превышающие стандартные, также не приводят сведений о достоверном учащении побочных эффектов. Доступные данные по использованию мебеверина в дозах 800 мг, 810 мг или 600 мг в сутки подтверждают, что в параметрах безопасности не отмечалось каких–либо клинически достоверных изменений (Kastein, 1988; Van Outryve et al., 1996). Большинство больных переносили эти дозы, не испытывая заметных побочных эффектов.

Таким образом, учитывая многочисленные исследования по применению мебеверина, некоторые исследователи предлагают проводить *монотерапию Мебеверина гидрохлоридом при таких серьезных состояниях, как дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии* (Ильченко А.А., 2002). Было показано, что на фоне 2–х недель терапии Мебеверина гидрохлоридом у больных, перенесших холецистэктомию и имеющих дисфункциональные нарушения сфинктерного аппарата билиарного тракта, отмечается положительная динамика в купировании болей, а также нормализация как лабораторных, так и ультразвуковых показателей.

Полученные результаты позволяют рекомендовать Мебеверина гидрохлорид больным с различными типами дисфункции сфинктера Одди как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. При необходимости его можно сочетать с антибактериальными, ферментными препаратами, а также с прокинетиками. Несомненным достоинством препарата является тот факт, что он оказывает прямое, практически селективное антиспастическое действие на гладкомышечную ткань желудочно–кишечного тракта. Исключение составляют больные с органическими поражениями: холедохолитиазом; не ликвидированным или вновь возникшим стенозом большого дуоденального сосочка и дистального отдела общего желчного протока.

Существенное улучшение состояния отмечается при лечении Мебеверина гидрохлоридом синдрома раздраженной кишки (Минушкин О.Н., 2001), выразившееся в исчезновении или уменьшении болей у пациентов к 7 дню терапии. К 14 дню боли были полностью купированы у 60% больных и значительно уменьшились по интенсивности и продолжительности у 26,6% пациентов. Вздутие живота исчезало к 7 дню лечения. Через 2 недели констатируется явная тенденция к нормализации частоты и консистенции стула при диарее. Тяжесть в правом подреберье и дискомфорт в эпигастрии, отмеченные у 16 больных, исчезли у 90% больных.

После 2–х недель лечения Мебеверина гидрохлоридом нормализовалась моторика толстой кишки у 50% больных, проявилась тенденция к снижению повышенной моторной активности. У больных с диареей увеличилось время пассажа по желудочно–кишечному тракту. Время карболеновой пробы до лечения составляло 17,5 часов, после 2–х недель лечения – 28,0 часов. Таким образом, *Мебеверина гидрохлорид является*

высокоэффективным препаратом в терапии синдрома раздраженного кишечника и дисфункции сфинктера Одди.

Выводы

1. Препарат Мебеверина гидрохлорид эффективно купирует симптомы, связанные с нарушением двигательной функции кишечника и желчных путей.
2. Мебеверина гидрохлорид может активно применяться с целью воздействия на главные симптомы функциональных расстройств желудочно–кишечного тракта, на боли и спазм, метеоризм, как нарушение тонуса кишечной стенки, на нарушения частоты и консистенции стула.

Литература:

1. Григорьев П.Я. Рекомендации (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения. Практикующий врач сегодня. Серия гастроэнтерология. 2002, № 1, с. 3 – 34.
2. Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулудко А.М., «Желчнокаменная болезнь», М., 2000. С. 114–115.
3. Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // Consilium medicum. (Приложение. Гастроэнтерология.) 2002. №1. С. 20–23.
4. Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека. СПб., 2000. С. 99.
5. 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. № 1. С. 1–3.
6. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А., Батуев А.С. – Начала Физиологии– Спб, Лань.2001.
7. Evans P., Vak., Kellow J. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 1996. № 10. P. 773.