

Эффективность мебеверина в купировании абдоминального болевого синдрома

Н. В. Барышникова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета¹, н.с.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Efficacy of mebeverin in treatment of abdominal pain

N. V. Baryshnikova

First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Institute for Experimental Medicine; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Представлены данные оригинального исследования оценки эффективности и безопасности мебеверина в купировании абдоминального болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК). Материалы и методы. Под наблюдением находилось 40 пациентов с диагнозом СРК согласно Римским критериям IV пересмотра. Пациенты, в зависимости от получаемой терапии, были разделены на две группы: 20 пациентов первой группы получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и принимали мебеверин перорально в дозе 135 мг три раза в день за 20 минут до еды в течение месяца; 20 пациентов второй группы получали только рекомендации по модификации образа жизни и соблюдению гипокалорийной диеты. Всем пациентам до и после лечения проводилась оценка жалоб с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб GRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), визуально-аналоговой шкалы оценки интенсивности боли (0–10 баллов), опросника для оценки качества жизни SF-36 и оценка нежелательных явлений, а также до начала лечения выполнялась фиброколоноскопия с целью исключения органической патологии толстой кишки. Результаты. После лечения у пациентов первой группы имело место более быстрое и значимое купирование жалоб по сравнению со второй группой, достоверное улучшение качества жизни по шкалам физического и психического функционирования, а также наблюдалось практически полное исчезновение боли по визуально-аналоговой шкале (7,1 из 10 баллов до лечения и 0,4 – после). Выводы. Препарат мебеверина в дозировке 135 мг три раза в день способствует значимому улучшению самочувствия, оптимизирует качество жизни данной категории больных, является эффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать его использование в качестве спазмолитика первой линии в комплексной терапии СРК, а также при различных вариантах висцеральной абдоминальной боли.

Ключевые слова: абдоминальный болевой синдром, висцеральная боль, синдром раздраженной кишки, мебеверин.

Summary

An original study evaluating the effectiveness and safety of mebeverin in treatment of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome (IBS) are presented. Materials and methods: 40 patients diagnosed with IBS, according to the Rome Criteria IV, were monitored. Patients depending on the type of therapy were divided into two groups: 20 patients of the first group had recommendations for lifestyle modification, a hypocaloric diet and took mebeverin per os at a dose of 135 mg three times a day 20 minutes before meals for a month; 20 patients of the second group received only recommendations for lifestyle modification and a hypocaloric diet. All patients were evaluated before and after treatment using the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GRS), Visual-Analog Pain Intensity Rating Scale (0–10 points), SF-36 Quality of Life Assessment Question, adverse events assessment. Colonoscopy was performed before treatment to exclude organic pathology of the colon. Results. After treatment patients in the first group had a faster and more significant relief of complaints compared to the second group, a significant improvement in the quality of life on the scales of physical and mental functioning, as well as almost complete disappearance of pain on a visual-analog scale (7.1 out of 10 points before treatment and 0.4 points after). Conclusions. Mebeverin in a dosage of 135 mg three times a day during a month contributes to a significant improvement in well-being, optimizes the quality of life of this category of patients, is effective and safe, which allows us to recommend its use as a first-line spasmolytic drug in the complex therapy of IBS, as well as in various variants of visceral abdominal pain.

Key words: abdominal pain, visceral pain, irritable bowel syndrome, mebeverin.

Введение

Абдоминальный болевой синдром – самая частая причина обращения пациентов к терапевту и гастроэнтерологу. Алгоритм действия для выбора тактики лечения пациентов с абдоминальным болевым синдромом в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации включает несколько этапов [1, 2]:

- 1) исключение острой, в том числе хирургической, патологии;
- 2) исключение органической патологии;
- 3) подтверждение функциональной патологии.

Исключение острой, в том числе хирургической, патологии включает оценку перитонеальных симптомов, исключение острой кишечной непроходимости, исключение осложнений язвенной болезни (прободение, кровотечение), исключение сосудистой патологии, исключение инфаркта миокарда. При проведении дифференциальной диагностики причины абдоминальной боли для женщин важным является выполнение теста на беременность и исключение органической патологии органов малого таза.

Исключение органической патологии подразумевает проведение осмотра и лабораторно-инструментальных обследований, направленных

на исключение органической причины формирования боли в животе, а также выявление симптомов тревоги, таких как ночной характер боли, пробуждающий от сна, дебют симптомов в возрасте старше 50 лет, прогрессирующий характер болей, наличие в семейном анамнезе онкологических или других органических заболеваний (например, язвенного колита, болезни Крона, глютеновой энтеропатии и др.), лихорадка, немотивированная потеря массы тела, дисфагия, особенно прогрессирующая, одинофагия, признаки желудочно-кишечного кровотечения, рвота кровью, включая мелену, прожилки крови в стуле, отклонения,

выявленные при обследовании больного – пальпируемый абдоминальный или эпигастральный инфильтрат, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, изменения лабораторных показателей: анемия, лейкоцитоз, изменения в анализах мочи, изменения биохимических показателей, положительная реакция на скрытую кровь и др., изменения при инструментальных обследованиях – язва желудка, конкременты в желчном пузыре и др.

Подтверждение функциональной патологии основывается на выявлении критериев функциональной абдоминальной боли, когда продолжительность основных симптомов должна составлять не менее 3 месяцев на протяжении последнего года с периодически ослаблением или усилением их; должно быть доказано отсутствие органической патологии или выраженного морфологического субстрата (функциональная боль – диагноз исключения); также обращает на себя внимание множественный характер жалоб при общем удовлетворительном состоянии без заметного прогрессирования; участие психосоциальных факторов и нарушений нейрогуморальной регуляции в формировании симптомов, часто наличие психоневротических изменений (тревоги, страха, депрессии, ипохондрии); возникновение симптомов в утренние и дневные часы и уменьшение или нивелирование во время отдыха, сна.

По механизму возникновения выделяют четыре типа абдоминальной боли – висцеральную, соматическую (париетальную), иррадиирующую и психогенную [1]. Висцеральная боль – наиболее частая причина абдоминальной боли, она связана с растяжением, натяжением, повышением давления, спазмом органов желудочно-кишечного тракта, обычно носит тупой, спастический характер, может сопровождаться вегетативными нарушениями. Соматическая боль связана с вовлечением в патологический процесс брюшины, острая, четко локализована, сопровождается напряжением мышц передней брюшной стенки. Иррадиирующая боль представляет собой болевые ощущения в зонах повышенной кожной чувствительности при интенсивном висцеральном импульсе. Психогенная боль связана с поражением центральных контролирующих механизмов или нарушением синтеза биологически активных субстанций в отсутствии соматических причин возникновения боли [1]. При выборе лечебной тактики крайне важным является разграничение понятий висцеральной и соматической боли (табл. 1).

При соответствии абдоминальной боли характеристикам соматической боли необходимы экстренная хирургическая консультация и решение вопроса об оперативном лечении. При выявлении признаков висцеральной боли, которая встречается намного чаще, показано назначение комплексного лечения для купирования несколь-

ких механизмов боли: этиологическое и патогенетическое лечение основного заболевания, нормализация моторных расстройств, снижение висцеральной гиперчувствительности, коррекция механизмов восприятия боли.

Поскольку мышечный спазм – один из ключевых механизмов формирования висцеральной абдоминальной боли, использование спазмолитиков является патогенетически обоснованным. Препараты данной группы подходят для купирования висцеральной абдоминальной боли как органического, так и функционального генеза, способствуют восстановлению пассажа кишечного содержимого, улучшают кровоснабжение стенки органов желудочно-кишечного тракта [1]. Важным является то, что назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы формирования болевой чувствительности и не затрудняет распознавание острой хирургической патологии, что обеспечивает возможность назначения спазмолитиков с момента первичного обращения пациента за медицинской помощью и в последующем на всех этапах диагностики абдоминальной боли, а в дальнейшем осуществляется согласно стандартам и клиническим рекомендациям ведения больных с различной гастроэнтерологической патологией.

Основные спазмолитики, используемые в гастроэнтерологической практике: М-холиноблокаторы – атропин, метацин, платифиллин, гиосцина бутилбромид; блокаторы Na-каналов –

Таблица 1
Дифференциально-диагностические признаки висцеральной и соматической боли [3]

Признаки	Висцеральный тип боли	Соматический тип боли (париетальная боль)
Характер	Давящая, тупая, спастическая (схваткообразная)	Острая, интенсивная, усиливающаяся при кашле, движении
Локализация	Разлитая, неопределенная	Точечная в месте раздражения
Длительность	От минут до месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с приемом пищи, временем суток, актом дефекации)	Характерна (ритм правильный или неправильный)	Отсутствует
Иррадиация	Возникает при интенсивном характере, соответствует пораженному органу	Присутствует в большинстве случаев
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте локализации больного органа
Лекарственная терапия	Эффективны препараты, нормализующие моторику пораженного органа	Неэффективна и противопоказана
Клинические примеры	Неосложненная язвенная болезнь, желчная колика, дисфункция сфинктера Одди, метеоризм при различных заболеваниях	Перфоративные, пенетрирующие язвы, перитонит, опухоли с раздражением париетальной брюшины и т.д.

Таблица 2
Группы препаратов для купирования абдоминальной боли у больных СРК [4]

Группы препаратов	Примеры
Гладкомышечные миорелаксанты	Дицикломин (10–20 мг 4 раза в день) Отилония бромид (40–80 мг 2–3 раза в день) Мебеверин (135 мг 3 раза в день)
Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин (10–50 мг на ночь)
Селективные блокаторы обратного захвата серотонина: начать с низких доз, затем повышать дозу по необходимости	Сертралин (25–100 мг на ночь)
Активаторы хлорных каналов	Любипростон 8 мг 2 раза в сутки
Агонисты гуанилатциклазы С	Линаклотид 290 мг раз в сутки
Антагонисты 5-HT ₃ -серотониновых рецепторов	Алосетрон 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки Метоклопрамид

мебеверин; блокаторы кальциевых каналов – пинаверия бромид, отилония бромид; блокаторы фосфодиэстеразы – дротаверин, папаверин; агонисты мю-, дельта- и каппа-рецепторов – тримебутин. При выборе спазмолитика следует руководствоваться параметрами его эффективности, то есть быстротой наступления эффекта, а также безопасностью, которая определяется селективностью действия препарата.

Классический пример пациента с абдоминальной болью – это пациент с синдромом раздраженной кишки (СРК). Для данной категории пациентов с целью купирования абдоминальной боли рекомендованы следующие группы препаратов согласно Римским критериям IV пересмотра (табл. 2) [4].

Обращает на себя внимание, что из спазмолитических препаратов, доступных на территории Российской Федерации, в рекомендациях фигурирует только мебеверин. Этот селек-

тивный кишечный спазмолитик уже более 50 лет применяется в терапии патологии гастроэнтерологических заболеваний, сопряженных с развитием абдоминальной боли, в частности в лечении патологии кишечника и желчевыводящих путей. По механизму действия он является блокатром натриевых каналов в мембране миоцитов, что приводит к нарушению тока ионов натрия в клетку. Более того, ионы кальция также не проникают через мембрану, в результате мышечные волокна перестают сокращаться – достигается мощный спазмолитический эффект. Основные эффекты мебеверина представлены на рисунке 1.

К позитивным свойствам мебеверина относится то, что он, расслабляя гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта при спазме, не влияет на нормальную перистальтику кишечника, то есть не оказывает избы-

точного спазмолитического действия, не способствуя развитию такого тяжелого побочного действия, как атония кишки. Кроме того, селективность действия данного препарата обеспечивает низкий процент побочных эффектов, таких как, например, сухость во рту, нарушение зрения, тахикардию, задержку мочи, запоры и слабость. Возможен длительный прием мебеверина: эффективность и безопасность доказана по данным рандомизированного исследования при приеме в течение 12 месяцев [5]. Преимуществом препарата мебеверина 135 мг является также возможность быстрого применения, поскольку в этой дозировке он является безрецептурным препаратом.

Нами было проведено исследование по оценке эффективности и безопасности использования препарата Мебеверин СЗ в купировании абдоминального болевого синдрома у больных СРК.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 40 пациентов с диагнозом СРК, подтвержденным Римскими критериями IV пересмотра: рецидивирующая абдоминальная боль, беспокоящая как минимум один день в неделю в течение последних 3 месяцев, ассоциированная с двумя или более из следующих критериев [4]:

- 1) связана с дефекацией;
- 2) ассоциирована с изменением частоты стула;
- 3) ассоциирована с изменением формы стула;



Рисунок 1. Основные эффекты мебеверина.

Жалобы должны присутствовать и быть стабильными в течение последних 3 месяцев и должны начаться как минимум за 6 месяцев до постановки диагноза [4].

Все пациенты в зависимости от получаемой терапии были разделены на две группы. Первая группа (20 пациентов) – больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали мебеверин (Мебеверин СЗ) перорально в дозе 135 мг три раза в день за 20 минут до еды в течение месяца. Вторая группа (20 пациентов) – больные получали только рекомендации по модификации образа жизни и соблюдению гипокалорийной диеты.

Всем пациентам до и после лечения проводилось комплексное обследование.

1. Оценка характера жалоб и их динамики с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб, включая диспепсию и абдоминальный болевой синдром (шкала GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Опросник состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в пять шкал:
 - а) абдоминальная боль (1-й, 4-й вопросы);
 - б) рефлюкс-синдром (2-й, 3-й, 5-й вопросы);
 - в) диарейный синдром (11-й, 12-й, 14-й вопросы);
 - г) диспептический синдром (6-й, 7-й, 8-й, 9-й вопросы);
 - д) синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни [6].

2. Оценка интенсивности абдоминальной боли с помощью опросника для оценки боли по визуальной шкале интенсивности боли с градацией от 0 (отсутствие боли) до 10 баллов (максимально интенсивная боль), измерение проводилось в сантиметрах с округлением до 0,1 см (общая длина шкалы – 10,0 см) (рис. 2).

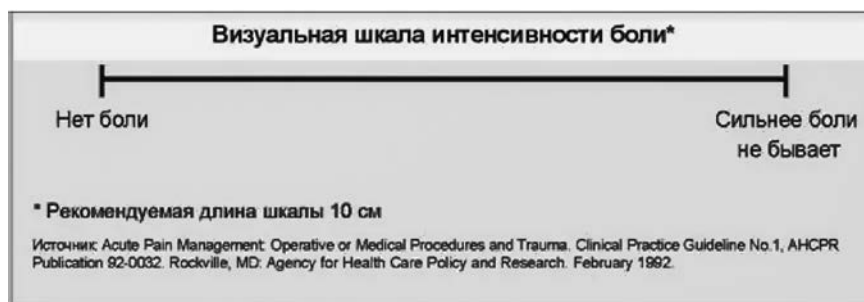


Рисунок 2. Визуальная шкала интенсивности боли [11].

3. Оценка качества жизни по опроснику SF-36, который прошел в России процесс валидации, культурной и языковой адаптации [7, 8, 9, 10]. Исследователями Межнационального центра исследования КЖ создана его русскоязычная версия (1998). Опросник SF-36 включает 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физическое функционирование; ролевое физическое функционирование; боль; общее здоровье; ролевое эмоциональное функционирование; жизнеспособность; психологическое здоровье и социальное функционирование. Все шкалы опросника объединены в два суммарных измерения – физический компонент здоровья (1–4-я шкалы) и психический (5–8-я шкалы). Ответы оцениваются в баллах от 1 до 6 в зависимости от категории вопроса.
 - а) Физическое функционирование (Physical Functioning, PF): низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
 - б) Ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning, RP): низкие показатели указывают на то, что повседневная деятельность пациента значительно ограничена его физическим состоянием.
 - в) Шкала (интенсивность) боли (Bodily Pain, BP): при низких показателях боль значительно ограничивает активность пациента.
 - г) Общее состояние здоровья (General Health, GH): чем ниже баллы по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

- е) Жизненная активность (Vitality, VT): низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.
- ф) Социальное функционирование (Social Functioning, SF): при низких баллах значительно ограничены социальные контакты, в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния снижен уровень общения.
- г) Ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional Functioning, RE): низкие показатели интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.
- д) Психическое здоровье (Mental Health, MH): низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.
4. Оценка нежелательных явлений.
5. Фиброколоноскопия (ФКС) до лечения с целью исключения органической патологии толстой кишки.

Результаты опросников оценивались в баллах и обрабатывались в программе Statistica для Windows.

Результаты

До лечения у пациентов в клинической картине преобладал абдоминальный болевой синдром со средним баллом по визуальной шкале интенсивности боли $7,1 \pm 1,5$ см в первой группе и $6,9 \pm 2,1$ см – во второй. При проведении ФКС органических изменений в толстой кишке, кото-

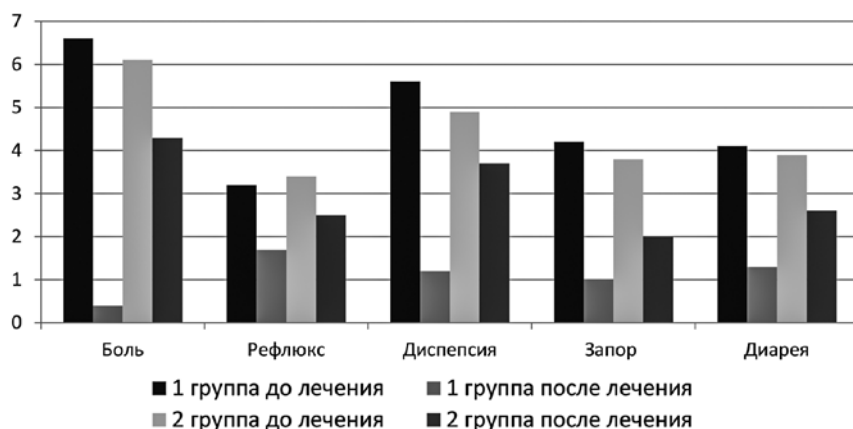


Рисунок 3. Сравнительные результаты опросника GRSR в первой (прием препарата Мебеверин С3 135 мг три раза в день) и второй группах пациентов до и после лечения.

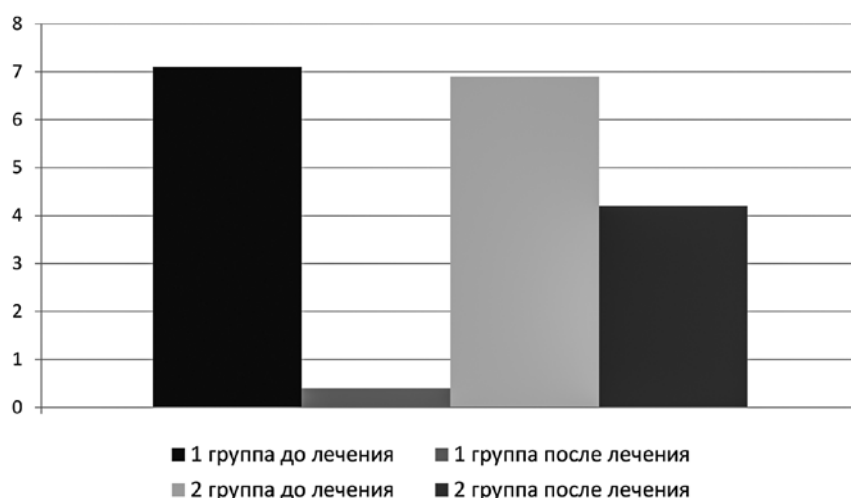


Рисунок 4. Сравнительная оценка интенсивности боли по визуальной шкале в первой (прием препарата Мебеверин С3 135 мг три раза в день) и второй группах пациентов до и после лечения.

Таблица 3
Динамика показателей качества жизни (SF-36) в первой (прием препарата Мебеверин С3 135 мг три раза в день) и второй группах пациентов до и после лечения

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PF	87,0 ± 3,4	95,0 ± 1,6*	77,0 ± 4,9	78,0 ± 5,1
RP	56,0 ± 8,1	86,0 ± 5,7*	48,0 ± 9,1	50,0 ± 5,4
BP	58,0 ± 4,4	70,0 ± 3,7*	54,0 ± 5,3	58,0 ± 4,3
GH	47,0 ± 3,1	63,0 ± 3,3*	49,0 ± 3,2	53,0 ± 3,2
VT	55,0 ± 4,8	64,0 ± 3,3*	49,0 ± 4,5	52,0 ± 2,7
SF	69,0 ± 5,7	84,0 ± 2,9*	59,0 ± 5,9	64,0 ± 3,1
RE	54,0 ± 7,9	80,0 ± 7,1*	57,0 ± 9,1	59,0 ± 4,8
MH	59,0 ± 3,8	68,0 ± 3,3*	57,0 ± 4,3	62,0 ± 3,6

Примечание: достоверность различий: * – между первой и второй группами; $p < 0,05$.

рые могут быть причиной развития абдоминального болевого синдрома, выявлено не было.

После лечения у пациентов первой группы имело место более бы-

строе и значимое купирование жалоб по сравнению со второй группой (рис. 3), а также наблюдалось практически полное исчезновение боли по визуальной шкале (рис. 4).

Показатели качества жизни как по шкалам физического, так и психического функционирования достоверно улучшались у пациентов, принимающих Мебеверин С3 (табл. 3).

При оценке нежелательных явлений у пациентов как первой, так и второй групп нежелательных реакций и серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Заключение

Применение Мебеверина С3 в дозировке 135 мг три раза в день в течение месяца обеспечивает не только практически полное купирование абдоминального болевого синдрома и симптомов кишечной диспепсии, но и значимое улучшение самочувствия и повышение качества жизни у пациентов с СРК. Селективный спазмолитик – препарат Мебеверин С3 показал высокую эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его использование в комплексной терапии СРК, а также у пациентов с различными вариантами висцеральной абдоминальной боли.

Список литературы

- Ивашкин В.Т. и соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. РЖГК. 2015. № 4. С. 71–80.
- Белоусова Е.А. Абдоминальная боль в практике терапевта. // Врач. 2002. № 2. С. 16–20.
- Яковенко Э.П. Абдоминальный болевой синдром: этиология, патогенез и вопросы терапии. Лечащий врач. № 05–06/01.
- Brian E. Lacy, Fernán Mearin, Lin Chang, William D. Chey, Anthony J. Lembo, Magnus Simren, Robin Spiller Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393–1407.
- Boisson J, Coudert Ph, Dupuis J, Laverdant Ch, Toulet J. Tolerance de la mebeverine a long terme. Act Ther 1987; 16: 289–92.
- Опросник GRSR (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ) [электронный ресурс]. URL: <https://medlec.org/lek-194496.html> (дата обращения 07.08.2020).
- Недошвин А.О., Кузцова А.Э., Петрова Н.Н. и др. Исследование качества жизни и психологического статуса больных с хронической сердечной недостаточностью. // Сердечная недостаточность. 2000; 1 (4): 1–7.
- Новик А.А., Ионова Т.И., Кайдан П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб: ЭЛБИ, 1999; 140 с.
- Ware J. The status of health assessment 1994. / Public Health. 1995; 16: 327–54. DOI: 10.1146/annurev.pu.16.050195.001551.
- Ware J., Sherbourne C. The Mos SF-36 item short form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. // Med. Care. 1992; 30: 473–83.
- Medic.Studio: изучение и диагностика [электронный ресурс]. URL: <https://medic.studio/palliativnaya-medicina/izucheniye-diagnostika-65793.html> (дата обращения 07.08.2020).