

Мебеверин при синдроме раздраженной кишки: преимущества, основанные на доказательствах

Спазмолитики остаются препаратами первой линии терапии синдрома раздраженной кишки (СРК), но из всего разнообразия лекарственных средств данной группы эффективны лишь некоторые представители. В 2014 году рабочая группа Румынского общества нейрогастроэнтерологии опубликовала отчет по итогам анализа доказательной базы мебеверина в лечении СРК. В данном обзоре приведены наиболее значимые результаты.

СРК и спазмолитики

СРК — широко распространенное функциональное расстройство, которое характеризуется абдоминальной болью или дискомфортом, нарушением моторики толстой кишки с изменением частоты и консистенции стула (G.F. Longstreth, 2006). Распространенность СРК, по данным разных авторов, составляет от 10 до 20% популяции (N.J. Talley, 1999; Y.A. Saito, 2002; K.A. Gwee, 2005). Расстройство вызывает не только физическое страдание, но и эмоциональный дискомфорт, нарушение социальных функций и снижение качества жизни.

Патофизиология СРК до конца не изучена, но доказана роль в патогенезе множества факторов, из которых главными считаются следующие:

- дисфункция автономной нервной системы или висцеральная гиперчувствительность (повышенная чувствительность рецепторов кишки к обычным раздражителям — наполнению, растяжению и др.), которые вызывают нарушение моторики кишечника (J. Ritchie, 1973; C.D. Lind, 1991; M. Bouin, 2002);

- психосоциальный стресс, который нарушает нервную регуляцию моторики кишки по оси «мозг-кишечник» (S. Blomhoff, 2001; J. Fichna, 2012);

- перенесенные кишечные инфекции, результатом которых могут стать нарушения состава кишечной микрофлоры, а также всасывания, секреции и других функций кишечного эпителия, что впоследствии может стать базисом хронического расстройства (M. El-Salhy, 2012).

Согласно Римским диагностическим критериям в зависимости от преобладающих нарушений пациентов с СРК можно разделить на клинические группы: СРК с преобладанием диареи (СРК типа D), СРК с преобладанием запоров (СРК-С), смешанный вариант СРК (СРК-М) или неклассифицируемый СРК. Эта классификация помогает индивидуально подбирать симптоматическую терапию, но с течением времени у одного и того же пациента подтип СРК может изменяться (D.A. Drossman, 2005).

Роль фармакотерапии при СРК в основном сводится к контролю симптомов. Специфическое лечение до сих пор не разработано. Из симптоматических средств наиболее выраженное влияние на проявления СРК и качество жизни пациентов оказывают спазмолитики (W.D. Chey, 2011). Этот класс препаратов десятилетиями применяется для купирования спастической боли разного происхождения и хорошо изучен. До разработки Римских критериев диагностики СРК это расстройство часто называли «спастической толстой кишкой», обозначая спазм как основную причину болезненных ощущений (J. Valenzuela, 2004). Согласно действующим клиническим руководствам, например рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологии редакции 2009 года, следует назначать спазмолитики для купирования боли или кишечного дискомфорта при СРК (L.J. Brandt, W.D. Chey et al., 2009). Спазмолитики остаются наиболее часто назначаемыми препаратами при данном расстройстве, особенно в европейских странах. У пациентов с преобладанием болевых ощущений спазмолитики составляют первую линию терапии. Клиническая эффективность и безопасность спазмолитиков подтверждены множеством плацебо-контролируемых исследований и метаанализами (T. Poynard, 2001; L. Ruepert, 2011; M.A. Martinez-Vazquez, 2012).

Вместе с тем спазмолитики — это разнородная группа препаратов, которые отличаются по химической структуре, фармакокинетики, фармакодинамике, профилю побочных эффектов. Спазмолитики делятся на классы по механизму действия: гладкомышечные релаксанты, антиму скаринные, антихолинергические агенты, блокаторы кальциевых каналов, агонисты периферических опиатных рецепторов (W.D. Chey, 2011). В настоящее время среди различных групп спазмолитиков при лечении функциональных расстройств пищеварительного тракта отдаются предпочтение селективным миотропным спазмолитикам. Из них мебеверин является оптимальным по эффективности и безопасности.

Мебеверин блокирует быстрые натриевые каналы, расположенные на клеточной мембране миоцита, препятствуя поступлению ионов натрия в клетку. Этот механизм приводит к ослаблению сократительной функции гладкомышечного волокна и способствует устранению спазма, но не вызывает гипотонии. В отличие от антихолинергических препаратов, мебеверин обладает селективностью действия в отношении

гладких мышц пищеварительного тракта, преимущественно толстой кишки. Препарат не оказывает системного действия, что значительно снижает частоту нежелательных эффектов. Поэтому мебеверин хорошо переносится и может быть рекомендован для лечения СРК у пациентов разных возрастных групп, в том числе с сопутствующими заболеваниями.

В 2014 году рабочая группа Румынского общества нейрогастроэнтерологии (Romanian Society of Neurogastroenterology) опубликовала отчет по итогам систематического обзора клинических исследований мебеверина в лечении СРК (D.L. Dumitrascu et al., 2014). По ключевым словам «мебеверин и синдром раздраженной кишки» («mebeverine and irritable bowel syndrome») в базах данных MEDLINE и Кокрановской библиотеке было найдено 54 статьи, опубликованные до 28 сентября 2014 года. После детального анализа 30 из 54 источников исключили по ряду причин (несоответствие объекта изучения, неполное предоставление или дублирование результатов исследований). На основании 24 источников были описаны доказанные клинические эффекты мебеверина у пациентов с СРК.

Влияние на симптомы СРК

В открытом рандомизированном исследовании с участием 111 пациентов с СРК сравнивались два восьминедельных режима лечения в условиях первичного звена здравоохранения Великобритании: 1) мебеверин в дозе 135 мг три раза в сутки в сочетании с диетой, обогащенной пищевыми волокнами; 2) мебеверин в дозе 135 мг три раза в сутки в комбинации с препаратами семян подорожника 3,5 г дважды в сутки. Обе стратегии достоверно уменьшали интенсивность болезненных ощущений и улучшали характеристики стула по сравнению с исходными показателями (N.D. Charman et al., 1990).

У пациентов с СРК-Д двухнедельная терапия мебеверин в дозе 100 мг 3 раза в сутки достоверно улучшала консистенцию стула ($p < 0,01$) и сокращала частоту дефекаций ($p < 0,05$), что положительно отражалось на общем самочувствии (C.L. Lu et al., 2000).

J. Boisson et al. (1987) изучали долгосрочные исходы и безопасность терапии мебеверин у 89 пациентов с СРК и пришли к выводу, что после четырех недель терапии клинически значимое улучшение (уменьшение болезненных ощущений и вздутия) поддерживалось в течение 12 мес наблюдения.

В открытом многоцентровом восьминедельном исследовании на терапии мебеверин в дозе 200 мг дважды в сутки хорошо отвечали 48-73% пациентов, в зависимости от преобладающих симптомов СРК. Улучшение самочувствия отмечалось до конца наблюдения. Таким образом, было установлено, что продление терапии до 8 нед обеспечивает лучшие результаты (P. Guyot, 1997).

Влияние на качество жизни пациентов с СРК

Симптомы СРК мешают работе и отдыху, нарушают сон, сексуальную активность, а у некоторых пациентов становятся причиной депрессии и социальной дезадаптации. Поэтому влияние терапии на повседневную активность и качество жизни является важным критерием эффективности.

В открытом исследовании, проведенном в условиях первичной медицинской помощи, пациенты, которые получали терапию мебеверин, за 8 нед отметили улучшение качества жизни (QOL) на 44% на фоне уменьшения интенсивности симптомов СРК на 66% (оба результата статистически достоверны; $p < 0,001$ относительно исходных показателей). В этом исследовании также преследовалась цель определить факторы, предрасполагающие к успеху спазмолитической терапии. Клиническое улучшение и повышение показателя QOL были наиболее выраженными у тех пациентов, у которых симптомы СРК больше ассоциировались со стрессом. Лучшие результаты терапии мебеверин были получены у пациентов со стресс-индуцированными симптомами, коротким анамнезом СРК, альтернирующими характеристиками стула, у больных более молодого возраста и у тех, кто начинал принимать мебеверин впервые (H. Monnikes et al., 2001).

Одним из направлений специализированной помощи пациентам со стресс-индуцированным СРК является когнитивно-поведенческая психотерапия, смысл которой сводится к выработке эффективного адаптивного поведения в стрессовых ситуациях. В одном из исследований сеансы

когнитивно-поведенческой психотерапии в сочетании со спазмолитической терапией мебеверин существенно уменьшали в течение 12 мес проявления дезадаптивного (избегающего) поведения пациентов и симптомы СРК, что положительно отражалось на самооценке, социальном функционировании и общем качестве жизни (S.E. Reme et al., 2010).

Имеет ли значение лекарственная форма?

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании у 213 больных с СРК продемонстрирована сопоставимая эффективность двух режимов приема мебеверина: в капсулах по 200 мг дважды в сутки и в таблетках по 135 мг трижды в сутки. На терапию ответили 70 и 71% пациентов соответственно. Через 8 недель 81 и 75% пациентов соответственно оценили результат лечения как хороший. Врачи, которые, как и пациенты, не знали, какой препарат назначался, отметили улучшение у 70% пациентов, которые получали капсулы дважды в сутки и у 64% пациентов, получавших таблетки трижды в сутки. Несмотря на видимые различия, терапевтическая эквивалентность двух лекарственных форм мебеверина была статистически достоверной (разница меньше 18%; $p = 0,003$). По переносимости два режима терапии не различались (J.S. Gilbody et al., 2000).

Похожие результаты были получены в исследовании, в котором сравнивались капсулы 200 мг мебеверина с продленным высвобождением с классической таблетированной формой по 135 мг (A. Winsemius et al., 2002). По итогам этих экспериментов был сделан вывод о том, что капсулы по 200 мг с продленным высвобождением обеспечивают оптимальную биодоступность и являются хорошей альтернативой таблеткам, поскольку возможность принимать препарат два раза в сутки вместо трех повышает приверженность пациентов. От повышения разовой дозы мебеверина частота побочных эффектов не увеличивается.

Мебеверин в сочетании с другими видами терапии СРК

С учетом сложности патогенеза СРК оптимальным лечением для больных является комплексное воздействие на все выявленные факторы: спазм, дисбиоз кишечника, психосоциальный стресс, тревогу и др. Поэтому монотерапия применяется редко. В некоторых исследованиях мебеверин изучался в составе комбинированной терапии СРК. Выше уже упоминалось исследование, в котором хорошие результаты показало сочетание когнитивно-поведенческой психотерапии с приемом мебеверина (S.E. Reme et al., 2010).

Ранее британские исследователи установили, что комбинация мебеверина с анксиолитиком флуфеназином и препаратом семян подорожника улучшает самочувствие у 11 из 12 пациентов с СРК и достоверно превосходит по эффективности альтернативную комбинацию спазмолитика с анксиолитиком (гиосцин и флуфеназин) на фоне диеты, обогащенной пищевыми волокнами (J.A. Ritchie, 1980).

Недавний метаанализ мексиканских авторов (M.A. Martinez-Vazquez et al., 2012) подтвердил эффективность комбинации спазмолитиков с нейтральными пеногасителями (например, симетиконом), которые дополнительно уменьшают кишечный дискомфорт.

Еще одно недавнее исследование (S.P. Mishra et al., 2014) показало эффективность комбинации мебеверина с пробиотиком и рилузолем (антагонист NMDA-рецепторов со свойством усиления обратного захвата глутамата), причем терапевтический эффект экспериментальной комбинации достоверно превосходил эффективность комбинаций мебеверина с пробиотиком и пробиотика с амитриптилином.

Заключение

Таким образом, анализ опубликованных до октября 2014 года данных позволяет заключить, что назначение селективного миотропного спазмолитика мебеверина является эффективной и безопасной терапевтической опцией у больных с разными подтипами СРК. Пероральный прием препарата в простом режиме (два раза в сутки) уменьшает абдоминальную боль, способствует нормализации моторики кишечника и стула. Мебеверин широко применяется в комбинации с другими фармакологическими средствами, а также немедикаментозными методами терапии СРК, что позволяет при индивидуальном подходе достигать повышения качества жизни пациентов с этим распространенным функциональным расстройством.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**