

Абдоминальный болевой синдром при обострениях хронического панкреатита и дискинезиях желчевыводящих путей: терапевтические возможности мебеверина

Боль является основной причиной обращения пациентов с обострениями хронического панкреатита (ХП) за медицинской помощью; при госпитализации они описывают боль как «невыносимую». Нарушения моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей также сопровождаются выраженным болевым синдромом. Об особенностях и современных принципах купирования боли при ХП и дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) рассказал директор Института гастроэнтерологии НАМН Украины (г. Днепрпетровск), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.



Ю.М. Степанов

Каковы причины и особенности болевого синдрома при хроническом панкреатите?

— Достижения молекулярной биологии, а также прогресс в области хирургии поджелудочной железы (ПЖ) позволили установить многочисленные механизмы возникновения боли при ХП. Считается, что основными являются периневральное воспаление и повышение давления в протоках ПЖ. Частым явлением при ХП является формирование псевдокиста, в которых накапливается агрессивный панкреатический сок. Его прямое воздействие на нервные окончания приводит к раздражению нервных ганглиев и возникновению выраженной боли. В последнее время все больше внимания уделяется неврогенным причинам хронизации боли — висцеральной гипералгезии, нейропатии нервов, иннервирующих ткань ПЖ, сенситизации периферических нервов и структур центральной нервной системы к болевым импульсам. Вследствие анатомической связи главного панкреатического протока с желчевыводящими путями причины боли могут иметь смешанное (панкреатическое и билиарное) происхождение. Так, вероятность развития хронического панкреатита находится в прямой зависимости от стажа желчнокаменной болезни.

R.W. Ammann et al. еще в 1999 г. предложили классифицировать абдоминальную боль при ХП на тип А, для которого свойственны короткие рецидивирующие эпизоды, и тип В, при котором наблюдаются постоянные, длительные боли. Боль типа А преобладает у пациентов на поздних стадиях идиопатического ХП или при наследственном ХП, и такие приступы боли лучше поддаются консервативному лечению. Тип В чаще встречается при алкогольном ХП и на ранних стадиях идиопатического ХП, ассоциируется с местными осложнениями (псевдокистами, обструктивным холестазом) и более чем в половине случаев требует хирургического вмешательства.

Следует учитывать, что восприимчивость к боли и эффективность терапии зависят не только от биологических, но и от психосоциальных факторов. Подходы к купированию боли должны основываться на понимании того, что конечное восприятие боли с присущей человеку эмоциональной окраской и проекцией в будущее происходит в коре головного мозга и является результатом сложного взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем всех уровней периферической и центральной нервной системы. О важной роли нейрогенного и психогенного факторов свидетельствуют наблюдения, которые показывают, что ответ на плацебо у данной категории пациентов один из самых высоких — 20-30% (C. Forsmark, 2013).

Каковы принципы медикаментозного купирования боли при ХП?

— Лечение болевой формы ХП остается трудной задачей даже для специалистов, которые прицельно занимаются проблемой боли. Медикаментозное лечение, как правило, подбирается эмпирически и носит симптоматический характер. Ответ на терапию у конкретного пациента трудно спрогнозировать.

Одно из основных условий купирования боли при панкреатите — создание функционального покоя ПЖ, для чего в первую очередь назначаются препараты панкреатических ферментов и ингибиторы протонной помпы, которые подавляют внешнесекреторную функцию органа. Заместительная ферментная терапия может облегчать боль при ХП за счет подавления холецистокинин-индуцированной гиперсекреции панкреатического сока и восстановления процессов полостного пищеварения, хотя проведенные к настоящему времени клинические исследования не позволяют дать однозначную оценку противоболевому эффекту ферментных препаратов.

Из медикаментозных средств для купирования боли у пациентов с ХП в развитых странах чаще всего применяются нестероидные противовоспалительные препараты,

наркоотические анальгетики (трамадол), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, сертралин, пароксетин и др.), панкреатические ферменты, октреотид (J. Lieb et al., 2009). В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании S.S. Olesen et al. (2011) прием антиконвульсанта прегабалина в дозе 150-300 мг 2 раза в сутки способствовал достоверному уменьшению выраженности боли примерно на 32% и улучшению качества жизни пациентов с ХП уже через 3 недели терапии. В некоторых РКИ обезболивающий эффект у отдельных категорий пациентов с ХП продемонстрировали антиоксиданты. Предпочтения врачей зависят от страны. Так, в США трамадол является популярным анальгетиком при ХП, но в Украине для купирования панкреатической боли почти не используется.

Уменьшить болевые ощущения, вызванные повышением протокового и тканевого давления в ПЖ, а также сопутствующим спазмом сфинктера Одди, позволяют спазмолитики. Следует отдавать предпочтение препаратам с селективным миотропным действием. Одним из таких препаратов является мебеверин (Меверин корпорации «Артериум»). Основной механизм его действия — блокада поступления ионов натрия в гладкомышечные клетки. Второй механизм обусловлен блокадой пополнения внутриклеточных депо ионами кальция, что играет важную роль в регуляции тонуса и сократительной способности мышечного волокна. Это в конечном итоге приводит лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации, что предупреждает развитие длительной релаксации миоцита.

Низкая системная биодоступность мебеверина (менее 10%) позволяет обеспечить избирательное действие на органы пищеварения при минимальном риске развития побочных эффектов. Мебеверин устраняет спазм там, где это необходимо, без влияния на нормальную перистальтику кишечника и тонус кровеносных сосудов.

Проводились ли в Украине клинические исследования эффективности селективных спазмолитиков у пациентов с ХП?

— На базе Института гастроэнтерологии НАМН Украины, кафедры гастроэнтерологии и терапии ФПО Днепрпетровской медицинской академии проводилось постмаркетинговое проспективное сравнительное исследование селективного спазмолитика мебеверина (Меверин корпорации «Артериум») и неселективного дротаверина при лечении ХП.

В исследовании приняли участие 60 больных ХП в стадии обострения. Пациентов слепым методом рандомизировали в две группы: основную (n=40) и контрольную (n=20). Пациенты основной группы в качестве спазмолитика с обезболивающим эффектом получали Меверин по 200 мг 2 раза в сутки утром и вечером. В контрольной группе применялся дротаверин по 40 мг 3 раза в сутки. Кроме того, все больные получали лечение ХП в соответствии со стандартами: ферментные препараты, ингибиторы протонной помпы, желчегонные средства, пробиотики.

До начала лечения пациенты предъявляли типичные для обострения ХП жалобы. Болевой синдром, представленный болью в левом подреберье, встречался у 95% пациентов, боль в эпигастрии — у 70%, в правом подреберье — у каждого четвертого пациента, что объясняется частым сочетанием ХП с патологией желчевыводящих путей (билиарнозависимый панкреатит).

На фоне приема спазмолитиков прослеживалась четкая позитивная динамика. На 10-й день пациенты отмечали одинаковое улучшение в обеих группах, но на 20-е сутки в основной группе частота боли на фоне приема препарата Меверин была достоверно меньшей, чем при приеме дротаверина: 10 против 20%. Полное исчезновение боли

в основной группе также отмечалось достоверно раньше, в среднем на 11-й день, чем в контрольной группе, что свидетельствует о более раннем обезболивающем эффекте препарата Меверин по сравнению с дротаверином.

По результатам заполнения больными опросника качества жизни SF-36, на фоне лечения Меверином и дротаверином значительно улучшались основные показатели физического и психического здоровья, особенно выражено на фоне приема препарата Меверин.

Терапия препаратом Меверин хорошо переносилась, побочных эффектов не отмечалось. В группе дротаверина у одного больного возникла головная боль, и он отказался от приема препарата на 6-й день. У троих пациентов наблюдались диспепсические явления, такие как запор, изжога, тошнота, горечь во рту.

По результатам исследования мы сделали следующие выводы:

— У больных хроническим панкреатитом мебеверин (Меверин корпорации «Артериум») оказывает более выраженные спазмолитический и обезболивающий эффекты, которые развиваются раньше и длятся дольше, чем на фоне приема дротаверина.

— Меверин как селективный для ЖКТ спазмолитик достаточно безопасен и хорошо переносится, что позволяет назначать его без ограничений при наличии сопутствующей патологии у пациентов пожилого возраста.

Изучалось ли влияние мебеверина на болевой синдром у пациентов с ДЖВП?

— Согласно Римскому консенсусу по функциональным расстройствам органов пищеварения от 1999 г. (Римские критерии II) вместо термина «дискинезия желчевыводящих путей» рекомендуется использовать термин «дисфункция сфинктера Одди», так как именно спазм этого сфинктера, который является основным регулятором поступления желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку, служит причиной спастической абдоминальной боли. В связи с высокой избирательностью действия мебеверина на сфинктер Одди было логичным изучить клиническую эффективность препарата у данной категории больных.

В 2011 г. нами опубликованы результаты исследования эффективности мебеверина в купировании абдоминальной боли различного генеза (Ю.М. Степанов, С.В. Косинская, А.О. Алексеенко). В него включили и 20 пациентов с ДЖВП (10 — с гипомоторным и 10 — с гипермоторным типом), которые получали Меверин в дозе 200 мг 2 раза в сутки утром и вечером. На фоне лечения прослеживалась четкая позитивная динамика болевого синдрома: на 10-й и 20-й дни наблюдения частота основной жалобы пациентов — боли в правом подреберье — уменьшилась статистически достоверно в основной группе по сравнению с контрольной, где пациенты получали стандартное лечение ДЖВП без применения Меверина. Также в основной группе достоверно быстрее исчезали пузырьные симптомы и тошнота. По данным дуоденального зондирования, у пациентов со спазмом сфинктера Одди на фоне приема Меверина отмечалось достоверное относительно контрольной группы сокращение времени закрытого сфинктера, что подтверждает спазмолитический эффект мебеверина. Таким образом, применение препарата Меверин в составе комплексной терапии ДЖВП как по гипермоторному, так и по гипомоторному типу, обеспечивало эффективное купирование болевого синдрома и нормализацию желчеотделения.

Таким образом, селективный миотропный спазмолитик Меверин является эффективным и безопасным средством для купирования болевого синдрома и коррекции нарушений моторики у пациентов с хроническим панкреатитом и дискинезиями желчевыводящих путей.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

