



РІАБАЛ

Правильний погляд на біль

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату РІАБАЛ

Склад лікарського засобу: діюча речовина: prifinium bromide; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору. Показання для застосування. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентериті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечовивідного тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Призначають перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Призначають при дисменореї. Протипоказання. Підвищена чутливість до прифінію броміду або до будь-якого компонента препарату. Глаукома, гіпертрофія простати III ступеня, гостра затримка сечовипускання. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабалу застосовують перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначати 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначають препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого соляного розчину, щоб викликати діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводять 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводять штучну вентиляцію легень. Побічні ефекти. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. З боку шкіри: ангіоневротичний набряк, кропив'янка, гіперемія, висипання, свербіж, почервоніння шкіри. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних ефектів: з боку органів зору: порушення акомодатції, затуманення зору; з боку травного тракту: сухість у роті, запор, нудота; з боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття; з боку нервової системи: тремор, головний біль, слабкість; з боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. Ці побічні реакції минають при зниженні дози або після відміни препарату. Р. п.: № UA/2908/03/01

Дисфункция сфинктера Одди как причина абдоминальной боли: терапия или инвазивное лечение?

Сфинктер Одди (СО) – гладкомышечный футляр, окружающий конечные участки общего желчного и панкреатического протоков в месте их прохождения через стенку двенадцатиперстной кишки (фатерова ампула). Функция СО – управление поступлением желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку и предотвращение попадания содержимого кишки в холедох и панкреатический проток. В Римских критериях III пересмотра (2006) дисфункция СО (ДСО) вошла в категорию E – «Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди», которая пришла на смену устаревшему термину «дискинезии желчевыводящих путей».

Наиболее точными методами оценки функции СО являются эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и прямая манометрия сфинктера, однако они применяются только в специализированных клиниках третичного уровня. Гораздо более доступное ультразвуковое исследование со стимуляцией холецистокинином или секретинном можно рассматривать как скрининговый метод, хотя его чувствительность и специфичность недостаточно высоки.

На практике бывает трудно провести четкую грань между функциональной и органической природой ДСО, особенно при дефиците диагностических методов в условиях первичного и вторичного этапов оказания медицинской помощи. В первом случае симптомы обусловлены дискинезией сфинктера – нарушением его сократительной активности, как правило, вследствие парадоксальной реакции на холецистокинин. Чаще такие нарушения наблюдаются у женщин в периоды изменения гормонального фона, а также могут быть связаны со стрессом, сахарным диабетом, заболеваниями других органов ЖКТ, сопровождающимися нарушением иннервации и изменением секреции гастроинтестинальных гормонов. Органическими причинами стеноза СО могут быть хроническое воспаление и фиброз при желчнокаменной болезни, панкреатите, после хирургических вмешательств.

Особую категорию составляют пациенты, перенесшие холецистэктомию. Многие из них после операции продолжают испытывать приступы интенсивной боли в правом подреберье и другие симптомы, объединяемые термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Именно ДСО считается основным источником продолжающейся боли при исключении структурных причин – стриктур желчных путей, невыявленных камней общего желчного протока, несостоятельности анастомозов и др. В пользу функционального характера симптомов у больных, перенесших холецистэктомию, свидетельствуют многочисленные наблюдения: если операция выполняется по поводу калькулезного холецистита, вероятность развития ПХЭС составляет 10–25%, если же камни в желчном пузыре отсутствовали – до 50% (G. Brandstatter et al., 1991; П.В. Огородник и соавт., 1999, 2006).

Классификация ДСО с билиарной болью на три типа, разработанная Milwaukee Biliary Group, основана на клинических признаках и результатах исследования пассажа желчи. **ДСО типа I** характеризуется повторяющимися приступами умеренной или сильной боли в правом подреберье длительностью 20 и более минут (типичная «билиарная» боль) при наличии данных о расширении общего желчного протока более чем на 12 мм, замедленном выведении контрастного вещества с задержкой более 45 минут по результатам ЭРХПГ и превышении нормального уровня трансаминаз и/или щелочной фосфатазы в 2 и более раз по данным минимум двух анализов.

Для ДСО типа II также характерны типичные приступы билиарных болей при соответствии одному или двум другим критериям ДСО I типа.

При ДСО типа III наблюдаются только болевые приступы без каких-либо объективных нарушений, характерных для ДСО I типа.

На основе этой классификации можно прогнозировать результаты консервативного или эндоскопического лечения. При этом ДСО III типа считается наиболее сомнительным в плане прогноза, о чем еще пойдет речь ниже.

Важно отметить, что вследствие анатомической связи главного панкреатического протока с желчевыводящими путями длительный спазм СО влечет за собой нарушение оттока не только желчи, но и панкреатического сока, что может способствовать развитию хронического панкреатита.

В качестве консервативной терапии ДСО применяются спазмолитики – блокаторы М-холинорецепторов, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), нитраты пролонгированного действия, а также гимекромон (синтетический аналог холецистокинина). Эти препараты снижают базальное давление сфинктера и уменьшают выраженность симптомов (А.А. Упницкий, 2010), однако данные о клинической эффективности противоречивы.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) в настоящее время рассматривается как стандартный метод лечения ДСО при неэффективности консервативной терапии. В контролируемых исследованиях при длительном наблюдении больных показана эффективность этого метода при достаточно низкой частоте осложнений. ЭПСТ стала современным стандартом лечения стенозирующей ДСО I и II типов с высоким базальным давлением в сфинктере. Эффективность вмешательства составляет около 80% при относительно низкой частоте осложнений, главным из которых является панкреатит (до 5% случаев) (П.В. Огородник и соавт., 1999, 2006; А.А. Redwan, 2009).

Другой тип эндоскопического вмешательства – баллонная дилатация и стентирование фатеровой ампулы без рассечения СО – позволяет сохранить замыкательную функцию сфинктера и добиться лишь снижения давления в нем. Однако отдаленные результаты стентирования не удовлетворительны по контролю болевого синдрома, кроме того, со временем может развиваться обструкция стента (N. Coelho-Prabhu et al., 2010; А.А. Упницкий, 2010).

Длительное время велись дискуссии о целесообразности инвазивного лечения у пациентов с ДСО III типа, у которых причины боли считаются в большей степени функциональными, чем при остальных типах. Наконец, хорошо спланированное исследование EPISOD (P.V. Cotton et al., 2014) подтвердило, что эндоскопическая сфинктеротомия по сравнению с ложным (контрольным) вмешательством не уменьшает болевые ощущения у пациентов с вероятной диагнозом ДСО III типа после перенесенной холецистэктоми. В течение 12 мес наблюдения жалобы на абдоминальную боль достоверно уменьшились в обеих группах, причем в группе контрольного вмешательства результаты были даже лучше, чем в группе сфинктеротомии: 23 и 37% уменьшения частоты болевых эпизодов соответственно. У пациентов с панкреатической гипертензией даже двойная сфинктеротомия (СО и панкреатического сфинктера) со стентированием протока в целях профилактики панкреатита) не обеспечивала дополнительных преимуществ. Панкреатит

развился у 11% пациентов после сфинктеротомии и у 15% больных из группы контроля.

В США результаты исследования EPISOD кардинально изменили практику: ЭРХПГ и сфинктеротомия у пациентов с продолжающейся болью после холецистэктомии больше не рекомендуются в связи с доказанным преобладанием риска над пользой. Под сомнение попал сам диагноз ДСО III типа: эксперты задают вопросом, связаны ли симптомы с СО? Тем не менее в пользу спастического происхождения боли свидетельствует тот факт, что у части больных, по данным разных исследований, эффективны спазмолитики и нитраты.

В проспективном исследовании V. Vitton и соавт. (2012) показано, что консервативное ведение пациентов с ДСО путем подбора эффективных релаксантов сфинктера является безопасной и относительно малозатратной альтернативой инвазивным вмешательствам. Результаты сфинктеротомии у пациентов с ДСО практически не отличались от результатов применения спазмолитиков и нитратов в режиме «по требованию» для купирования атак боли. При длительном наблюдении (в среднем 30 мес) частота ответа на лечение была сопоставимой в группах консервативной терапии и после эндоскопического вмешательства: 64,2 против 62,2% соответственно. Таким образом, потенциал медикаментозной терапии у пациентов с ДСО еще не исчерпан при условии индивидуального подбора препаратов.

Спазмолитиком с доказанной эффективностью при ДСО является М3-холинорецептор прифиния бромид (препарат Риабал). Прифиния бромид – производное 3-дифенилметилпирролидина – был синтезирован в 1960-х годах (S. Ohki et al., 1966). В ранних экспериментальных исследованиях эта молекула проявила мощную ингибирующую активность в отношении моторики желудка, тощей кишки и СО. Действуя более избирательно на органы желудочно-кишечного тракта, прифиния бромид вызывал меньше побочных эффектов, чем другие холинолитики (M. Hitomi et al., 1966; S. Kumada, M. Hitomi, 1967).

На протяжении 1970–80-х годов в клинических исследованиях была продемонстрирована эффективность прифиния бромида при спастической абдоминальной боли у пациентов с нарушениями моторики пищевода (P. Frasson et al., 1978; W. Silber, 1979), спазмом СО (K. Kobayashi et al., 1985), пилороспазмом (T. Kihara et al., 1970), синдромом раздраженной кишки (J. Baillet et al., 1975; V. Ljunggren et al., 1981; V. Meduri et al., 1981). Премедикация прифиния бромидом успешно применялась перед выполнением ЭРХПГ (P. Spinelli et al., 1980) и эзофагогастроскопии (M. Magalini et al., 1995).

К. Kobayashi и соавт. (1985) исследовали функцию СО методом эндоскопической манометрии у 184 пациентов с различными заболеваниями органов ЖКТ. У 60 пациентов для купирования боли применялись четыре разных спазмолитика, в том числе прифиния бромид. У 41 из 48 пациентов с хроническим гастритом (85%) нарушений ритма сокращения СО

не отмечалось. В то же время неритмичные сокращения СО были обнаружены у 35 из 41 пациента (85%) с заболеваниями желчевыводящих путей и патологией папиллярной зоны двенадцатиперстной кишки, у 9 из 11 больных (67%) с панкреатитом, а также у 6 из 9 пациентов (67%) с заболеваниями печени. Авторы сделали вывод, что ДСО с высокой частотой сопровождается заболеваниями билиарной системы и поджелудочной железы. Было установлено, что прифиния бромид оказывает спазмолитическое действие на СО, сопоставимое с высокой дозой (40 мг) гиосцина бутилбромида.

Украинские ученые также изучали эффективность прифиния бромида у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и СО.

Целью работы Н.В. Харченко и соавт. (2005) было исследование клинической эффективности и безопасности препарата Риабал у 30 больных, среди которых у 12 пациентов диагностирована дисфункция желчного пузыря и СО по гипертоническому типу и у 18 больных – по смешанному типу, при котором имела место гипотония желчного пузыря в сочетании с гипертонией СО. У 16 больных были выявлены умеренно выраженные признаки хронического гастродуоденита, у 19 больных был обнаружен дуоденогастральный рефлюкс. У 9 больных имел место хронический панкреатит в стадии нестойкой ремиссии. Препарат Риабал назначался в дозе 30 мг 3 раза в сутки в течение 12 дней на фоне диеты, в которой исключались жирные, жареные, острые, копченые блюда.

Уже через 3–4 дня после начала лечения болевой синдром значительно уменьшился у 25 пациентов, к концу лечения 27 больных отметили исчезновение болей в правом подреберье, у остальных 3 пациентов интенсивность болей уменьшилась. Лечение препаратом Риабал способствовало также устранению диспепсических проявлений, таких как тошнота и горечь во рту у всех больных.

По данным фракционного дуоденального зондирования, терапия препаратом Риабал в группе больных с дисфункцией желчного пузыря и СО по гипертоническому типу способствовала уменьшению длительности закрытого СО до 7,0±0,8 мин, замедлению и более эффективному опорожнению желчного пузыря (18,6±1,2 мин), увеличению объема пузырной желчи (43,8±1,8 мл). У больных со смешанной дисфункцией желчного пузыря и СО наблюдалась аналогичная динамика исследуемых показателей.

Таким образом, дисфункция СО является частой причиной типичной «билиарной» боли в правом подреберье.

ДСО как возможную причину боли следует учитывать при оценке показаний к холецистэктоми, особенно у пациентов с функционирующим желчным пузырем. Возможно, у части больных таким образом удастся избежать холецистэктомии путем назначения адекватной спазмолитической терапии.

Устранение спазма СО и нормализация оттока желчи являются важными факторами для предотвращения застоя желчи не только во внепеченочных, но и во внутрипеченочных желчных протоках, а это, в свою очередь, служит профилактикой развития желчнокаменной болезни, холангита, заболеваний печени и билиарного панкреатита.

Прифиния бромид (Риабал) является эффективным и безопасным антихолинергическим спазмолитиком при лечении пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и СО.

Подготовил Дмитрий Молчанов

