

Синдром раздраженного кишечника: новые подходы к спазмолитической терапии

С момента публикации Римских критериев III (2006) одно из первых мест в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) отводится спазмолитикам. Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, предназначенных для нивелирования симптомов этого функционального заболевания, спазмолитики не сдают позиций и продолжают успешно использоваться в терапии СРК.

Пинаверия бромид и мебеверин, отилония бромид и альверина цитрат, тримебутин, феноверин, дротаверин и мята перечная широко применяются в лечении абдоминальной боли и дискомфорта. Разнородные по химической структуре и механизму действия, фармакодинамике и фармакокинетики, каждый из этих спазмолитиков уменьшает неприятные ощущения, увеличивает время транзита кишечного содержимого, улучшает консистенцию каловых масс и снижает частоту стула. Какой же препарат наиболее эффективен в лечении СРК? Как не заблудиться в «джунглях» спазмолитических средств? Чтобы найти ответы на эти вопросы, прибегнем к проверенному способу — обратимся к доказательной медицине и ознакомимся с результатами рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), данными систематических обзоров и положениями действующих руководств.

Пинаверия бромид

Несмотря на то что пинаверия бромид относительно давно применяется в лечении СРК, в настоящее время продолжается изучение его эффективности и безопасности. Современные доводы в пользу назначения пинаверия больным СРК представили L. Zheng и коллеги (2015). Они провели многоцентровое РКИ, в котором приняли участие 227 пациентов. В соответствии с дизайном исследования больных с СРК рандомизировали для приема пинаверия бромидом (50 мг 3 р/сут; n=218) или плацебо (n=209). В качестве первичной конечной точки были выбраны два показателя: уменьшение интенсивности абдоминальной боли и форма/консистенция кала по Бристольской шкале. Вторичными конечными точками стали снижение выраженности болевого синдрома и абдоминального дискомфорта, уменьшение частоты дефекации. Основываясь на данных анализа в соответствии с исходно назначенным лечением (intention-to-treat), исследователи установили, что подавляющее большинство пациентов, получавших пинаверия бромид, достигли первичной конечной точки (50% больных достигли первичной конечной точки к концу 2-й недели лечения, 77,5% пациентов — к концу 4-й недели терапии) по сравнению с плацебо (p<0,001). Прием исследуемого спазмолитика чаще сопровождался достижением и вторичных конечных точек исследования (76,1% больных достигли их к концу 2-й недели терапии, 91,7% участников — к 4-й неделе). L. Zheng и соавт. проанализировали мнение

пациентов об эффективности использованной спазмолитической терапии. Часть больных полагали, что пинаверия бромид превосходно купирует симптомы заболевания по сравнению с плацебо (60 vs 34% соответственно; p<0,001), другие считали, что выраженность клинических проявлений СРК на фоне лечения не изменилась (29 vs 29%), а третьи утверждали, что течение заболевания несколько ухудшилось (11 vs 37%). Пациенты хорошо переносили терапию пинаверия бромидом: побочные действия развивались редко (тошнота — 3,7%; повышение артериального давления — 2,3%; абдоминальный дискомфорт — 2,3%) и достаточно быстро купировались.

Альверина цитрат

Альверина цитрат — спазмолитик, ингибирующий захват кальция и модулирующий активность гладкомышечных клеток. Клинические исследования, оценивавшие прием альверина в качестве монотерапии СРК, немногочисленны. В настоящее время подавляющее большинство РКИ проводится с применением комбинации альверина цитрата и симетикона. Среди ряда таких работ следует выделить исследование, выполненное T. Wittmann и соавт. (2010). Всех больных с СРК, принявших в нем участие (n=412), ученые рандомизировали для приема 60 мг альверина цитрата и 300 мг симетикона 3 р/сут или плацебо на протяжении 4 нед. Проанализировав данные визуальной аналоговой шкалы, исследователи установили, что на момент завершения курса медикаментозного лечения интенсивность абдоминальной боли/дискомфорта у пациентов основной группы была ниже, чем в группе плацебо (40 vs 50 мм соответственно; p=0,047). Кроме того, количество участников, достигших ремиссии заболевания и улучшения состояния на фоне комбинированной терапии альверином/симетиконом, превосходило аналогичный показатель при приеме плацебо (46,8 vs 34,3% соответственно; OR 1,3; p=0,01).

Еще одно исследование эффективности комбинированной терапии альверином/симетиконом было недавно представлено P. Ducrotte и соавт. (2014). Работа этих ученых интересна тем, что изучение эффективности комбинированного препарата проводилось в условиях реальной клинической практики; в ней приняли участие 87 врачей общей практики и 436 больных СРК. В соответствии с дизайном этого испытания одним пациентам рекомендовали использовать альверина цитрат/симетикон по требованию (n=222), а другим больным (n=214) назначали стандартную терапию с преимущественным применением спазмолитических препаратов. Через 6 мес после завершения лечения качество жизни пациентов, получавших комбинацию альверина цитрата/симетикона, превосходило аналогичный показатель у больных, принимавших стандартную терапию (13,8 vs 8,4 баллов; p<0,0008). В группе комбинированной терапии по требованию выраженность симптомов СРК, оцененная при помощи шкалы IBS-SSS, была значительно меньше, чем в группе стандартного лечения (средние различия: 170,0±6,6 vs 110,7±6,7 балла соответственно; p=0,0001). Кроме того, терапия альверина цитратом/симетиконом позволяла значительно снизить интенсивность абдоминальной боли и вздутия живота. Основываясь на полученных данных, P. Ducrotte и коллеги считают терапию по требованию более эффективным методом лечения, чем общепринятое стандартное лечение СРК.

Мебеверин

Мебеверин — представитель группы блокаторов быстрых натриевых каналов, который уже на протяжении многих лет используется в лечении СРК благодаря своему двойному механизму действия. Этот препарат способен изменять ток ионов натрия в клетку и ингибировать внутриклеточную аккумуляцию кальция, способствуя тем самым расслаблению гладкой мускулатуры

кишечника. На протяжении почти 50-летнего применения у больных с СРК мебеверин получал как хвалебные, так и порицательные отзывы. Лестную клиническую характеристику мебеверину дали M. Darvish-Damavandi и соавт. (2010). Проанализировав результаты 8 РКИ (n=555), исследователи установили, что назначение мебеверина больным СРК позволяет достичь клинического улучшения (суммарный относительный риск — OR — 1,13; 95% ДИ 0,59-2,16) и уменьшить интенсивность абдоминальной боли (суммарный OR 1,33; 95% ДИ 0,92-1,93). Ученые зафиксировали еще один интересный факт: оказывается, эффективность мебеверина зависит от дозы препарата и формы выпуска. Прием капсулированной формы, содержащей 200 мг действующего вещества, более эффективно купирует болевой синдром (OR 1,08; 95% ДИ 0,87-1,34) и улучшает клиническое состояние пациентов (OR 1,12; 95% ДИ 0,96-1,3), чем применение таблеток, содержащих 135 мг мебеверина. Акцентировав внимание на хорошем профиле безопасности препарата, исследователи также отметили, что мебеверин не оказывает значимого влияния на общее состояние больных с СРК.

Отилония бромид

Подавляющее большинство исследований эффективности отилония бромида проведено с участием больных СРК. Одним из таких РКИ является работа, выполненная D. Chmielewska-Wilkon и соавт. (2014). В рамках этого исследования больных СРК (n=93) рандомизировали для приема 20 мг (n=24), 40 мг (n=23), 80 мг (n=23) отилония бромида или плацебо (n=23) на протяжении 4 нед. Проанализировав полученные результаты, исследователи установили, что терапия отилония бромидом способствовала уменьшению субъективных проявлений заболевания (интенсивности и периодичности возникновения абдоминального дискомфорта, вздутия живота или боли), однако выявленные межгрупповые различия были статистически недостоверными. В то же время частота дефекации у пациентов, получавших 80 мг/сут отилония бромида, была значительно ниже по сравнению с участниками, принимавшими плацебо (-41,9 vs -8,36% соответственно; p<0,01). Прием более низкой суточной дозы препарата (40 мг) способствовал восстановлению регулярного опорожнения кишечника в отличие от плацебо (p<0,01). Используя такую комбинированную переменную, как общий индекс дискомфорта, исследователи установили, что отилония бромид в дозе 40 мг (p=0,0130) и 80 мг (p=0,001) более эффективно купирует проявления СРК и нормализует общее самочувствие пациентов, чем плацебо.

Тримебутин

Тримебутин — агонист периферических опиоидных рецепторов, оказывающий модулирующее влияние на моторику желудочно-кишечного тракта и обладающий обезболивающим эффектом. По мнению G.S. Karabulut и соавт. (2013), тримебутин является эффективным препаратом для купирования симптомов СРК у детей. Назначение этого агониста опиоидных рецепторов позволяет достичь клинического выздоровления у 94,9% больных, тогда как спонтанное выздоровление при отсутствии медикаментозного лечения наступает только у 20,5% детей.

В сравнительных исследованиях у пациентов с СРК тримебутин продемонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой мебеверина и феноверина. Примером данного факта может быть проспективное исследование, выполненное M.Z. Rahman и соавт. (2014). Отобрав 140 больных с СРК и рандомизировав их для приема тримебутина (100 мг 2 р/сут) или мебеверина (135 мг 2 р/сут) на протяжении 6 нед, ученые зафиксировали достоверное и сопоставимое уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациентов обеих групп.

Феноверин

Феноверин — антагонист кальция, который останавливает быстрый приток кальция и ингибирует его высвобождение из внутриклеточного депо, обеспечивая тем самым синхронизацию подвижности гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Количество РКИ, изучавших целесообразность применения феноверина в лечении СРК, относительно невелико. Одно из таких

МЕТЕОСПАЗМІЛ

Ідеальна пара спазмолітика та піногасника для патогенетичного лікування болю і дискомфорту в животі



60 мг АЛЬВЕРИН

- Усуває спазм
- Нормалізує кишковий транзит
- Знижує збудливість механорецепторів стінки кишечника
- Підвищує больовий поріг, блокуючи передачу больових сигналів

300 мг СИМЕТИКОН

- Покриває слизову оболонку
- Створює захисний бар'єр, сприяючи зниженню міжклітинного проникнення
- Сприяє злиттю та евакуації газових бульбашок

Реклама лікарського засобу. Метеоспазмил, капсули: Р.Л. МОЗ України: НІУА/8767/01/01 від 30.12.2013. Виробник, Лабораторії Майолі-Спіндлер, Франція. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.



ТОВ «МАТЕМ»: вул. Пушкінська, 39, оф. 19, м. Київ, 01004.
Тел.: (044) 288-34-22; факс: (044) 288-33-63.



исследований было выполнено группой корейских ученых под руководством S.H. Kang (2013), которые сравнили эффективность феноверина и тримебутина в лечении СРК. В соответствии с дизайном РКИ пациентов (n=197) рандомизировали для приема феноверина (100 мг 3 р/сут) или тримебутина (150 мг 3 р/сут) на протяжении 8 нед. Первичной конечной точкой исследования было количество больных, у которых на фоне медикаментозного лечения интенсивность болевого синдрома или абдоминального дискомфорта снизилась на 30% по сравнению с исходными показателями. Вторичными конечными точками послужили динамика метеоризма и выраженность диареи/запора на фоне лечения, а также удовлетворенность пациентов.

Исследователи установили, что феноверин обладает не меньшей эффективностью в купировании болевого синдрома при СРК (разница между использованными методами лечения – 1,76%; p=0,81) по сравнению с тримебутином. Количество больных, достигших первичной конечной точки на фоне приема феноверина, было сопоставимо с аналогичным показателем в когорте участников, принимавших тримебутин (69,23 vs 67,47% соответственно). Подобную зависимость исследователи зафиксировали относительно достижения вторичных конечных точек в основной и контрольной группах.

Масло мяты перечной

Масло мяты перечной обладает способностью блокировать кальциевые каналы, способствуя расслаблению гладкой мускулатуры кишечника и уменьшая тем самым интенсивность болевого синдрома при СРК. Эффективность масла мяты перечной в лечении СРК изучали M.S. Alam и соавт. (2013). Исследователи отобрали 65 пациентов, у которых в клинической картине заболевания доминировали проявления диарейного синдрома, и рандомизировали их для приема масла мяты перечной или плацебо 3 р/сут на протяжении 6 нед. После завершения курса терапии оказалось, что интенсивность абдоминального болевого синдрома у лиц, получавших масло мяты перечной, была значительно меньше, чем у больных, принимавших плацебо (4,94±1,30 vs 6,15±1,24 балла соответственно; p<0,001). Однако через 2 нед этот обнадеживающий результат лечения практически нивелировался: болевой синдром стал беспокоить представителей основной группы с прежней интенсивностью (6,09±1,93 балла). Основываясь на полученных данных, исследователи пришли к выводу, что масло мяты перечной позволяет эффективно, но лишь временно купировать болевой синдром у больных с СРК с преобладанием диареи.

Подобные выводы прозвучали и в метаанализе 9 РКИ (n=726), представленном R. Khanna и соавт. (2014). Исследователи утверждают, что масло мяты перечной превосходит плацебо в нивелировании симптомов СРК (данные 5 РКИ, n=392; ОР 2,23; 95% ДИ 1,78-2,81) и в уменьшении интенсивности абдоминальной боли (данные 5 РКИ, n=357; ОР 2,14; 95% ДИ 1,64-2,79). По сравнению с плацебо прием масла мяты перечной чаще сопровождается развитием изжоги, но это неприятное побочное действие быстро и самостоятельно проходит при отмене приема данного средства.

Дротаверин

Хорошо известный неселективный ингибитор фосфодиэстеразы IV типа – дротаверин гидрохлорид – эффективно купирует проявления СРК.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включили 62 пациента с СРК в возрасте в среднем 50,8 года (Par A. et al., 1998). Больные регистрировали свои жалобы ежедневно в течение 2 нед до начала лечения и на протяжении 8 нед лечения дротаверином перорально в дозе 80 мг 3 р/сут. Параллельной группе было назначено плацебо. На фоне терапии дротаверином наблюдалось достоверное уменьшение боли в животе на 47%, тогда как в группе плацебо интенсивность боли снизилась на 3% (p<0,05). Прием дротаверина также способствовал уменьшению метеоризма (на 21 vs 6% на фоне плацебо). Эффективность лечения дротаверином, по мнению пациентов и врачей, составила 62,5 и 70,8% соответственно.

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективность дротаверина изучали у 70 больных в возрасте 18-60 лет с диагнозом СРК (Misra S., Pandey R., 2000). Пациенты получали дротаверин перорально в дозе 80 мг 3 р/сут в течение 4 нед, а затем их наблюдали еще на протяжении 4 нед после отмены терапии. Согласно результатам исследования, применение дротаверина уменьшало

частоту и интенсивность боли на 47% (p<0,001), выраженность диспепсии – на 20% (p<0,001), метеоризма – на 21%, сокращало время пассажа по толстой кишке по сравнению с таковым на фоне плацебо.

R.R. Rai и соавт. (2014) наблюдали за течением заболевания у 180 больных с СРК, принимавших дротаверин или плацебо для улучшения самочувствия. Исследователи установили, что на фоне приема дротаверина болевой синдром возникал гораздо реже: к концу 2, 3-й и 4-й недели лечения соответственно 25,9; 60 и 77,7% пациентов основной группы не испытывали неприятных ощущений, тогда как в контрольной группе в указанные сроки абдоминальная боль не беспокоила только 9,4; 21,2 и 30,6% больных соответственно (p<0,01). После 4 нед терапии интенсивность абдоминального болевого синдрома значительно уменьшилась у пациентов, получавших дротаверин (77,7%), в отличие от участников, принимавших плацебо (30,6%). Пациенты и лечащие врачи высоко оценили эффективность этого миотропного спазмолитика: по мнению больных, прием дротаверина гидрохлорида позволял достичь более значимого клинического улучшения и контроля над возникновением абдоминальной боли по сравнению с плацебо (85,9 vs 39,5% соответственно). Заключение клиницистов полностью совпало с отзывами больных: по мнению врачей, эффективность дротаверина в лечении СРК значительно превосходит таковую плацебо (82,4 vs 36,5% соответственно). Авторы РКИ выделили еще одно преимущество этого препарата: назначение дротаверина больным с СРК способствовало нормализации консистенции каловых масс.

Со времени создания дротаверина проведено много клинических исследований, которые позволили оценить уровень безопасности препарата. Проанализировано 37 клинических исследований с участием 12 111 пациентов, получавших дротаверин перорально в дозах 120-240 мг/сут или инъекционно в дозе 40-80 мг (максимально – 120 мг) для купирования симптомов или в дозе 20-40 мг/сут для поддерживающего лечения.

В отношении безопасности дротаверина за более чем 50-летний период проведено свыше 76 клинических, наблюдательных и фармакоэпидемиологических исследований с участием 30 502 пациентов (30 034 взрослых и 468 детей), из которых 26 531 больной получал дротаверин, а именно оригинальный препарат Но-Шпа (Tag A., Singer J., 2002). Убедительно доказаны высокая эффективность и безопасность препарата. За все время применения Но-Шпы более чем в 20 странах мира не было зарегистрировано ни одного случая серьезного побочного эффекта.

Таким образом, дротаверин остается одним из наиболее востребованных спазмолитиков в клинической практике, в частности у пациентов с СРК. В качестве преимуществ препарата необходимо отметить универсальный спектр действия (независимо от патогенеза болевого синдрома и локализации спазмов), высокую скорость достижения купирующего спазмолитического эффекта даже при пероральном применении, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость, а также экономичность при длительном использовании.

Мнение экспертов

Эксперты Кокрановского сотрудничества, чье авторитетное мнение признают практически все медицинские сообщества мира, также оценили роль фармакотерапии в лечении СРК. L. Ruerpert и соавт. (2011) провели титанический труд – проанализировали результаты 56 РКИ, в 29 (n=2333) из которых изучалась эффективность спазмолитиков в купировании клинических симптомов СРК. Эксперты Кокрановского сотрудничества установили, что спазмолитики превосходят плацебо в нивелировании болевого синдрома (58 vs 46% соответственно; данные 13 РКИ; n=1392; ОР 1,32; 95% ДИ 1,12-1,56; p<0,001; NNT=7), улучшении общего состояния больных (57 vs 39%; данные 22 РКИ; n=1983; ОР 1,49; 95% ДИ 1,25-1,77; p<0,0001; NNT=5) и уменьшении выраженности патологических симптомов (37 vs 22%; данные 4 РКИ; n=586; ОР 1,86; 95% ДИ 1,26-2,76; p<0,01; NNT=3).

В систематическом обзоре и метаанализе 23 РКИ (n=2585), выполненном M.A. Martinez-Vazquez и соавт. (2012), были сделаны подобные выводы. В этой работе анализировалась эффективность различных спазмолитических препаратов. Ученые доказали, что применение спазмолитиков эффективно купирует проявления абдоминального болевого синдрома (ОР 1,52; 95% ДИ 1,28-1,80; n=2394) и улучшает общее состояние пациентов (ОР 1,55; 95% ДИ 1,33-1,83).

Положения действующих руководств

С момента публикации Римских критериев III, модифицировавших диагностические критерии СРК и рекомендовавших проведение спазмолитической терапии (G.F. Longstreth et al., 2006), прошло уже немало времени. За этот период различные международные гастроэнтерологические организации выпустили локальные руководства по лечению СРК. Например, в руководстве Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) подчеркивается транзитная эффективность спазмолитических препаратов (Graham. L. et al., 2009).

Руководство ACG «Практические рекомендации по лечению СРК» (2009)

Прием спазмолитиков, включая масло мяты перечной, может кратковременно облегчить абдоминальную боль или дискомфорт при СРК (уровень 2C). Доказательства долгосрочной эффективности спазмолитиков отсутствуют. Доказательства безопасности и переносимости ограничены (уровень 2C).

В 2009 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO) опубликовала практическое руководство «СРК: глобальная перспектива» (E. Quigley et al.), в котором целесообразность назначения спазмолитиков больным с СРК решена достаточно просто. Эксперты WGO сослались на указанные выше рекомендации ACG, предложив тем самым гастроэнтерологам всего мира придерживаться такого же мнения.

2014 год ознаменовался публикацией сразу двух авторитетных документов. В одном из них, подготовленном и представленном экспертами ACG, рассматриваются нюансы клинического применения спазмолитиков при СРК (Ford A.C. et al.).

Монография ACG по лечению СРК и хронической идиопатической констипации (2014)

Спазмолитики могут кратковременно облегчать симптомы СРК. Побочные эффекты чаще развиваются при применении спазмолитиков, чем при приеме плацебо.

В другом из них, опубликованном экспертами Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), также высказывается мнение о целесообразности назначения спазмолитиков больным с СРК (Weinberg D.S. et al., 2014).

Руководство AGA «Фармакотерапия СРК» (2014)

AGA рекомендует использовать спазмолитики (по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения) у больных с СРК.

В руководстве AGA подчеркивается, что применение спазмолитиков позволяет достичь клинического улучшения и уменьшить интенсивность абдоминальной боли по сравнению с плацебо.

В 2015 г. Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) обновил рекомендации по лечению СРК, сформулированные еще в 2008 г. Эксперты внесли коррективы в положения, раскрывающие фармакологические возможности терапии СРК. В последней редакции руководства эксперты NICE рекомендуют практикующим врачам назначать спазмолитики всем больным с СРК, считая их препаратами первой линии в лечении данного заболевания.

В этом году вышло в свет еще одно руководство по диагностике и лечению СРК, разработанное и представленное экспертами Японского общества гастроэнтерологии (Fukudo S. et al., 2015).

Руководство Японского общества гастроэнтерологии (2015)

Модуляторы моторики желудочно-кишечного тракта эффективны в лечении СРК (слабая рекомендация, уровень доказательств В, степень рекомендации 2). Антихолинергические препараты эффективны у некоторых больных СРК (слабая рекомендация, уровень доказательств В, степень рекомендации 2).

Таким образом, несмотря на отсутствие единогласия в выборе эффективного спазмолитического препарата, эксперты международных научных медицинских сообществ солидарны во мнении, что спазмолитики были и остаются основой терапии СРК.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**