



І.А. Коруля<sup>1</sup>, І.Я. Лопух<sup>1</sup>, І.М. Червак<sup>2</sup>,  
О.П. Трикоз<sup>2</sup>, Д.Т. Джанелідзе<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup> Київська міська клінічна лікарня № 8

## Застосування препарату «Трибудат» у лікуванні пацієнтів з функціональними захворюваннями органів травлення

### Ключові слова

Функціональні захворювання органів травлення, синдром подразненого кишечника, функціональні розлади жовчного міхура і сфінктера Одді, «Трибудат», ефективність препарату.

Функціональні захворювання органів травлення (ФЗОТ) є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини, що зумовлено поширеністю цієї патології (20–40 % населення світу), ураженням осіб переважно молодого та середнього віку, значним порушенням психоемоційного стану, зниженням якості життя пацієнтів та недостатньою ефективністю існуючих методів лікування [1, 2, 10].

Для встановлення діагнозу ФЗОТ на сьогодні використовують Римські критерії III (2006) [1, 17]. До найбільш частих ФЗОТ належать функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника (СПК) та функціональні розлади жовчного міхура і сфінктера Одді (ФРЖМ і СО).

Головними чинниками ризику розвитку ФЗОТ на сьогодні вважають психосоціальні фактори (стресові ситуації, тривожні стани тощо) [1, 10, 11]. Для всіх ФЗОТ характерним є порушення моторики органа-мішені, зумовлене змінами регуляторних взаємовідносин між центральною нервовою системою та органами травного каналу (ТК) — шлунком, жовчним міхуром та сфінктерним апаратом, кишечником. Крім того, провідну роль у розвитку цієї патології відіграє порушення гуморальної регуляції. Виникає дисбаланс нейротрансмітерів та регуляторних пептидів (мотилін, гастрин, глюкагон, вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін, ендогенні опіати-енкефаліни та ін.), які відповідають за регуляцію основних функцій органів ТК. Наслідком цих порушень є зміни рухової актив-

ності органа-мішені та поява вісцеральної гіперчутливості, що виявляється виникненням клінічних симптомів ФЗОТ [1, 5 – 7, 12, 19].

Отже, патогенетично обґрунтованим для лікування пацієнтів з ФЗОТ є застосування препаратів, які нормалізують моторику ТК. Перспективним є використання синтетичних енкефалінергічних агоністів опіоїдних рецепторів (тримебутину малеат).

«Трибудат» (тримебутину малеат) — синтетичний агоніст периферичних опіоїдних рецепторів  $\mu$ ,  $\delta$  та  $\kappa$ . На відміну від інших опіоїдів, тримебутин не характеризується селективністю дії до жодного з трьох типів опіоїдних рецепторів, завдяки чому може як посилювати, так і пригнічувати перистальтику. Стимулювання  $\mu$ - та  $\delta$ -опіоїдних рецепторів спричиняє підвищення моторики,  $\kappa$ -опіоїдних рецепторів — її пригнічення. Механізм дії препарату полягає в безпосередньому впливі на гладеньку мускулатуру ТК та в регулюванні його моторики без впливу на ЦНС. Препарат регулює вивільнення пептидів, що виробляються в ТК та впливають на моторику (мотилін, гастрин, глюкагон, вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін). Процес нормалізації моторики розпочинається через 30 хв після застосування лікарського засобу. Крім того, препарат модулює вісцеральну чутливість товстої кишки, знижує поріг сприйняття болю.

Показаннями для застосування препарату є СПК, а також інші функціональні розлади ТК, що супроводжуються болями в животі, спазма-

ми, відчуттям переповнення, метеоризмом, закріпом або діареєю.

Мета дослідження — вивчити ефективність та безпечність застосування препарату «Трибудат» (тримебутину малеат) у хворих з функціональними захворюваннями органів травлення — синдромом подразненого кишечника та функціональними розладами жовчного міхура і сфінктера Одді.

### Матеріали та методи

Клінічне дослідження проводили як відкрите, просте, неконтрольоване.

У дослідженні взяли участь 44 пацієнти з ФЗОТ. Діагноз СПК із закріпом (СПК-З) встановлено в 11 пацієнтів, СПК з діареєю (СПК-Д) — у 8, СПК змішаний (СПК-Зм) — у 6, ФРЖМ і СО — у 10, поєднання СПК-З із ФРЖМ і СО — у 2, СПК-Д із ФРЖМ і СО — у 3, СПК-Зм із ФРЖМ і СО — у 4 пацієнтів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження: чоловіки та жінки віком від 18 до 60 років зі встановленим діагнозом синдрому подразненого кишечника, функціональних розладів жовчного міхура і сфінктера Одді, підтверджених виключенням органічної патології та відповідністю до Римських критеріїв III. Критеріями виключення із дослідження були: прийом інших препаратів, які впливають на моторну функцію ТК, онкологічні захворювання, зловживання алкоголем, декомпенсовані або нестабільні соматичні захворювання, які потребують додаткової терапії та/або ускладнюють оцінку ефективності лікування, вагітність та лактація, непереносність досліджуваного препарату.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні аналізи крові та сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням рівня загального, прямого та непрямого білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, сечовини, креатиніну, копрограму, аналіз калу на дисбіоз, езофагогастродуоденоскопію (ЕГДС) з прицільним оглядом великого дуоденального сосочка, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, багатофазне дуоденальне зондування, колоноскопію або ректороманоскопію, іригоскопію (за показаннями).

Діагноз ФЗОТ встановлювали за умов відсутності у пацієнта органічної патології ТК та відповідно до Римських критеріїв III (2006).

Діагностичні критерії ФЗОТ повинні бути наявні протягом останніх 3 міс та виникнути щонайменше за 6 міс до встановлення діагнозу.

Діагностичні критерії СПК — рецидивуючий абдомінальний біль або дискомфорт протягом щонайменше 3 днів на місяць за останніх 3 міс,

що супроводжується 2 або більше із зазначених нижче ознак: поліпшення стану після дефекації; початок захворювання супроводжувався зміною частоти випорожнень; початок захворювання супроводжувався зміною консистенції випорожнень. Додатковими діагностичними критеріями СПК є порушення частоти випорожнень ( $\leq 3$  випорожнень на тиждень або  $> 3$  випорожнень на добу), ненормальна консистенція (грудкуваті/тверді або рідкі/водянисті випорожнення), натужування при дефекації, імперативні позиви, а також відчуття неповного випорожнення, виділення слизу з фекаліями та здуття живота.

Діагностичні критерії ФРЖМ і СО включають епізоди болю, локалізованого в епігастрії і/або в правому верхньому квадранті живота та все наведене нижче: тривалість епізодів 30 хв або довше; рецидивування симптомів, що виникають у різні часові інтервали (не щодня); біль сягає постійного рівня; біль сягає помірного або важкого характеру, що може змушувати пацієнта перервати повсякденну діяльність та звернутись в екстреному порядку до лікаря; біль не зменшується після дефекації, зміни положення тіла, після прийому антацидів; виключені інші органічні захворювання, що пояснюють симптоми. Підтверджуючі критерії — біль може бути пов'язаний з одним або більше симптомами: з нудотою та блюванням; іррадіює в спину й/або праву підключичну ділянку; спричиняє пробудження посеред ночі.

При аналізі ефективності терапії препаратом «Трибудат» враховували динаміку таких скарг: абдомінальний біль, диспепсичні симптоми (відрижка, гіркота в роті, нудота, метеоризм), закрепи, проноси. Вираженість симптомів оцінювали за 4-бальною шкалою: 0 — симптом відсутній, 1 — симптом слабо виражений, 2 — симптом помірно виражений, 3 — симптом значно виражений.

Препарат призначали по 200 мг 3 рази на добу за 30 хв до їди протягом 21 дня. При помірно та значно вираженому больовому синдромі «Трибудат» призначали по 5 мл внутрішньом'язово один раз на добу впродовж 3–5 днів.

Ефективність лікування оцінювали після закінчення курсу лікування за такими критеріями: ремісія (повне зникнення симптомів та ознак захворювання); поліпшення (купірування 50 % та більше симптомів та зменшення їх вираженості на 2 бали та більше); відсутність ефекту (відсутність позитивної динаміки симптомів захворювання або погіршення стану).

Безпечність препарату оцінювали за параметрами вітальних функцій (артеріальний тиск, частота серцевих скорочень) та можливим виникненням побічних реакцій.

Таблиця. Динаміка вираженості клінічних виявів ФЗОТ під впливом лікування

Симптом	До лікування		Після лікування	
	Кількість хворих, %	Бали	Кількість хворих, %	Бали
Абдомінальний біль	44 (100 %)	2,0 ± 0,5	4 (9,1 %)	0,3 ± 0,4*
Закреп	23 (52,3 %)	1,1 ± 1,2	6 (13,6 %)	0,5 ± 0,6*
Діарея	21 (47,7 %)	1,8 ± 0,5	4 (9,1 %)	0,2 ± 0,4*
Відрижка	8 (18,2 %)	0,9 ± 0,4	0	0*
Нудота	7 (15,9 %)	1,0 ± 0,5	0	0*
Гіркота в роті	11 (25,0 %)	0,8 ± 0,4	0	0*
Метеоризм	35 (79,5 %)	2,1 ± 0,6	8 (18,2 %)	0,8 ± 0,6*

Примітка. \*  $p < 0,05$  порівняно з показниками до лікування.

### Результати та обговорення

У клінічне дослідження було включено 44 хворих: 32 жінки та 12 чоловіків. Середній вік пацієнтів — (36,3 ± 12,0) років.

Основною скаргою хворих був абдомінальний біль, на нього скаржилися 44 (100 %) хворих, на закрепи — 13 (29,5 %), проноси — 11 (25 %), чергування закрепів та проносів — 10 (22,7 %), відрижку — 8 (18,2 %), нудоту — 7 (15,9 %), гіркоту в роті — 11 (25 %), метеоризм — 35 (79,5 %) пацієнтів.

За результатами загальноклінічних аналізів крові, сечі, калу, біохімічних аналізів крові патологічних змін не виявлено.

При проведенні ЕГДС у 12 (27,3 %) пацієнтів виявили дуоденогастральний рефлюкс.

При проведенні колоноскопії патологічні зміни не спостерігали.

Дані щодо вираженості клінічних виявів ФЗОТ під впливом лікування наведено в таблиці. Усі клінічні симптоми мали позитивну динаміку. У всіх хворих зникли такі симптоми як відрижка, нудота, гіркота в роті. Відбулося вірогідне зменшення вираженості абдомінального болю, метеоризму, проносів та закрепів. Позитивний ефект препарату відзначали вже на 2–3-й день лікування, що виявлялося зменшенням інтенсивності больового синдрому. Абдомінальний біль після закінчення лікування не турбував 40 (90,9 %) пацієнтів; 4 (9,1 %) хворих, яких до лікування турбував значно виражений біль, після закінчення лікування відзначали слабо виражений біль.

Вплив досліджуваного препарату на такі вияви ФЗОТ як закреп, діарея та метеоризм потребував тривалішого застосування. Позитивний ефект почав виявлятися через 10–12 днів від початку лікування.

Після закінчення курсу лікування досліджуваним препаратом нормалізація випорожнень відбулася у 24 (70,6 %) з 34 (100 %) хворих. У решти пацієнтів спостерігали слабо виражені симп-

томи: у 5 (14,7 %) — закреп, у 2 (5,9 %) — діарею, у 3 (8,8 %) — чергування закрепів та проносів.

При проведенні контрольної ЕГДС дуоденогастральний рефлюкс не виявлено в жодного пацієнта, що свідчить про прокінетичну дію досліджуваного препарату.

Після закінчення курсу лікування патологічних змін у клінічних аналізах крові та сечі, а також суттєвих змін біохімічних показників не виявлено, що свідчить про безпечність досліджуваного препарату. «Трибудат» добре переноситься пацієнтами, побічних ефектів під час дослідження не виявлено.

Ремісію захворювання спостерігали у 29 (65,9 %), поліпшення — у 15 (34,1 %) пацієнтів. Відсутності ефекту від досліджуваного препарату не було зареєстровано.

### Висновки

Застосування препарату «Трибудат» у дозі 600 мг/добу протягом 21 дня вірогідно зменшує вираженість або сприяє повному зникненню таких симптомів ФЗОТ як абдомінальний біль, метеоризм, закреп, діарея, нудота, гіркота в роті, відрижка.

Застосування препарату «Трибудат» сприяє швидкому та вираженому зменшенню больового синдрому, яке спостерігають вже на 2-гу–3-тю добу лікування. Для впливу на такі вияви ФЗОТ як закрепи, проноси та метеоризм необхідне триваліше застосування препарату (2–3 тиж).

Внаслідок терапії препаратом «Трибудат» у дозі 600 мг/добу протягом 21 дня досягнуто ремісії у 65,9 % пацієнтів та поліпшення стану — у 34,1 %.

Препарат добре переноситься хворими, побічних ефектів не виявлено.

Препарат «Трибудат» є ефективним та безпечним лікарським засобом для лікування пацієнтів з функціональними захворюваннями органів травлення — синдромом подразненого кишечника, функціональними розладами жовчного міхура та сфінктера Одді.

## Список літератури

1. Гастроентерологія / Харченко Н.В., Бабак О.Я.— К., 2007.— 720 с.
2. Звягинцева Т.Д. и др. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и лечения: Учебн. пособие.— Харьков, 2007.— 59 с.
3. Звягинцева Т.Д. Синдром раздраженного кишечника: принципы диагностики и терапии // Здоров'я України.— 2007.— № 7/1.— С. 9—11.
4. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Современные подходы к лечению функциональных нарушений пищеварительного тракта // Новости медицины и фармации.— 2009.— № 294.— С. 7—12.
5. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 5.— С. 4—10.
6. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Спастические боли при заболеваниях органов пищеварения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 4.— С. 16—20.
7. Панченко Л.Ф., Митюшина Н.В., Фирстова Н.В. и др. Метаболизм энкефалинов при различных функциональных и патологических состояниях организма // Вопр. мед. химии.— 2009.— № 4.— С. 3—9.
8. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса III // Consilium Medicum.— 2007.— Т. 9, № 1.— С. 3—7.
9. Силивончик Н.Н., Буглова А.Е., Бураков И.И. и др. Тримебутин: характеристика препарата и первый опыт использования в коррекции функциональных расстройств кишечника // ARS MEDICA.— 2009.— № 6 (16).— С. 41—46.
10. Харченко Н.В. Функциональная диспепсия — актуальная проблема гастроэнтерологии // Gastroenterology.— 2009.— № 4.— С. 2—6.
11. Харченко Н.В., Кисла О.М. Соціальні психоемоційні фактори та особливості харчування хворих на функціональні розлади шлунково-кишкового тракту // Фітотерапія.— 2009.— № 2.— С. 34—37.
12. Шептулин А.А. Нарушения двигательной функции желудка и современные возможности их патогенетической терапии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 5.— С. 49—54.
13. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей // Consilium Medicum.— 2008.— Т. 10, № 8.— С. 5—12.
14. Barthelet M., Bouvier M., Pecout C. et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain // Aliment. Pharmacol. Ther.— 1998.— Vol. 12, N 7.— P. 647—652.
15. Chevalier E., Petoux F., Langlois A. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats // Life Sci.— 2004.— Vol. 76, N 3.— P. 319—329.
16. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: Mechanism of action, effects on gastrointestinal functional and clinical results // J. Int. Med. Res.— 1997.— N 25.— P. 225—246.
17. Drossman D.A. The Functional gastrointestinal disorders and the Rome III // Process. Gastroenterology.— 2006.— Vol. 130, N 5.— P. 1377—1390.
18. Fielding J.F. Double-blind trial of trimebutine in the irritable bowel syndrome // J. Med.— 1980.— N 73.— P. 377—379.
19. Fioramonti J., Buono L. Centrally acting agents and visceral sensitivity // Gut.— 2002.— Vol. 51 (suppl. 1).— P. 191—195.
20. Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2007.— Vol. 22, N 3.— P. 304—310.
21. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 15, N 3.— P. 355—361.
22. Schang J.C., Devroede G., Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection // Dis. Colon. Rectum.— 1993.— Vol. 36.— P. 330—336.
23. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome // Zhonghua Nei Ke Za Zhi.— 2007.— Vol. 46 (11).— P. 899—902.
24. Uchiyama M., Iwafuchi M., Yagi M. et al. Effects of trimebutine on intestinal motility after massive small bowel resection // J. Smooth Muscle Res.— 2000.— Vol. 36.— P. 117—126.

И.А. Коруля, И.Я. Лопух, И.Н. Червак, Е.П. Трикоз, Д.Т. Джанелидзе

## Использование препарата «Трибудат» в лечении пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения

Назначение препарата «Трибудат» пациентам с функциональными заболеваниями органов пищеварения приводит к достоверному снижению или полному исчезновению основных клинических симптомов заболевания, способствует достижению ремиссии либо значительному улучшению состояния пациентов.

I.A. Korulya, I.Ya. Lopoh, I.M. Chervak, O.P. Trikoz, D.T. Dzhanelidze

## The use of Tribudat preparation in the treatment of patients with functional diseases of digestive organs

It has been shown that administration of Tribudat to patients with the functional diseases of digestive organs results in the significant or total removal of the main clinical disease symptoms, promotes attaining of remission or considerable improvement of patients' status.

### Контактна інформація

Коруля Ірина Анатоліївна, к. мед. н., асистент кафедри 004201, м. Київ, вул. Кондратюка 8, КМКЛ № 8, кафедра гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО  
Тел. (44) 432-04-73

Стаття надійшла до редакції 13 лютого 2010 р.