



Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко,
Н. В. Беляева, А. Н. Агибалов, Е. Н. Налётова

Донецкий национальный медицинский
университет имени Максима Горького

Синдром раздраженного кишечника: алгоритмы диагностики и лечения

Представлены алгоритмы диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника, основанные на доказательной медицине. Проанализированы последовательность диагностических действий, этапы лечения. Особое внимание уделено селективному блокатору кальциевых каналов — пинаверия бромиду. Описан механизм действия препарата, его преимущества.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диагностика, лечение, алгоритмы, спазмолитики.

*Наука существует не для того, чтобы усложнять,
а чтобы облегчать работу практического врача.
Ближайшая задача — трезвая оценка практического
значения многочисленных графических методов, ленты
которых опутывают некоторых врачей наподобие змей,
обволакивающих Лаокоона и его сыновей.*

В. Х. Василенко

Схемы нужны только плохим врачам.

Г. Ф. Ланг

Два эпиграфа нашей статьи отражают точки зрения двух выдающихся терапевтов. Постараемся разобраться, кто из них прав, вернее, чье мнение в большей мере соответствует реалиям нашего времени. Следует ли признать целесообразность применения алгоритмического подхода, но при этом постараться, чтобы алгоритмы помогали, были удобны в клинической практике, а не «опутывали врача...»? Или же эти алгоритмы вообще не нужны, а правильнее будет положиться только на врачебное искусство?

Обратимся к современным подходам к диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК), основанным на доказательной медицине.

Функциональные расстройства кишечника описаны в литературе в XIX в. Но только в 1950 г. впервые был применен термин «синдром раздраженного кишечника» [12]. В 1960-х годах описаны клинические проявления СРК, проведены

прогностические исследования, и только в 1970-х в основу диагностики была положена оценка симптомов пациентов [21]. В настоящее время определены симптомы, которые характерны для СРК, но нетипичны для органических заболеваний (воспалительных заболеваний, опухолей кишечника) пищеварительного тракта.

В 1978 г. были описаны критерии Manning [35]:

- зависимость выраженности боли от дефекации;
- более частая дефекация после появления боли;
- более жидкий стул после появления боли;
- видимый метеоризм;
- чувство неполного опорожнения кишечника;
- слизь в кале.

Эти симптомы значительно более характерны для СРК, чем для других заболеваний. Пациенты с СРК в 90 % случаев имеют 3 или более из упомянутых симптомов [34].

Критерии Manning часто используют в США. Три критерия и более могут встречаться при СРК в различных комбинациях [34].

Для оценки информативности критериев Manning проведены 4 исследования, включав-

шие суммарно около 500 пациентов. Чувствительность критериев в отношении диагноза СРК составила 78 %, специфичность — 72 % [21].

N. J. Talley советует для предварительного диагноза СРК задать больному три вопроса [34]:

1. Уменьшается ли у вас боль в животе после опорожнения кишечника?

2. Изменяется ли форма стула (он становится более плотным или жидким), когда начинается боль?

3. Замечаете ли вы, что стул учащается или опорожнения кишечника становятся реже при наличии боли?

Если пациент отвечает утвердительно хотя бы на два вопроса, то вероятность того, что он страдает СРК, составляет 80 %.

Учитывая невысокую информативность критериев Manning, их, вероятно, можно использовать как ориентировочные, например, на 1-м этапе алгоритма диагностики СРК (рис. 1).

В настоящее время для диагностики СРК применяют Римские критерии III. Основным диагностическим критерием является наличие рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес. Причем эти боль или дискомфорт

должны ассоциироваться с двумя или более из следующих признаков [24]:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы (внешнего вида) стула.

Соответствие критериям должно соблюдаться в течение не менее 3 последних месяцев с началом проявлений не позднее чем за 6 мес перед диагностикой.

Подтверждающие критерии СРК [24]:

1. Ненормальная частота стула:

- ≤ 3 испражнений в неделю;
- > 3 испражнений в день.

2. Ненормальная форма стула:

- шероховатый/твердый стул;
- расслабленный/водянистый стул;
- натуживание при дефекации;
- безотлагательность или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

Чувствительность и специфичность Римских критериев III для диагностики СРК не определены (исследования по этому поводу не проводили) [21].

Второй шаг алгоритма диагностики СРК (см. рис. 1) — это расспрос, физикальное обследование больного для определения соответствия

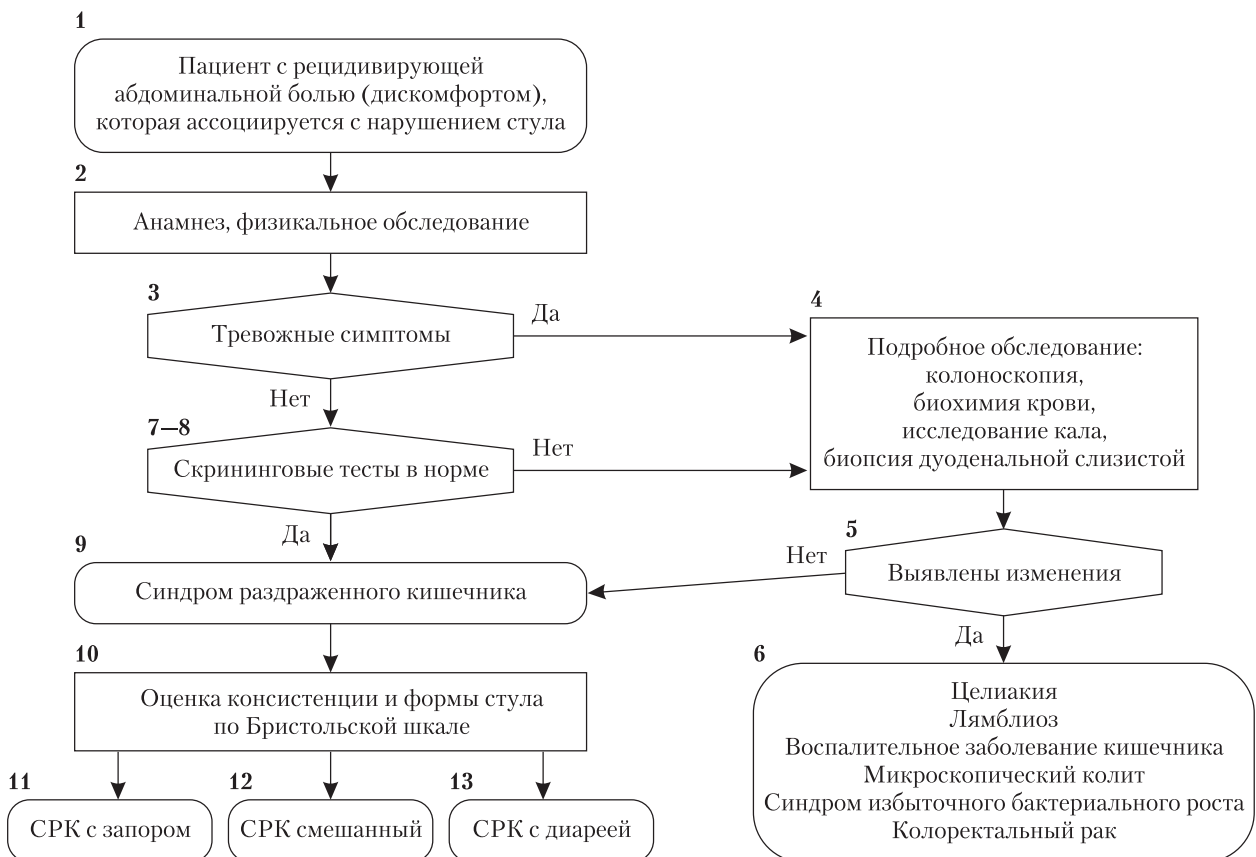


Рис. 1. Алгоритм диагностики СРК (по R. C. Spiller, W. G. Thompson, 2010 [33])

Римским критериям III, а также возможного доминирующего варианта патогенеза (наличие в анамнезе перенесенной острой кишечной инфекции, наследственной предрасположенности, неблагополучия в семье, на работе и т. д.).

На следующем этапе необходимо оценить наличие тревожных симптомов [21, 34]:

1. Потеря массы тела, анемия, скрытая кровь в кале.
2. Ночные симптомы.
3. Прогрессирующий метеоризм.
4. Рецидивирующая рвота.
5. Лихорадка, которая ассоциируется с гастроэнтерологическими жалобами.
6. Профузная диарея.
7. Жирный стул.
8. Начало в возрасте старше 50 лет.
9. Указание в анамнезе на путешествие в страны, эндемичные в отношении паразитарных заболеваний.
10. Семейный анамнез колоректального рака, воспалительных заболеваний кишечника, целиакии.
11. Артрит или кожные изменения при физикальном обследовании.
12. Признаки мальабсорбции.
13. Симптомы нарушения функции щитовидной железы.

В зависимости от наличия или отсутствия тревожных симптомов врач переходит к 4-му, затем к 5-му и 6-му или к 7—8-му шагам алгоритма диагностики СРК (см. рис. 1).

Нет четких рекомендаций относительно перечня лабораторно-инструментальных тестов для дифференциальной диагностики СРК, однако на практике чаще всего используют следующие рекомендации при предполагаемом СРК [34].

Исследования

Скрининговые тесты

- Общий анализ крови
- Биохимия (аминотрансферазы, билирубин, общий белок, протеинограмма, натрий, калий, С-реактивный белок)
- Гормоны щитовидной железы
- Антиглиадиновые антитела
- Кал на скрытую кровь

Расширенное обследование

- Кал на яйца глистов
- Бактериологическое исследование кала
- Мочевина, креатинин
- Водородный дыхательный тест (для исключения избыточного бактериального роста в тонкой кишке, непереносимости углеводов)

- Ректосигмоидоскопия
- Колоноскопия или ирригоскопия (для больных старше 50 лет)
- При возможности — исследование толстокишечного транзита и аноректальная манометрия

Исключение состояний и заболеваний

- Анемия
- Воспалительные заболевания кишечника, микроскопический колит
- Патология печени, почек
- Патология щитовидной железы
- Целиакия
- Колоректальный рак
- Кишечная инфекция
- Непереносимость лактозы, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
- «Ленивая» толстая кишка (у пожилых)
- Патология аноректальной зоны

Невозможно и ненужно каждому больному проводить все указанные обследования. Необходимо учитывать следующие позиции [21]:

1. Если вероятность СРК до проведения дополнительных исследований невелика, то обследование должно быть более расширенным.

2. Если вероятность СРК до проведения дополнительных исследований высокая, то можно ограничиться скрининговыми тестами, но желательно использовать методы визуализации толстой кишки.

Если сомнения в диагнозе СРК возникли на 3-м шаге алгоритма (см. рис. 1), то обследование должно быть углубленным (шаг 4), то есть включать методы визуализации толстой кишки с возможной биопсией ее слизистой оболочки и другие методы для исключения органических заболеваний. На 7-м шаге проводят только скрининговые обследования, оценивают их результаты (шаг 8), и только при обнаружении патологии возвращаются к 4-му шагу алгоритма. При проведении исследований на 4-м шаге и выявлении измененных результатов (шаг 5) также переходят к расширенному обследованию (шаг 6), которое охватывает дифференциальную диагностику СРК не только с опухолью толстой кишки, но и рядом других заболеваний.

Только при установлении диагноза СРК (9-й шаг) переходят к определению его субтипа. Для этого используют Бристольскую шкалу формы стула. Выделяют 4 субтипа СРК [24]:

- СРК-3 (с запором) — твердый или шероховатый стул $\geq 25\%$ и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул $< 25\%$ от всех опорожнений кишечника;

- СРК-Д (с диареей) — расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул $\geq 25\%$ и твердый или шероховатый стул $< 25\%$ от всех опорожнений кишечника;
- СРК-С (смешанный) — твердый или шероховатый стул $\geq 25\%$ и расслабленный (кашицеобразный) или водянистый стул $\geq 25\%$ от всех опорожнений кишечника;
- СРК-Н (неклассифицированный) — недостаточная выраженность отклонений консистенции стула для определения субтипов СРК-З, СРК-Д, СРК-С.

Выделяют также субтип СРК-А (альтернирующий) — изменение клинических проявлений в различные периоды времени.

После установки диагноза первым и обязательным условием успешного лечения является достижение взаимопонимания между врачом и пациентом. Взаимодействие между врачом и пациентом уменьшает необходимость в многочисленных обследованиях [28].

Базисная терапия предусматривает объяснение больному и, если возможно, устранение способствующих заболеванию факторов, коррекцию образа жизни (увеличение физической активности, нормализация режима труда и отдыха и др.) (рис. 2).

Второй этап лечебных действий — диетические рекомендации. Некоторые больные еще до обращения к врачу начинают принимать отруби. Это может быть полезным при СРК-З, но не при СРК-Д.

Нередко больным рекомендуют увеличить содержание пищевых волокон в рационе. К этому

вопросу нужно подходить дифференцированно и различать нерастворимые и растворимые пищевые волокна. Термин «нерастворимые пищевые волокна» не совсем правильный. Его традиционно широко применяют для обозначения полисахаридов, часто содержащихся в растениях и резистентных к пищеварительным ферментам человека. Растворимые пищевые волокна состоят из пектинов, смол и растительных клейких веществ; из них лучше известны гуар и псиллиум, которые образуют вязкие растворы в воде и могут быть назначены в чистом виде. Нерастворимые пищевые волокна состоят из более плотных структурных компонентов растений: целлюлозы, гемицеллюлозы и лигнинов. Они обычно фрагментируются, но не растворяются в воде, например, пшеничные отруби. Растворимые пищевые волокна могут быть эффективны при СРК-З, тогда как нерастворимые волокна могут усилить жалобы [32].

В зарубежной литературе применяют термин FODMAPs (Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols). К ним относят: фруктозу, лактозу, фрукто- и галактоолигосахариды (фруктаны и галактаны), полиолы (сорбитол, маннитол, силитол, малтитол). Исследования, проведенные в Австралии, продемонстрировали, что высокое содержание FODMAPs в пищевом рационе усиливает такие проявления СРК, как вздутие, урчание, абдоминальный дискомфорт, нарушение стула [18, 25].

Основные продукты, содержащие FODMAPs [21]:

- лактоза: продукты из коровьего, козьего и овечьего молока;
- фруктаны: пшеница, рожь, лук, чеснок, овощи семейства крестоцветных, некоторые фрукты (дыня, персик);
- галактаны: бобовые, почки, турецкий горох;
- полиолы: яблоки, абрикосы, авокадо, вишня и нектарин.

На третьем этапе терапии СРК назначают медикаментозные средства (см. рис. 2). Выбор препарата зависит от доминирующего симптома СРК у конкретного больного (рис. 3).

Не имея возможности анализировать особенности всех групп лекарственных средств из-за ограниченного объема статьи, остановимся на спазмолитиках как основной группе препаратов для купирования главного симптома СРК — абдоминальной боли.

Учитывая важнейшую роль кальция как в механизмах сокращения гладких мышц пищеварительного тракта, так и в формировании гиперчувствительности, актуальной темой является



Рис. 2. Последовательность лечебных действий при СРК (по А. Emmanuel и соавт., 2013 [21])



* Запрещены в США

** Доказательная база прукалоприда при СРК-3 ограничена

Рис. 3. Медикаментозное лечение по доминирующему симптому СРК (по А. Emmanuel и соавт., 2013 [21])

изучение эффективности и безопасности селективных блокаторов кальциевых каналов. Эти препараты в настоящее время занимают одно из центральных мест в международных рекомендациях по лечению СРК и протоколах, утвержденных Министерством здравоохранения Украины, оказания медицинской помощи при СРК, хроническом холецистите, функциональных заболеваниях желчных путей [6, 23]. Рассмотрим обоснование этих рекомендаций.

Напомним механизм сокращений гладкомышечной клетки пищеварительного тракта. Он включает три этапа [7, 10].

Первый этап — под влиянием выделения ацетилхолина после стимуляции М-холинорецепторов, а также тахикининов (субстанции Р и К) на гладкомышечную клетку передается потенциал действия, вызывающий деполяризацию клеточной мембраны. При этом открываются натриевые каналы, и ионы натрия поступают в клетку [10]. Поступление ионов натрия сопровождается деполяризацией мембраны и открытием потенциалзависимых кальциевых каналов. Начинается второй этап гладкомышечного сокращения.

Вазоактивный интестинальный пептид и оксид азота (NO) способствуют расслаблению гладких мышц пищеварительного тракта; γ -аминомасляная кислота стимулирует, а опиоиды подавляют высвобождение этих нейромедиаторов. Соматостатин опосредует выделение γ -аминомасляной кислоты и подавляет выделение опиоидов. Таким образом, γ -аминомасляная кислота и соматостатин косвенно способствуют релаксации, а опиоиды — повышению тонуса гладких

мышц. Последний эффект характерен для бомбезина, который усиливает выделение ацетилхолина и тахикининов [7, 10].

Эндогенные опиоидные пептиды и серотонин играют двоякую роль в регуляции сократительной активности миоцитов пищеварительного тракта. При стимуляции μ - и δ -опиоидных рецепторов и 5-НТ₄-серотониновых рецепторов миоцитов происходит усиление, а при стимуляции κ -рецепторов и 5-НТ₃-серотониновых рецепторов — замедление моторики пищеварительного тракта [10].

Второй этап. Под влиянием потенциала действия и во взаимосвязи с функционированием натриевой помпы ионы кальция мобилизуются из внутриклеточных резервуаров, образуя связи с кальмодулином.

Третий этап. Комплексы кальций-кальмодулин активируют киназу легких цепей миозина. Киназа отщепляет фосфорный остаток от молекулы аденозинтрифосфата, связанной с волокнами двигательного белка миозина, и миозин приобретает способность к взаимодействию с актином посредством установления активных молекулярных «мостиков». Молекулы цАМФ (циклического аденозинмонофосфата) и цГМФ (циклического гуанидинмонофосфата) снижают содержание ионов кальция в цитоплазме. Фосфодиэстераза катализирует распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм [7, 10].

Существуют четыре типа потенциалзависимых Ca²⁺-каналов. Это каналы длительного (L) и кратковременного (T) действия, нейронные (N) и P-каналы. Потенциалзависимые Ca²⁺-каналы

L-типа представлены преимущественно в гладкомышечных клетках [17]. Они содержат несколько субъединиц, из которых нас особенно интересует α_1 -субъединица, так как мы имеем препарат, способный ее блокировать (см. ниже) [17]. Альфа-1-субъединица может открыться либо при разнице потенциалов клеточной мембраны (под контролем нейрона), либо опосредованно при наличии пищеварительных гормонов и медиаторов, таких как холецистокинин, гастрин или субстанция P.

Имеющиеся данные о влиянии неселективных антагонистов кальция обосновывают возможность их использования в качестве ингибиторов желудочной и поджелудочной секреции, а также спазмолитиков. Этому есть и клинические подтверждения [1, 8, 9, 13]. Однако неселективные антагонисты кальция вызывают кардиоваскулярные эффекты, что ограничивает их назначение при патологии органов пищеварения. Возникла необходимость в создании селективных препаратов, чье действие было бы направлено исключительно на патологию органов пищеварения.

Таким препаратом является пинаверия бромид, который впервые был зарегистрирован в 1975 г., а в настоящее время продается более чем в 60 странах под торговыми названиями «Дицетел®» и «Eldicet®». По расчетам, препарат ежегодно назначают приблизительно 3 млн пациентов в мире. Покрытая оболочкой таблетка препарата «Дицетел®» содержит 50 мг или 100 мг пинаверия бромида.

Пинаверия бромид — антагонист кальция, ингибирующий поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры кишечника путем блокирования потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа на уровне α_1 -субъединицы. Препарат может действовать на все три состояния Ca^{2+} -канала (покоя, инактивации и открытое состояние) с одинаковым сродством. Установлено, что модальность блокады кальциевых каналов пинаверия бромидом не зависит от его применения, то есть повышение уровня стимуляции или увеличение использования каналов не вызывает дальнейшего роста антагонизма пинаверия бромидом [16].

Селективный антагонист кальция — пинаверия бромид — представляет собой препарат такого класса антагонистов кальция, которые действуют только на пищеварительный тракт.

Важным терапевтическим преимуществом этого препарата является отсутствие побочных кардиоваскулярных эффектов в дозах, обеспечивающих эффективное спазмолитическое действие, облегчение болевых ощущений и других

симптомов, связанных с заболеваниями пищеварительного тракта. Пинаверия бромид воздействует селективно в результате низкой абсорбции и исключительно гепатобилиарной экскреции [3, 4].

После приема внутрь пинаверия бромид плохо всасывается в системный кровоток. Менее 10 % принятой внутрь дозы пинаверия бромида проникает в кровоток и практически в полном объеме (95–98 %) связывается с белками плазмы [15]. Кроме того, пинаверия бромид обладает более высоким сходством с изоформой кальциевых рецепторов L-типа, обнаруживаемой преимущественно в кишечнике, что еще более усиливает его высокую селективность для данного органа-мишени [17]. Пинаверия бромид действует через неавтономную нервную систему и не вызывает типичных антихолинергических побочных эффектов при назначении в терапевтической дозе.

Эффект пинаверия бромида на сократительную способность толстой кишки у 21 пациента с СРК и 7 здоровых добровольцев изучали T. Wittmann и соавт. (1998) [36]. Целью исследования был также анализ модели медленноволновой активности у пациентов с СРК методом поверхностной электромиографии (пЭМГ). Этот метод у пациентов с СРК выявил измененную модель медленных волн и значительное повышение сократительной способности толстой кишки как натощак, так и после приема пищи. Через 14 сут лечения пинаверия бромидом по 50 мг 3 раза в сутки у пациентов с СРК отмечено достоверное снижение сократительной способности толстой кишки, а также нивелирование симптомов. По данным пЭМГ, выявлено достоверное повышение сократительной способности толстой кишки у пациентов с СРК как натощак, так и после еды. Эти изменения достоверно уменьшались через 14 дней лечения пинаверия бромидом. В 17 случаях наблюдали либо улучшение, либо достоверное исчезновение симптомов. Показано, что лечение пинаверия бромидом нивелирует симптомы у пациентов с СРК-З, увеличивая частоту стула с 1,7 до 5,5 в неделю. Также наблюдалось улучшение у пациентов с СРК-Д: отмечено уменьшение частоты стула с 15,8 до 7,0 в неделю [36].

J. Malysz и соавт. (1997) [29] показали, что пинаверия бромид угнетает силу фазовых сокращений круговых мышц толстой кишки, специфически блокируя фазу плато потенциала действия медленного типа, и продольных мышц, специфически блокируя пиковый компонент.

Пинаверия бромид эффективно корригирует пассаж по толстой кишке у больных СРК в за-

висимости от того, какой субтип заболевания имеет место у больного (СРК-З или СРК-Д). Так, E. Froguel и соавт. (1990) [19] провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором у 19 здоровых добровольцев определяли время кишечного транзита при помощи радиоизотопных маркеров. До начала исследования добровольцы не получали никаких препаратов, а в ходе исследования принимали пинаверия бромид в дозе 50 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Препарат достоверно сокращал время транзита по сравнению с плацебо ($p < 0,05$), в основном за счет ускорения пассажа через нисходящий и ректосигмовидный отделы толстой кишки (рис. 4) [19].

В эксперименте и клинике доказано снижение чувствительности кишечника под влиянием пинаверия бромида. В одном из исследований крысам в проксимальный отдел толстой кишки (в слепую кишку) имплантировали раздуваемые баллончики. Крысы были распределены на группы, получавшие внутрь пинаверия бромид или физиологический раствор в течение 5 дней. После курса терапии баллончики раздували и подсчитывали (по специальной методике) болевые реакции. В группе пинаверия бромида достоверно реже регистрировали болевые реакции (19,4 против 10,5; $p < 0,05$), а для вызова болевой реак-

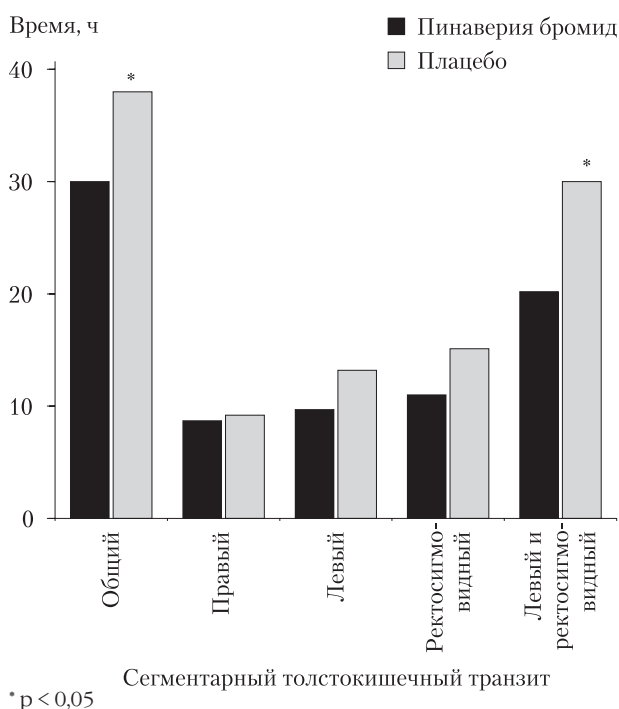


Рис. 4. Влияние плацебо и пинаверия бромида на время общего и сегментарного толстокишечного транзита у 19 здоровых добровольцев (по E. Froguel и соавт., 1990 [19])

ции требовалось большее давление в баллончике (19 мл против 15 мл). Эти данные свидетельствуют о том, что пинаверия бромид уменьшает висцеральную чувствительность у животных [30].

П. А. Макаручук и соавт. (2010) обследовали 60 пациентов с СРК [5]. Всем больным проводили баллонно-дилатационный тест для определения висцеральной гиперчувствительности. Больные получали монотерапию препаратом «Дицетел®» в дозе 50 мг 3 раза в сутки в течение 2 нед. В конце исследования обнаружено повышение порога болевой чувствительности у всех пациентов в среднем на 27%. Интенсивность болевого синдрома уменьшилась у всех больных [5].

Пинаверия бромид в ряде исследований продемонстрировал купирование абдоминальной боли при СРК, причем его эффективность превосходила результаты лечения другим селективным блокатором кальциевых каналов. В этом отношении показательно исследование M. Galeone и соавт. (1986) [31]. Это было рандомизированное двойное слепое исследование (пинаверия бромид сравнивали с отилолония бромидом). Основные симптомы СРК регистрировали и классифицировали в порядке возрастания интенсивности от 0 до 3 до лечения и через 2 и 6 дней лечения. До и после окончания лечения также оценивали данные манометрии толстой кишки. Пинаверия бромид назначали в дозе 100 мг 2 раза в сутки, отилолония бромид — по 20 мг 3 раза в сутки. Лечение продолжалось 6 дней. Прием обоих препаратов сопровождался статистически достоверным нивелированием всех основных симптомов СРК ($p < 0,001$), однако пинаверия бромид был более эффективен по сравнению с отилолония бромидом на 6-й день лечения в отношении нивелирования всех симп-

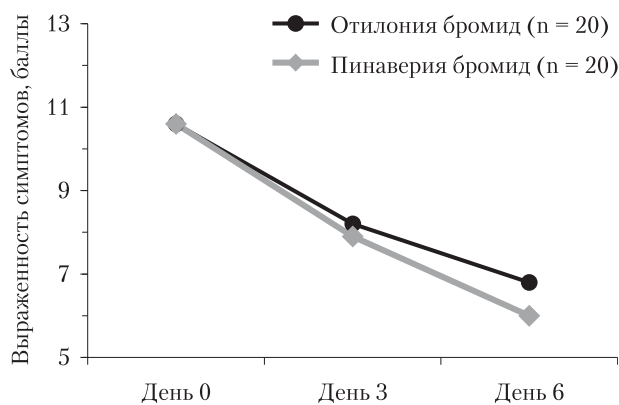


Рис. 5. Изменения среднего общего балла симптомов при лечении пинаверия бромидом и отилолония бромидом (по M. Galeone и соавт., 1986 [31])

томов (рис. 5). Кроме того, по результатам манометрии отиолония бромид уменьшал амплитуду мышечных сокращений без изменения их частоты, а пинаверия бромид способствовал также значительному перераспределению кишечных сокращений в сочетании с повышением эффективного транзита [31].

Убедительные доказательства эффективности пинаверия бромида при СРК получены в многоцентровом исследовании, в которое вошли 1537 больных. Пинаверия бромид назначали по 50 мг 3 раза в сутки, длительность лечения составила в среднем 31 день. При полном исчезновении симптомов общее действие препарата оценивали как очень хорошее; при сохранении одного или более симптомов небольшой выраженности — как хорошее; при незначительном уменьшении симптомов эффект считали средним; при отсутствии эффекта — нулевым [27]. Полное исчезновение симптомов, за исключением некоторых слабо выраженных симптомов, отмечено у 84 % пациентов (рис. 6). Боль в животе исчезла или значительно уменьшилась по окончании лечения у большинства пациентов (рис. 7). У 93 % пациентов отмечено исчезновение или значительное уменьшение метеоризма, у 94 % — запора. У пациентов с диареей ($n = 834$) ее полное исчезновение установлено в 83 % случаев [27].

В результатах упомянутых и ряда других высокодоказательных исследований обращают на себя внимание эффективность и быстрота купирования боли пинаверия бромидом. Это объясняется тем, что кальций необходим для сокращения гладкомышечной клетки. При блокировании кальциевых каналов, причем во всех трех возможных его состояниях, кальций «выключается» из процесса сокращения, и спазм становится невозможным. Внутриклеточные депо кальция быстро истощаются, что и определяет быстроту наступления эффекта. Способность пинаверия бромида устранять гиперчувствительность кишки объясняет уменьшение выраженности абдоминальной боли при СРК и билиарных дисфункциях.

В сравнительном наблюдательном исследовании Н. Z. Ji и соавт. (2007) [22] показано, что пинаверия бромид эффективен не только при СРК, но и при других функциональных расстройствах толстой кишки. В исследовании участвовали 389 пациентов с функциональными расстройствами (с СРК — 99, с функциональным вздутием — 67, с функциональным запором — 171, с функциональной диареей — 52), получавших лечение пинаверия бромидом по 50 мг 3 раза в сутки в течение 2 мес. Общий уровень эффективности после

лечения пинаверия бромидом составил 91,9, 91,0, 96,5 и 90,4 % соответственно (рис. 8).

Эффективность и безопасность пинаверия бромида в лечении СРК подтверждена в обзоре Cochrane [14]. Проведен анализ 56 исследований, с суммарным количеством участников 3725, из

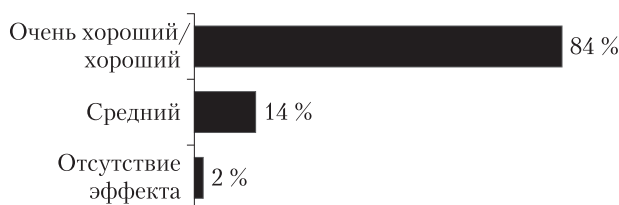


Рис. 6. Общие результаты применения пинаверия бромида у 1537 пациентов (по В. Noel, 1988 [27])

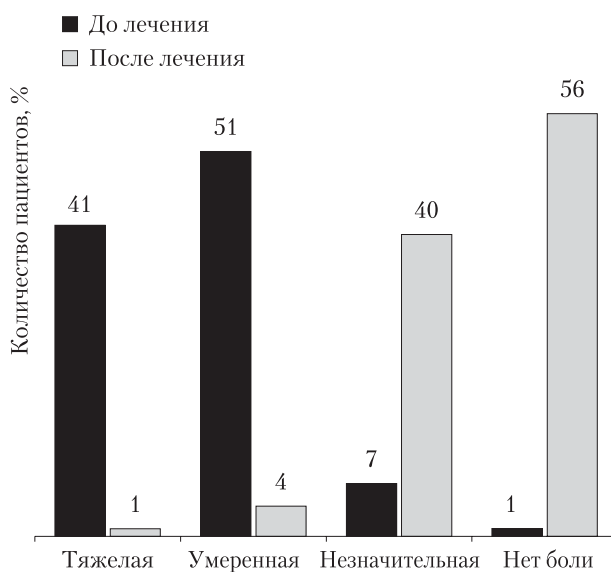


Рис. 7. Изменение выраженности боли при лечении пинаверия бромидом (по В. Noel, 1988 [27])

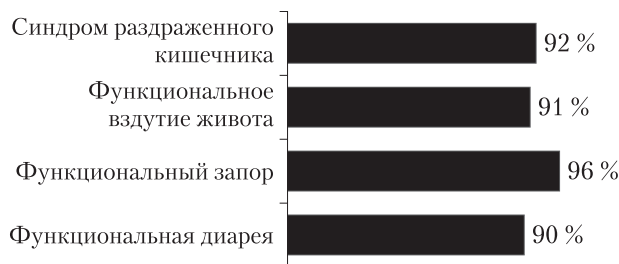


Рис. 8. Общий уровень эффективности четырех групп функциональных расстройств кишечника после лечения пинаверия бромидом в течение двух месяцев (по Н. Z. Ji и соавт., 2007 [22])

них 12 исследований препаратов, влияющих на объем кишечного содержимого, 29 исследований спазмолитиков, 15 исследований антидепрессантов. Статистически достоверное улучшение состояния пациентов и влияние на болевой синдром продемонстрировали пинаверия бромид, тримебутин, дицикломин, масло мяты перечной.

В метаанализ Т. Ронпард и соавт. (1994) [26] были включены 28 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали 8 препаратов для лечения СРК, в том числе анализировали результаты 2 исследований с использованием пинаверия бромида. Все спазмолитики достоверно превосходили плацебо в отношении улучшения общего состояния (62 и 35 % для пинаверия бромида и плацебо, $p < 0,01$) и уменьшения боли (64 и 45 % для пинаверия бромида и плацебо, $p < 0,01$). На основании анализа результатов установлено, что эффективными в отношении запоров и метеоризма являются только пинаверия бромид, тримебутин, циметропиума бромид, мебеверин [26].

Таким образом, пинаверия бромид имеет надежную и обширную доказательную базу. Его эффективность и безопасность доказаны в обзоре Cochrane, метаанализах, двойных слепых рандомизированных исследованиях более чем у 6400 пациентов.

Важно подчеркнуть безопасность пинаверия бромида, которая основана на следующих положениях [11, 17, 20]:

- в отличие от других спазмолитиков, применяемых для лечения СРК, пинаверия бромид в терапевтических дозах не обладает антихолинэргической активностью;
- отсутствие влияния на сердечно-сосудистые показатели, включая артериальное давление, частоту сердечных сокращений и электрофизиологические показатели;
- отсутствие влияния на биохимические и гематологические показатели.

Противопоказания к назначению пинаверия бромида ограничены, что также является его преимуществом:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- в связи с недостаточностью данных об эффективности и безопасности применение препарата у детей до 18 лет не рекомендовано.

При лечении пинаверия бромидом следует учитывать особое указание: таблетки принимают во время еды целиком, не разжевывая и не рассасывая, запивая стаканом воды, чтобы пред-

отвратить контакт пинаверия бромида со слизистой оболочкой.

Преимущества препарата пинаверия бромида:

- высокая спазмолитическая активность;
 - устраняет гиперчувствительность кишечника, вызванную холецистокинином, гастрином и субстанцией P;
 - действует на все три состояния Ca^{2+} -канала (покоя, инактивации и открытого состояния);
 - удлиняет время общего толстокишечного транзита при диарее — эффективно купирует диарею, сочетающуюся с гипермоторикой кишечника;
 - сокращает время толстокишечного транзита у пациентов с запором, купирует спазм мышц толстой кишки;
 - быстро устраняет спазм, боль и другие симптомы при функциональных заболеваниях кишечника;
 - надежная доказательная база;
 - отсутствие холинэргических и нежелательных сердечно-сосудистых эффектов;
 - доказанная хорошая переносимость и безопасность;
 - облегчает проведение рентгенологического исследования толстой кишки, снижая спастическую реакцию;
 - подтвержденное спазмолитическое действие при дуоденальном зондировании;
 - эффективность при других функциональных заболеваниях органов пищеварения (бескаменном холецистите, дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря, билиарном панкреатите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагите, гастродуодените), продемонстрированная доказательными исследованиями. В нашей клинике выполнено диссертационное исследование, в котором убедительно показана эффективность пинаверия бромида в лечении хронического билиарного панкреатита в связи с эффективным купированием спазма сфинктера Одди и улучшением оттока панкреатического секрета [2].
- Препарат следует считать универсальным средством лечения СРК, так как его действие «охватывает» основные патогенетические механизмы и клинические проявления СРК:
- устраняет спазм и гипермоторику гладких мышц (миотропный спазмолитический эффект в результате блокады Ca^{2+} -каналов кишечника);
 - быстро и эффективно купирует боль (устраняет гиперчувствительность);
 - устраняет запоры и/или диарею, метеоризм;
 - имеет выгодное соотношение стоимость/эффективность.

Безусловно, в клинической практике встречаются больные, которые не отвечают или недостаточно отвечают на I, II и III этапы лечения (см. рис. 2). Часть таких пациентов нуждаются в помощи психотерапевта или психиатра (IV этап). У них нередко имеют место внекишечные проявления СРК (фибромиалгия, мигрень, нарушения настроения и т. д.). Эти больные нуждаются в разных вариантах психотерапевтической помощи. Во многих случаях необходим мультидисциплинарный подход, то есть в лечении должны участвовать семейный врач, гастроэнтеролог, психотерапевт (психиатр) и другие специалисты.

Завершая статью, необходимо дать ответ на вопрос, поставленный в ее начале. Считаем, что в эру доказательной медицины даже самый искусный врач не может ограничиваться только своим опытом. Необходима выработка рекомендаций на основе доказательных исследований и

международного опыта. Безусловно, врач должен учитывать особенности заболевания у больного, а также свой опыт. Роль врача (его знаний и опыта) всегда была и будет главной, но она должна базироваться на доказательной медицине. Важно учитывать, что функциональные заболевания органов пищеварения отличаются от органической патологии преобладанием психосоматических механизмов и проявлений, поэтому роль врача особенно важна. В связи с этим мы в качестве заключительного аккорда процитируем выдающегося ученого — академика И. А. Кассирского: «Во внутренней клинике половина больных — с функциональными невротами, которые приводят к снижению их трудоспособности. К диагнозу их заболевания, к распознаванию их личности и своеобразных страданий подход должен быть не инструментальный, а душевный, человеческий и человечный».

Список литературы

1. Геллер Л.И. Фармакотерапия обострений хронического панкреатита / Л.И. Геллер // Клин. медицина. — 1994. — № 2. — С. 48—51.
2. Губергриц Н.Б. Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дилцителом / Н.Б. Губергриц, О.А. Челоманова // Журн. практического лікаря. — 2002. — № 3. — С. 33—40.
3. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки: Практик. рук-во для врачей / В.Т. Ивашкин. — М., 1999. — 24 с.
4. Кристен М.О. Новый класс антагонистов кальция, обладающих селективным действием на желудочно-кишечный тракт: материалы Международного симпозиума «Моторика толстой кишки. Патофизиологические и терапевтические аспекты» / М.О. Кристен. — М., 1997. — С. 25—37.
5. Макаручук П.А. Влияние миотропного спазмолитика дилцитела на клинические симптомы и висцеральную чувствительность у больных с синдромом раздраженного кишечника / П.А. Макаручук, О.В. Головенко, Т.Л. Михайлова // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2010. — № 5. — С. 25—30.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»: Наказ від 13.06.2005 № 271 / Міністерство охорони здоров'я України: Електронний ресурс. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
8. Фролькис А.В. Современная фармакотерапия в гастроэнтерологии / А.В. Фролькис. — СПб: Спецлит, 2000. — 190 с.
9. Циммерман Я.С. Предпосылки к применению антагонистов кальция в лечении заболеваний органов пищеварения / Я.С. Циммерман, Ю.Б. Будник // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — № 3. — С. 22—29.
10. Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога / Ю.О. Шульпекова // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 5. — С. 6—11.
11. Awad R. Irritable bowel syndrome treatment using pinaverium bromide as a calcium channel blocker. A randomized double-blind placebo-controlled trial / R. Awad, M. Dibildox, F. Ortiz // Acta Gastroent. Latinoamer. — 1995. — Vol. 25. — P. 137—144.
12. Brown P.W. The irritable bowel syndrome / P.W. Brown // Rocky Mt. Med. J. — 1950. — Vol. 47. — P. 343—346.
13. Bruno M.I. Exocrine pancreatic insufficiency: efficacy of therapy / M.I. Bruno. — Amsterdam: Thesis publishers, 1995. — 160 p.
14. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome / A.O. Quartero, V. Meineche-Schmidt, J. Muris [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 18, N 2. — P. CD003460.
15. ¹⁴C-pinaverium bromide synthesis and pharmacokinetics study in the rat / C. Jacquot, J. Rapin, B. Lambrey [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 1978. — Vol. 13. — P. 61—66.
16. Christen M.O. Action of pinaverium bromide, a calcium antagonist, on gastrointestinal motility disorders / M.O. Christen // Gen. Pharmacol. — 1990. — Vol. 21, N 6. — P. 821—825.
17. Christen M.O. Pinaverium bromide: a calcium antagonist with selectivity for the gastrointestinal tract / M.O. Christen // Today's Therapeutic Trends. — 1995. — Vol. 13, N 2. — P. 47—62.
18. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence / S.J. Shepherd, F.C. Parker, J.G. Muir, P.R. Gibson // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6, N 7. — P. 765—771.
19. Effect of an intestinal smooth muscle calcium channel blocker (pinaverium bromide) on colonic transit time in humans / E. Froguel, S. Chaussade, H. Roche [et al.] // J. Gastr. Motil. — 1990. — Vol. 2. — P. 176—179.
20. Electrophysiological study of intravenous pinaverium bromide in cardiology / C. Guerot, A. Khemache, J. Sebbah, B. Noel // Curr. Med. Res. Opin. — 1988. — Vol. 11. — P. 73—79.
21. Emmanuel A. Irritable bowel syndrome: diagnosis and clinical management / A. Emmanuel, E.M.M. Quigley. — Chichester: Wiley-Blackwell, 2013. — 322 p.
22. Evaluating the clinical effect and quality of life in the elderly with functional bowel disorder after treatment with pinaverium bromide / H.Z. Ji, X.W. Wu, X.B. Xu [et al.] // J. Clin. Rehabilitative Tissue Engineering Res. — 2007. — Vol. 11, N 12. — P. 2275—2278.

23. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome / American College of Gastroenterology IBS Task Force; L.J. Brandt, W.D. Chey, A.E. Foxx-Orenstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, suppl. 1. — P. S1–S35.
24. The functional gastrointestinal disorders / Ed. D.A. Drossman. — 3rd ed. — McLean (USA): Degnon Associates, 2006. — 1048 p.
25. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome / D.K. Ong, S.B. Mitchell, J.S. Barrett [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25, N 8. — P. 1366–1373.
26. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome / T. Poynard, S. Naveau, B. Mory, J.C. Chaput // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 8. — P. 499–510.
27. Noel B. Estudio multicentrico del bromuro de pinaverio en síndrome de colon irritable (SCI) llevado a cabo en Mexico / B. Noel // *Invest. Medica Intern.* — 1988. — Vol. 15. — P. 190–196.
28. Owens D.M. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction / D.M. Owens, D.K. Nelson, N.J. Talley // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, N 2. — P. 107–112.
29. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon / J. Malysz, L.A. Faraway, M.O. Christen, J.D. Huizinga // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 75. — P. 969–975.
30. Pinaverium bromide prevents visceral pain induced by colonic distension / V. Leray, V. Sinniger, B. La Roche [et al.] // *Dig.* — 2001. — Vol. 63. — P. 275.
31. Pinaverium bromide versus otilonium bromide in patients with irritable bowel syndrome / M. Galeone, F. Stock, G. Moise [et al.] // *Curr. Ther. Res.* — 1986. — Vol. 39. — P. 613–624.
32. Prior A. Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome / A. Prior, P.J. Whorwell // *Gut.* — 1987. — Vol. 28, N 11. — P. 1510–1513.
33. Spiller R.C. Bowel disorders / R.C. Spiller, W.G. Thompson // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, N 4. — P. 775–785.
34. Talley N.J. Conquering irritable bowel syndrome / N.J. Talley. — Shelton: People's Medical Publishing House, 2012. — 175 p.
35. Towards positive diagnosis or the irritable bowel / A.P. Manning, W.G. Thompson, K.W. Heaton, A.F. Morris // *British Med. J.* — 1978. — Vol. 2. — P. 653–654.
36. Wittmann T. Surface electromyography in irritable bowel syndrome (IBS). A new approach to colonic motility disorders / T. Wittmann, A. Rosztoczy, A. Feher // *Neurogastroenterol. Motil.* — 1998. — Vol. 10, N 5. — P. 477.

Н. Б. Губерґріц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко,
Н. В. Беґяева, О. М. Аґібалов, О. М. Налотова

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Синдром подразненого кишечника: алгоритми діагностики та лікування

Представлено алгоритми діагностики та лікування синдрому подразненого кишечника, які ґрунтуються на доказовій медицині. Проаналізовано послідовність діагностичних дій, етапи лікування. Особливу увагу приділено селективному блокатору кальцієвих каналів — пінаверія броміду. Описано механізм дії препарату, його переваги.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, діагностика, лікування, алгоритми, спазмолітики.

N. B. Gubergrits, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko,
N. V. Byelyayeva, A. N. Agibalov, Ye. N. Nalotova

Donetsk National Medical University of Maxim Gorky

Irritable bowel syndrome: algorithms of diagnostics and treatment

The authors presented the evidence-based algorithms of diagnostics and treatment of irritable bowel syndrome. The analysis has been made for the sequence of diagnostic actions and treatment stages. A special attention is paid to the selective calcium channels' blocker Pinaverium bromide. The mechanisms of drug's action and its advantages have been described.

Key words: irritable bowel syndrome, diagnostics, treatment, algorithms, antispasmodics.

Контактна інформація

Губерґріц Наталія Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О.Я. Губерґріца
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16. Тел. (62) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 18 січня 2014 р.