

УДК 616.34-008.6-085.24

Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника

Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, В.Т. Ивашкин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ»

Combined alverine citrate and simeticonein preparation in the treatment of irritable bowel syndrome

Ye.A.Poluektova, S.Yu.Kuchumova, V.T. Ivashkin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty of State educational state-funded institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university Ministry of Health and Social Development of the Russian federation»

Цель исследования. Оценить влияние комбинированного препарата метеоспазмил на выраженность клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности метеоспазмил у 30 больных с диагнозом СРК, подтвержденным соответствием жалоб пациентов Римским критериям III и отсутствием патологических изменений по данным лабораторных и инструментальных исследований. У 13 больных заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 17 – с преобладанием запора (СРК-З). В группу СРК-Д были включены 7 мужчин (53,8%) и 6 женщин (46,2%), средний возраст которых составил $39,2 \pm 3,0$ года. В группу СРК-З вошли 9 мужчин (52,9%) и 8 женщин (47,1%), средний возраст – $39,7 \pm 3,0$ года. Метеоспазмил назначался в дозе

Aim of investigation. To assess the effect of combined drug meteospasmyl on intensity of clinical symptoms of irritable bowel syndrome (IBS).

Material and methods. Retrospective analysis of efficacy and safety of meteospasmyl in 30 patients with IBS diagnosis, confirmed by conformity of complaints to Rome-III criteria and absence of pathological changes at laboratory and instrumental investigations was carried out. Thirteen patients had clinical pattern of diarrhea predominance (IBS-D), 17 – predominance of constipation (IBS-C). The group IBS-D included 7 men (53,8%) and 6 women (46,2) with mean age of $39,2 \pm 3,0$ years. The group IBS-C included 9 men (52,9 %) and 8 women (47,1%), mean age was $39,7 \pm 3,0$ years. Meteospasmyl was prescribed in a dose of 1 capsule tid before meal for 28 days. Intensity of IBS symptoms as well as presence of side effects was estimated on 7, 14, 21 and 28-th day of treatment by 4-mark scale of

Полуэктова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, врач-терапевт отделения общей терапии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УЗБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация: polouektova@rambler.ru

Poluektova Yelena A. – MD, physician of department of general therapy of Vasilenko clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: polouektova@rambler.ru

Кучумова Светлана Юрьевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

1 капсула 3 раза в день перед едой на протяжении 28 дней. Интенсивность симптомов заболевания, а также наличие побочных эффектов оценивались на 7, 14, 21 и 28-й день приема препарата при помощи 4-балльной шкалы степени выраженности симптомов, *визуальной аналоговой шкалы* (ВАШ), вербальной и невербальной *оценочной шкалы боли* (ОШБ).

Результаты. В группе пациентов, страдающих СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), после 4-недельного курса лечения метеоспазмиллом достоверно уменьшилась частота стула, консистенция стула стала более оформленной. Интенсивность абдоминальной боли по данным ВАШ достоверно снизилась к концу 4-недельного курса лечения. Кроме того, препарат оказался эффективен для облегчения симптомов функциональной диспепсии, таких как тошнота, отрыжка и чувство быстрого насыщения. Сходные данные были получены при СРК с преобладанием в клинической картине запоров (СРК-З).

К окончанию 4-недельного курса лечения метеоспазмиллом ремиссия была достигнута у 10 из 17 пациентов в группе СРК-З (58,8%) и у 8 из 13 в группе СРК-Д (61,5%).

На основании анализа дневников пациентов, результатов врачебных осмотров во время визитов в динамике у большинства обследованных нежелательных реакций отмечено не было, что соответствовало хорошей переносимости метеоспазмилла у всех больных.

Выводы. Проведение 4-недельного курса лечения метеоспазмиллом существенно снижает выраженность основных симптомов СРК (боль в животе, нарушение частоты и консистенции стула, метеоризм). Кроме того, препарат эффективен для купирования симптомов функциональной диспепсии, сопутствующих СРК, таких как отрыжка, тошнота и чувство быстрого насыщения. Отмечена его хорошая переносимость у всех обследованных пациентов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, метеоризм, боль в животе, нарушения частоты и консистенции стула, метеоспазмилл.

symptoms degree, *visual analog scales* (VAS), verbal and nonverbal *pain rating scale* (PRS).

Results. In IBS-D group of the patients, after 4-week course of meteospasmyl treatment stool frequency significantly decreased, consistency of feces became less loose. Intensity of abdominal pain by VAS data significantly decreased at the end of 4-week treatment course. Besides that, the drug appeared more effective in relieving symptoms of functional dyspepsia, such as nausea, belching and early satiety. Similar data have been obtained in IBS-C group.

To the end of 4-week meteospasmyl treatment course remission has been achieved in 10 of 17 patients in IBS-D group (58,8%) and in 8 of 13 in group IBS-C (61,5%).

According to analysis of patients' diaries, examinations at physician's visits no adverse effects in the majority of investigated patients has been marked, that confirmed good tolerability of meteospasmyl in all patients.

Conclusions. The 4-week course of treatment by meteospasmyl significantly reduces severity of basic symptoms of IBS (abdominal pain, disorder of frequency and consistence of stool, meteorism). Moreover, the drug is effective for relief of symptoms of functional dyspepsia, concomitant to IBS, such as belching, nausea and early satiety. Its good tolerability in all investigated patients was revealed.

Key words: irritable bowel syndrome, meteorism, abdominal pain, disorders of frequency and consistence of stool, meteospasmyl.

Всего на земном шаре от симптомов *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) страдает около миллиарда жителей, что соответствует примерно 16% от их общей численности. В большинстве стран мира распространенность данного заболевания составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% [8]. Данные о распространенности заболевания в различных странах напрямую связаны с таким показателем, как обращаемость за медицинской помощью, которая, в свою очередь, определяется социальным и культурным уровнем населения. В российской популяции СРК встречается чаще других функциональных расстройств *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) [2].

Согласно Римским критериям III, синдром раздраженного кишечника — это комплекс функциональных нарушений, включающих в себя боль

в животе, которая уменьшается после акта дефекации, сопровождается изменением частоты и консистенции стула и отмечается не менее трех дней в месяц на протяжении последних трех месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев.

Первоначально основной причиной возникновения симптомов при СРК считалось нарушение моторики и чувствительности, возникающее у генетически предрасположенных лиц под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды, на фоне психоэмоционального стресса или перенесенной кишечной инфекции [10]. Однако в настоящее время все больше внимания уделяется изучению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, развивающихся вследствие нарушения барьерной функции кишки и цитокинового дисба-

ланса, а также изменения качественного и количественного состава микрофлоры у таких больных.

Вероятнее всего, новые данные о патогенезе заболевания приведут к включению в схему лечения препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты), а также средств, влияющих на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры (пробиотики).

На сегодняшний день в лечении больных с СРК применяются: миотропные и нейротропные спазмолитики для облегчения боли в животе; лоперамид, диоктаэдрический смектит и невсасывающийся антибиотик рифаксимин с целью купирования диареи; слабительные препараты различных групп для лечения запоров [5].

Помимо препаратов, оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор, при СРК применяются лекарственные средства комбинированного действия, которые с учетом механизма действия способствуют уменьшению боли в животе, нормализации частоты и консистенции стула.

Материал и методы исследования

В клинике пропеедвтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ПМГМУ им. И.М. Сеченова ежегодно наблюдается около 300–350 больных с различными функциональными расстройствами ЖКТ, в том числе с синдромом раздраженного кишечника. Был проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности 4-недельного курса лечения метеоспазмилем у 30 пациентов, диагноз СРК у которых был подтвержден соответствием жалоб Римским критериям III, а также отсутствием органических изменений по данным проведенных лабораторных и инструментальных исследований. У 13 больных заболевание протекало с преобладанием в клинической картине диареи (СРК-Д), у 17 — с преобладанием запора (СРК-З). В группу СРК-Д были включены 7 мужчин (53,8%) и 6 женщин (46,2%), средний возраст которых составил $39,2 \pm 3,0$ года. В группе СРК-З оказалось 9 мужчин (52,9%) и 8 женщин (47,1%), средний возраст — $39,7 \pm 3,0$ года. Длительность анамнеза у пациентов с СРК-Д составила 24 [18,5;

73,3] месяца, с СРК-З — 60,0 [28,1; 133,2] месяцев.

Эффективность и безопасность препарата не анализировалась у лиц моложе 18 лет, беременных, а также в том случае, если пациент принимал миотропные спазмолитики на протяжении предшествующего месяца без существенных положительных результатов.

Метеоспазмил (альверина цитрат 60 мг + симетикон 300 мг) назначался в дозе 1 капсула 3 раза в день на протяжении 4 недель.

Эффективность терапии и наличие побочных проявлений определялись на 7, 14, 21 и 28-й день приема препарата. После завершения курса лечения оценивалось наличие ремиссии (купирование симптомов более чем на 50% по сравнению с исходными данными) или ее отсутствие (сохранение исходной симптоматики или снижение ее интенсивности менее чем на 50%).

Анализировалась выраженность клинических симптомов, таких как отрыжка, чувство быстрого насыщения, тошнота, вздутие живота, ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого, неполного опорожнения кишечника, наличие неотложных позывов на дефекацию, изменение консистенции и частоты стула, примесь слизи в кале по 4-балльной шкале. Симптомы субъективно оценивались пациентами следующим образом: 0 — нет симптома, 1 — симптом слабо выражен, 2 — умеренно выражен, 3 — значительно выражен. Кроме того, учитывалась интенсивность абдоминальной боли по *визуальной аналоговой шкале* (ВАШ) от 1 до 10 (где 0 — это отсутствие боли, 10 — максимальная боль) [12].

При анализе данных применялась также вербальная и невербальная *оценочная шкала боли* (ОШБ). Интенсивность боли *описывалась пациентом* как минимальная, слабая, средняя, сильная и мучительная, что соответствовало определенному числовому значению. Невербально боль *оценивалась врачом* на основании поведения больного во время визита по перечисленным в табл. 1 показателям — от расслабленного состояния до тяжело переносимого больным, чему также присваивалось соответствующее числовое значение.

Критериями оценки переносимости препарата служили субъективные ощущения больных на фоне лечения и проведение врачебного осмотра.

Таблица 1

Оценочная шкала боли (вербальная и невербальная)

Интенсивность боли	Вербальная шкала	Невербальная шкала
0	Нет боли	Пациент расслаблен, спокоен
1–2	Минимальная боль	Напряжен
3–4	Слабая боль	Защитные движения, гримаса боли
5–6	Средняя боль	Жалобы, беспокойство
7–8	Сильная боль	Плач, крик
9–10	Мучительная боль	Рыдание

Таблица 2

Эффективность приема метеоспазмила при СРК-Д, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
Отрыжка	1,3±0,3	1,2±0,2	0,8±0,2*	0,5±0,2	0,5±0,2**
Чувство быстрого насыщения	0,9±0,3	0,8±0,3	0,5±0,2	0,3±0,1	0,2±0,1**
Тошнота	0,6±0,2	0,5±0,2	0,2±0,2	0,1±0,1	0,1±0,1**
Вздутие живота	2,8±0,1	2,0±0,3*	1,7±0,2	0,9±0,2*	0,8±0,2**
Ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого	0,6±0,2	0,6±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2
Ощущение неполного опорожнения кишечника	1,2±0,3	0,9±0,3	0,7±0,3	0,5±0,2	0,3±0,2**
Неотложные позывы на дефекацию	1,4±0,3	1,2±0,3	1,2±0,3	0,7±0,2*	0,4±0,2**
Изменение консистенции стула	2,4±0,2	2,1±0,2	1,5±0,2	1,2±0,2	1,2±0,3**
Частота стула (/сут)	2,5±0,2	2,2±0,2	1,8±0,2	1,2±0,2	0,9±0,2**
Наличие слизи в кале	1,0±0,3	0,8±0,3	0,7±0,3	0,2±0,1	0,5±0,2**

* $p < 0,05$ — статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

Оценка переносимости препарата классифицировалась по следующим степеням: *хорошая переносимость* — отсутствие побочных эффектов или побочные эффекты незначительной выраженности, не требующие отмены или изменения дозы препарата; *удовлетворительная переносимость* — наличие побочных реакций легкой или умеренной выраженности, требующих уменьшения дозы препарата; *неудовлетворительная переносимость* — наличие побочных реакций, требующих отмены препарата, или серьезных побочных эффектов, угрожающих жизни.

Обработка полученных результатов осуществлялась при помощи критерия Вилкоксона. Различия между группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Группа пациентов с СРК-Д

Основной жалобой у пациентов группы СРК-Д до назначения препарата было учащение стула от 3 до 7 раз в день. Большинство обследованных (61,5%) оценивали данный симптом как значительно выраженный — 3 балла по 4-бальной шкале; у 23,1% больных его выраженность оказалась умеренной (2 балла) и у 15,4% — слабо выраженной (1 балл). Среднее значение степени выраженности симптома до лечения — $2,5 \pm 0,2$ балла. В течение первых недель приема препарата достоверных различий в изменении количества дефекаций не было: 7-й день — $2,2 \pm 0,2$ балла, 14-й день — $1,8 \pm 0,2$ балла, 21-й день — $1,2 \pm 0,2$ балла. Однако к концу 4-недельного курса лечения отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности рассматриваемого симптома ($0,9 \pm 0,2$ балла) по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Многие пациенты данной группы (53,8%) оценивали нарушение консистенции стула как значительно выраженное, соответствующее 3 баллам по 4-бальной шкале, треть больных (30,8%) — как умеренно выраженное, соответствующее 2 баллам, и 15,4% обследованных — как слабо выраженное, соответствующее 1 баллу. Среднее значение степени выраженности симптома до лечения оказалось равным $2,4 \pm 0,2$ балла. Статистически достоверной разницы в исследуемом показателе к концу первой ($2,1 \pm 0,2$ балла), второй ($2,1 \pm 0,2$ балла) и третьей ($1,2 \pm 0,2$ балла) недель приема препарата не зарегистрировано. Выраженность симптома к концу курсового лечения достоверно уменьшилась по сравнению с исходными данными и составила $1,2 \pm 0,3$ балла.

У подавляющего большинства пациентов (77%) отмечалось значительно выраженное вздутие живота (3 балла по 4-бальной шкале), 33% больных жаловались на умеренную выраженность симптома (2 балла). Среднее его значение до начала приема препарата составило $2,8 \pm 0,1$ балла и впоследствии достоверно уменьшалось к концу каждой последующей недели лечения: к концу первой недели — до $2,0 \pm 0,3$ балла, к концу второй недели — до $1,7 \pm 0,2$ балла, к концу третьей недели — до $0,9 \pm 0,2$ балла и к концу четвертой недели — до $0,8 \pm 0,2$ балла.

Две трети обследованных нами больных (69,2%) страдали от неотложных позывов на дефекацию. Интенсивность данной жалобы 15,4% пациентов расценивали как значительно выраженную (3 балла), 38,5% — как умеренно выраженную (2 балла) и 15,4% — как слабо выраженную (1 балл). Среднее значение показателя до начала лечения составило $1,4 \pm 0,3$ балла, к 7-му дню — $1,2 \pm 0,3$ балла, к 14-му — $1,2 \pm 0,3$ балла, к 21-му дню достоверно снизилось до $0,7 \pm 0,2$ балла по

Таблица 3

Интенсивность абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале, вербальной и невербальной оценочной шкале боли при СРК-Д, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
ВАШ	4,8±0,7	4,1±0,6*	3,1±0,6*	1,8±0,6*	1,4±0,6**
ОШБ вербальная	5,0±0,7	4,4±0,6	3,0±0,6	2,2±0,6	2,0±0,7**
ОШБ невербальная	2,8±0,6	2,5±0,5	1,6±0,6	1,1±0,6	1,4±0,7**

* $p < 0,05$ — статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

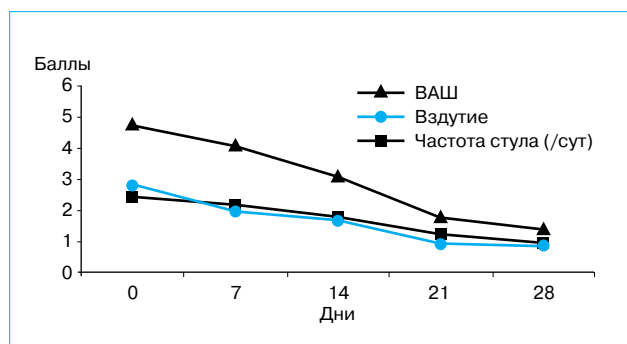


Рис. 1. Динамика основных симптомов заболевания — интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-Д на фоне лечения метеоспазмидом

сравнению с предыдущим визитом и к концу лечения составило $0,4 \pm 0,2$ балла (достоверно ниже исходного).

До начала приема метеоспазмиды выраженность такого симптома, как ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого была невысокой — всего $0,6 \pm 0,2$ балла. В процессе лечения существенной динамики не наблюдалось: на второй неделе приема препарата показатель оставался на прежнем уровне, на третьей неделе уменьшился до $0,4 \pm 0,2$ балла и сохранялся до окончания терапии ($0,4 \pm 0,2$). Таким образом, достоверных отличий в выраженности данного симптома до и после лечения не было.

Жалобы на ощущение неполного опорожнения кишечника были значительно выражены у 23,1% пациентов, умеренно выражены у 15,4% и слабо выражены у 38,4% больных; 23,1% обследованных указанных жалоб не предъявляли. Среднее значение степени выраженности симптома до начала терапии составило $1,2 \pm 0,3$ балла. На фоне лечения показатель постепенно уменьшался к концу первой ($0,9 \pm 0,3$ балла), второй ($0,7 \pm 0,3$ балла) и третьей ($0,5 \pm 0,2$ балла) недель приема препарата. Однако статистически достоверная разница по сравнению с исходными данными была достигнута лишь к окончанию лечения ($0,3 \pm 0,2$ балла).

Наличие примеси слизи в кале отмечалось у 8 больных (61,5%). Из них интенсивность симптома была максимально выраженной у 15,4% пациентов, умеренно выраженной — у 7,6%, слабо

выраженной — у 38,5%. До лечения среднее значение степени выраженности симптома составило $1,0 \pm 0,3$ балла, на первой неделе — $0,8 \pm 0,3$ балла, второй — $0,7 \pm 0,3$ балла, третьей — $0,2 \pm 0,1$ балла и к концу лечения достоверно уменьшилось ($0,5 \pm 0,2$) по сравнению с исходным показателем (табл. 3).

Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ в группе СРК-Д до лечения колебалась от 2 до 9 баллов и составила в среднем $4,8 \pm 0,7$ балла. Начиная с первой недели приема препарата наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности боли ($4,1 \pm 0,6$ балла) по сравнению с предыдущим визитом, что отмечалось также на второй ($3,1 \pm 0,6$ балла) и третьей ($1,8 \pm 0,6$ балла) неделях. К концу 4-недельного курса лечения показатель достоверно уменьшился до $1,4 \pm 0,6$ балла по сравнению с исходными данными (см. табл. 3, рис. 1).

Интенсивность боли в животе, самостоятельно описываемой пациентами (вербальная ОШБ), до начала лечения колебалась от 1 до 10 баллов и составила $5,0 \pm 0,7$ балла, оцененная на основании поведения больного во время визитов (невербальная ОШБ) соответствовала $2,8 \pm 0,6$ балла. По вербальной ОШБ ее интенсивность постепенно уменьшалась на первой ($4,0 \pm 0,5$), второй ($2,7 \pm 0,4$) и третьей ($2,4 \pm 0,3$) неделях терапии, что было достоверно по сравнению с предыдущими временными интервалами. По невербальной ОШБ отмечалась тенденция к уменьшению интенсивности боли после первой недели приема препарата ($1,9 \pm 0,3$), на второй ($1,0 \pm 0,2$) и третьей ($0,4 \pm 0,2$) неделях различия оказались статистически достоверными. После курсового приема метеоспазмиды интенсивность боли по вербальной и невербальной шкалам составила $2,0 \pm 0,7$ и $1,4 \pm 0,7$ балла соответственно, что было достоверным по сравнению с исходными данными и не противоречило результатам, полученным по данным ВАШ (см. табл. 3).

От 46,2 до 76,9% больных с СРК-Д помимо симптомов основного заболевания предъявляли жалобы, характерные для синдрома функциональной диспепсии (отрыжка, чувство быстрого насыщения, тошнота). Степень выраженности названных симптомов, их динамика на фоне лечения метеоспазмидом также были проанализированы (см. табл. 2).

Таблица 4

Эффективность приема метеоспазмила при СРК-З, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
Отрыжка	1,3±0,3	1,0±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1	0,4±0,1**
Чувство быстрого насыщения	0,8±0,3	0,6±0,2	0,5±0,2	0,4±0,1	0,3±0,1**
Тошнота	0,8±0,2	0,8±0,2	0,5±0,1*	0,4±0,1	0,2±0,1**
Вздутие живота	2,5±0,2	2,0±0,2*	1,4±0,2*	1,1±0,2*	0,9±0,2**
Ощущение затрудненной эвакуации кишечного содержимого	2,1±0,3	1,6±0,2*	1,1±0,2*	0,8±0,2*	0,6±0,2**
Ощущение неполного опорожнения кишечника	2,1±0,2	1,6±0,2*	0,9±0,2*	0,8±0,2	0,6±0,2**
Неотложные позывы на дефекацию	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1
Изменение консистенции стула	2,0±0,3	1,8±0,2	1,4±0,2*	1,1±0,2*	0,9±0,2**
Частота стула (/сут)	0,3±0,1	0,4±0,1	0,5±0,2	0,6±0,1	0,6±0,1
Наличие слизи в кале	0,5±0,2	0,4±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1

* $p < 0,05$ – статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ – по сравнению с исходными данными.

Отрыжка беспокоила 10 из 13 пациентов, что составило 76,9%, при этом у 2 (15,4%) больных симптом был выражен значительно, у 3 (23,1%) – умеренно и у 5 (38,4%) – слабо. Интенсивность отрыжки до начала лечения в среднем составила $1,3 \pm 0,3$ балла. К окончанию первой недели она уменьшилась до $1,2 \pm 0,2$ балла, к окончанию второй недели – до $0,8 \pm 0,2$ балла, на третьей и четвертой неделях составила $0,5 \pm 0,2$ балла, что оказалось достоверно ниже по сравнению с исходными величинами. Усредненный показатель степени выраженности отрыжки исходно не был высоким и составил $0,9 \pm 0,3$ балла, постепенно уменьшаясь к концу первой ($0,8 \pm 0,3$ балла), второй ($0,5 \pm 0,2$ балла), третьей ($0,3 \pm 0,1$ балла) недель лечения, и к окончанию курса терапии он оказался достоверно ниже исходного – $0,2 \pm 0,1$ балла.

Большая часть больных, страдающих СРК-Д, не предъявляли жалоб на чувство быстрого насыщения (53,8%), однако 6 обследованных (46,2%) жаловались на наличие данного симптома, причем у 15,4% из них его интенсивность была значительно выраженной, у 15,4% – умеренно выраженной и у 15,4% – слабо выраженной.

Тошнота, возникающая главным образом после еды, беспокоила 6 пациентов (46,2%): у 5 (38,5%) она была слабо выраженной, у 1 (7,7%) – значительно выраженной. В целом среднее значение данного показателя до лечения составило $0,6 \pm 0,2$ балла и впоследствии постепенно уменьшалось к концу первой ($0,8 \pm 0,3$ балла), второй ($0,5 \pm 0,2$ балла) и третьей ($0,3 \pm 0,1$ балла) недель лечения. Практически тошнота перестала беспокоить больных к окончанию приема препарата ($0,1 \pm 0,1$ балла), что было статистически достоверно по сравнению с исходным уровнем (см. табл. 2).

Группа пациентов с СРК-З

Частота стула в этой группе больных колебалась от одного до трех актов дефекации в неделю.

Среднее значение степени выраженности симптома до лечения составило $0,3 \pm 0,1$ балла. Для подавляющего большинства обследованных (76,5%) жалоба на нарушение частоты стула не являлась первостепенной, что, вероятнее всего, связано с адаптацией к данному симптому. У 3 (17,6%) пациентов симптом был слабо выражен (2 балла по 4-балльной шкале) и у 1 (5,9%) – умеренно выражен (3 балла). Стоит отметить, что частота стула до и после окончания лечения изменилась незначительно – $0,3 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,1$ балла соответственно (табл. 4).

Жалобы на нарушение консистенции стула предъявляли 15 (88,2%) из 17 больных. Интенсивность симптома как значительно выраженную определяли 47% обследованных (3 балла по 4-балльной шкале), как умеренную – 17,7% (2 балла) и как слабую – 23,5% (1 балл). Среднее значение степени выраженности жалоб до начала терапии ($2,0 \pm 0,3$ балла) к 7-му дню лечения уменьшилось до $1,8 \pm 0,2$ балла, разница с исходными данными к окончанию второй ($1,4 \pm 0,2$ балла), третьей ($1,1 \pm 0,2$ балла) и четвертой ($0,9 \pm 0,2$ балла) недель терапии была достоверной.

Значительная часть больных (70,6%) предъявляла жалобы на метеоризм, причем у 47% из них интенсивность симптома оказалась заметно выраженной, у 17,6% – умеренно и у 5,9% – слабо выраженной. Среднее значение показателя до начала лечения составило $2,5 \pm 0,2$ балла. С первой недели приема метеоспазмила наблюдалось последовательное достоверное уменьшение выраженности данного симптома до $2,0 \pm 0,2$ балла, на 14-й день – до $1,4 \pm 0,2$ балла, на 21-й – до $1,1 \pm 0,2$ балла. К окончанию лечения вздутие живота достоверно уменьшилось по сравнению с исходным показателем (до $0,8 \pm 0,2$ балла).

Более чем у половины обследованных (53,3%) возникало значительное затруднение при эвакуации кишечного содержимого, при этом 17,6%

Таблица 5

Интенсивность абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале, вербальной и невербальной оценочной шкале боли при СРК-3, баллы

Показатель	Дни				
	0	7-й	14-й	21-й	28-й
ВАШ	4,6±0,5	3,9±0,4*	2,7±0,3*	2,0±0,3*	1,5±0,3**
ОШБ вербальная	4,9±0,4	4,0±0,5*	2,7±0,4*	2,4±0,3*	1,4±0,3**
ОШБ невербальная	2,4±0,4	1,9±0,3	1,0±0,2*	0,4±0,2*	0,1±0,1**

* $p < 0,05$ — статистически достоверная разница по сравнению с предыдущим визитом; ** $p < 0,05$ — по сравнению с исходными данными.

пациентов отмечали умеренную, а 29,4% — слабую выраженность симптома — среднее значение составило $2,1 \pm 0,3$ балла. Достоверное снижение данного показателя наблюдалось на 7-й ($1,6 \pm 0,2$ балла), 14-й ($1,1 \pm 0,2$ балла) и 21-й ($0,8 \pm 0,2$ балла) день лечения, к окончанию терапии достигло $0,6 \pm 0,2$ балла.

На ощущение неполного опорожнения кишечника при дефекации жаловались все пациенты: у 47,1% симптом был сильно выражен, у 23,5% — умеренно и у 29,4% — незначительно. Исходно среднее значение степени его выраженности составило $2,1 \pm 0,3$ балла. Показатель достоверно уменьшался к концу первой ($1,6 \pm 0,2$ балла), второй ($1,1 \pm 0,2$ балла), третьей ($0,8 \pm 0,2$ балла) и четвертой ($0,6 \pm 0,2$ балла) недель лечения.

Двенадцать пациентов из 17 (70,6%) жалоб на наличие примеси слизи в кале не предъявляли, однако 5 (29,4%) из них отмечали значительную (5,9%) и слабую (23,5%) выраженность симптома. Среднее значение показателя до начала терапии составило $0,5 \pm 0,2$ балла, к концу первой недели лечения он уменьшился до $0,4 \pm 0,1$ балла, к концу второй недели до $0,2 \pm 0,1$ балла, оставаясь на том же уровне к концу четвертой недели исследования. Статистически достоверной разницы в степени выраженности данного симптома до начала терапии и после ее окончания выявлено не было.

Два пациента из 17 (11,8%) жаловались на периодически возникающие неотложные позывы на дефекацию — в среднем степень выраженности данного симптома на протяжении всего периода исследования оставалась неизменной — $0,1 \pm 0,1$ балла (см. табл. 4).

Интенсивность абдоминальной боли в группе СРК-3 по ВАШ до лечения колебалась от 2 до 7 баллов и в среднем составила $4,6 \pm 0,5$ балла. Достоверное уменьшение интенсивности боли наблюдалось в конце первой недели приема препарата — до $3,9 \pm 0,4$ балла по сравнению с исходным значением, до $2,7 \pm 0,3$ балла к концу второй недели по сравнению с предыдущей неделей, до $2,0 \pm 0,3$ балла — к концу третьей недели по сравнению с предыдущей неделей и до $1,5 \pm 0,3$ балла — к окончанию лечения (достоверно ниже предыдущего значения) — табл. 5, рис. 2.

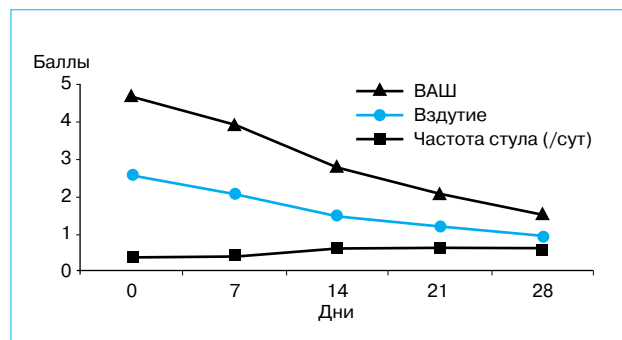


Рис. 2. Динамика основных симптомов заболевания — интенсивности абдоминальной боли, метеоризма и частоты стула в группе СРК-3 на фоне лечения метеоспазмиллом

Интенсивность боли в животе, испытываемая пациентами и самостоятельно оцененная ими по вербальной ОШБ, до начала лечения составила $4,9 \pm 0,4$ балла (от 1 до 8 баллов), оцененная врачом на основании поведения больного во время визитов по невербальной ОШБ — $2,4 \pm 0,4$ балла. По данным вербальной ОШБ выраженность абдоминальной боли достоверно снижалась на 7-й ($4,0 \pm 0,5$ балла), 14-й ($2,7 \pm 0,4$ балла), 21-й ($2,4 \pm 0,3$ балла) и 28-й ($1,4 \pm 0,3$ балла) дни лечения. По невербальной ОШБ также отмечалось достоверное снижение боли на 14-й, 21-й и 28-й дни приема препарата (до $1,0 \pm 0,2$, $0,4 \pm 0,2$ и $0,1 \pm 0,1$ балла соответственно). После завершения терапии зафиксированы значительно более низкие показатели по невербальной ОШБ ($0,1 \pm 0,1$), по вербальной они были сопоставимы с полученными по ВАШ ($1,4 \pm 0,3$) — см. табл. 5.

От 41,2 до 70,6% больных предъявляли жалобы, характерные для синдрома функциональной диспепсии. Наиболее часто наблюдалась отрыжка (у 12 из 17 пациентов), что составило 70,6%. Симптом был значительно выражен у 2 (11,8%) обследованных, у 6 (35,3%) — умеренно выражен и у 4 (23,5%) — слабо выражен. Данный показатель до начала лечения составил $1,3 \pm 0,3$ балла, его уменьшение отмечалось к концу первой ($1,0 \pm 0,2$ балла), второй ($0,6 \pm 0,1$ балла), третьей ($0,6 \pm 0,1$ балла) недель лечения, однако различия не были достоверными. К концу четвертой недели степень выраженности симптома достоверно сни-

зилась ($0,4 \pm 0,1$ балла) по сравнению с исходной (см. табл.4).

Более половины обследованных больных (58,8%) жалоб на чувство быстрого насыщения не предъявляли. У 7 (41,2%) пациентов, у которых данный симптом присутствовал, его выраженность до начала лечения составила $0,8 \pm 0,3$ балла. Постепенное снижение отмечалось к концу первой ($0,6 \pm 0,2$ балла), второй ($0,5 \pm 0,2$ балла), третьей ($0,4 \pm 0,1$ балла) недель терапии. Достоверной разницы по сравнению с исходным уровнем удалось достичь лишь к концу четвертой недели ($0,3 \pm 0,1$ балла).

Жалобы на тошноту возникали у 4 (23,5%) больных. Усредненный показатель выраженности симптома до начала лечения составил $0,8 \pm 0,2$ балла. С 14-го дня лечения он снизился до $0,5 \pm 0,1$ балла, достигнув к 21-му дню значения $0,4 \pm 0,1$ балла, и достоверно уменьшился в 4 раза (до $0,2 \pm 0,1$ балла) по сравнению с исходными данными к концу четвертой недели приема препарата.

К окончанию 4-недельного курса терапии метеоспазмилем ремиссия была достигнута у 10 из 17 пациентов в группе СРК-З (58,8%) и у 8 из 13 обследованных больных в группе СРК-Д (61,5%).

На фоне приема препарата у одного больного из группы СРК-З на второй неделе лечения появились дискомфорт в правом подреберье и сухость во рту, но побочные проявления были достаточно легкими, купировались самостоятельно и отмены препарата не потребовалось. На основании анализа дневников пациентов, результатов врачебных осмотров в динамике у остальных пациентов нежелательных реакций отмечено не было, что соответствовало хорошей переносимости метеоспазмил у всех 30 больных.

Обсуждение результатов исследования

У больных с СРК вследствие генетически обусловленного дефекта синтеза белков плотных контактов (окклюдинов, клаудинов и др.) нарушается проницаемость эпителиального слоя кишечной стенки. Это может приводить к увеличению количества проникающих бактериальных клеток и в дальнейшем к избыточному выбросу биологически активных веществ, таких как гистамин, лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов, повышающих проницаемость сосудов и участвующих в поддержании воспаления, степень которого, однако, не достигает уровня макроскопических изменений [1, 7, 11].

В результате длительно протекающего воспаления в стенке кишечника формируется повышенная чувствительность ноцицепторов — периферическая сенситизация, заключающаяся в появлении их спонтанной активности, снижении порога возбудимости и развитии повышенной чувствительности к подпороговым раздражителям [3]. Повышенная

активность ноцицепторов вызывает расстройство двигательной функции кишки (чаще всего в виде гиперсегментарного гиперкинеза, дистонического гипокинеза и антиперистальтического гиперкинеза), нарушение транзита газов по кишке, а также усиление интенсивности электрического импульса на уровне синапсов спинномозговых ганглиев и синапсов задних рогов спинного мозга.

Усиление интенсивности электрического сигнала создает условия для повышения возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга — развития так называемой центральной сенситизации. При этом в структурах *центральной нервной системы* (ЦНС) — спинном мозге, ядрах таламуса, коре больших полушарий — возникают очаги патологической электрической активности. Их главное свойство заключается в возможности спонтанной активности и наличии функциональной связи с областью первичного поражения. Кроме того, в условиях длительной стимуляции появляется слабость и нарушается функция антиноцицептивных структур, что, в свою очередь, приводит к формированию в ЦНС комплекса гипервозбудимых нейронов. Таким образом возникает патологическая активная система, составляющая патофизиологическую основу хронического болевого синдрома [4]. Особенности активации, а также структуры, входящие в состав данной системы, определяют течение болевого синдрома, характер болевых приступов и формирование эмоциональных нарушений.

С учетом патогенетических механизмов развития симптомов заболевания представляется обоснованным назначение таким пациентам лекарственных средств, оказывающих влияние на двигательную функцию кишки, количество газовой смеси в ее просвете, а также на висцеральную чувствительность. К препаратам, сочетающим в себе вышеуказанные механизмы действия, относится **метеоспазмил**, включающий в себя два активных компонента — альверина цитрат и симетикон. *Альверина цитрат* — миотропный спазмолитик — оказывает прямой спазмолитический эффект, блокируя поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки через потенциалзависимые кальциевые каналы (VOC), а также непрямой спазмолитический эффект, блокируя рецепторы рецепторзависимых кальциевых каналов (ROC). Кроме того, связываясь с серотониновыми рецепторами 1А и 3 подтипов (5-НТ_{1А} и 5-НТ₃), альверина цитрат ограничивает передачу информации к структурам ЦНС, снижая тем самым висцеральную чувствительность и способствуя уменьшению болевого синдрома. Входящий в состав метеоспазмил *симетикон* обладает противоположным действием, способствует увеличению адсорбции газов в кишечнике, уменьшая тем самым вздутие живота [13].

Согласно результатам зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности и без-

опасности метеоспазмил у больных с СРК, были получены следующие данные.

В исследовании Т. Wittmann и соавт. уменьшение интенсивности абдоминальной боли у пациентов, страдающих СРК, при применении метеоспазмил по сравнению с плацебо было более значимым — с 7,1 до 3,9 балла и с 7,4 до 5,0 балла по ВАШ соответственно. Количество больных, у которых интенсивность боли в животе по ВАШ уменьшилась более чем на 50%, было намного выше в группе больных, принимавших метеоспазмил по сравнению с группой получавших плацебо (46,8 и 34,3%). Препарат хорошо переносился пациентами, частота побочных эффектов (тошнота, боль в верхних отделах живота, головная боль, астения) при его применении составила 3,4% по сравнению с 5,9% в группе плацебо [13].

При сопоставлении свойств метеоспазмил и агониста опиоидных рецепторов тримебутина установлено, что комбинация альверина цитрата и симетикона значительно снижает интенсивность болевого синдрома по сравнению с тримебутином (с 4 до 1 балла и с 4 до 3,2 балла по ВАШ соответственно). Кроме того, метеоспазмил в большей степени уменьшает выраженность метеоризма и нормализует частоту и консистенцию стула [7].

По данным отдельных исследований, эффективность метеоспазмил оказалась аналогичной таковой при применении мебеверина — препарата,

также оказывающего влияние на висцеральную гиперчувствительность и моторику кишки [9].

В целом уровень доказательности исследований, подтверждающих эффективность метеоспазмил, относится к I категории, уровень практических рекомендаций — к категории А.

Результаты ретроспективного анализа метеоспазмил в нашей клинике были сходными с полученными в зарубежных исследованиях. Пациентами отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата.

Выводы

1. Проведение 4-недельного курса лечения метеоспазмил в дозе 1 капсула 3 раза в день существенно снижает выраженность основных симптомов СРК — боли в животе, нарушения частоты и консистенции стула, метеоризма.

2. Препарат уменьшает выраженность таких симптомов, как отрыжка, тошнота, чувство быстрого насыщения, что позволяет применять его при наличии у больных сопутствующих функциональных расстройств, в частности при синдроме функциональной диспепсии.

3. Отмечена хорошая переносимость метеоспазмил. Нежелательные реакции в виде ощущения дискомфорта в правом подреберье и сухости во рту были выявлены у одного пациента и не потребовали отмены препарата.

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 4. — С. 4–14.
1. *Ivashkin V.T.* Main concept and positions of fundamental immunology // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, № 4. — P. 4–14.
2. *Ивашкин В.Т., Баранская Е.К.* Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. — М.: Медпресс-информ, 2002.
2. *Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K.* Elected lectures in gastroenterology / ed. V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin. — M.: Medpress-inform, 2002.
3. *Ивашкин В.Т., Полукткова Е.А.* О сочетании синдрома функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 75–82.
3. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A.* Combination of functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2011. — Vol. 21, № 4. — P. 75–82.
4. *Крыжановский Г.Н.* Дисрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов. — М.: Медицина, 2002.
4. *Kryzhanovsky G.N.* Disregulation disease: manual for physicians and biologists. — M.: Medicine, 2002.
5. *Шептулин А.А.* Обсуждение проблемы синдрома раздраженного кишечника в докладах 15-й Объединенной европейской недели гастроэнтерологии (Париж, 2007) // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 1. — С. 73–77.
5. *Sheptulin A.A.* Discussion of irritable bowel syndrome issues in the reports of 15-th United European week of gastroenterology (Paris, 2007) // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. — 2008. — Vol. 18, № 1. — P. 73–77.
6. *Barthet M. et al.* Efficacite de l'association citrate d'alverine-simethiconedans le traitement du syndrome de l'intestine irritable // Gastroenterologie. — 1996. — N 10. — P. 2–7.
7. *Beutheu-Youmba S., Belmonte L.E. et al.* The expression of the tight junction proteins, claudin-1, occludin and ZO-1 is reduced in the colonic mucosa of patients with irritable bowel syndrome // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl II). — P. 52.
8. *Camilleri M.* Management of the irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120, N 3. — P. 652–668.
9. *Danne O. et al.* Efficacite compare du citrate d'alverine et de la mebeverine chez les adultesattents de troubles fonctionnelsintestinaux // Concour Medical. — 1996. — N 36/37 (suppl).
10. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
11. *Martinez C., Vicario M., Lobo B. et al.* Mucosal mast cell-mediated tight junction impairment correlates to symptom severity in diarrhea-prone irritable bowel syndrome patients // Gut. — 2010. — Vol. 59 (suppl II). — P. 18.
12. *Wewers M.E., Lowe N.K.* A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena // Res. Nurs. Health. — 1990. — N 13. — P. 227–236.
13. *Wittmann T. et al.* Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome — a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2010. — N 31(6). — P. 615–624.