

УДК 616.37-002.2

Эффективность высокоселективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида у больных хроническим панкреатитом

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Н.Н. Щербина, Ф.А. Карев

(Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург)

Efficacy of highly selective M-cholineblocker hyoscine butylbromide at patients with chronic pancreatitis

V.B. Grinevich, Ye.I. Sas, N.N. Scherbina, F.A. Karyev

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность высокоселективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида (бускопана) у больных хроническим панкреатитом (ХП), оценить его влияние на миоэлектрическую активность, pH верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также на динамику качества жизни пациентов.

Материал и методы. В состав анализируемой выборки было привлечено 54 пациента с ХП, из которых у 40 (74,1%) диагностирован первичный панкреатит и у 14 (25,9%) – билиарнозависимый панкреатит. Помимо традиционных методов исследования выполнялись электрогастроинтестинография, трансэндоскопическая топическая экспресс-pH-метрия с установлением измерительных электродов в пищеводе, теле и антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке (ДПК). Качество жизни пациентов оценивалось по опроснику SF-36.

Результаты. Использование гиосцина бутилбромида в составе комплексной терапии ХП (основная группа) позволяет добиться достоверного увеличения активности и улучшения самочувствия пациентов (по визуально-аналоговой шкале) на фоне купирования болевого абдоминального синдрома и диспептических симптомов. На фоне достижения ремиссии заболевания в группе больных, получавших гиосцина бутилбромид, по сравнению с больными контрольной группы достоверно повышалось качество жизни по таким показателям, как PF, BP, GH, MH, тогда как в группе сравнения лишь по показателю BP. В основной группе отмечалось статистически значимое снижение тонуса желудка, ДПК и тощей кишки, что обеспечивало увеличение функционального объема желудка и тощей кишки.

Выводы. Гиосцина бутилбромид обладает физиологическим воздействием на секреторную функцию ЖКТ и способен селективно устранять

Aim of investigation. To study clinical efficacy of highly selective M-cholineblocker hyoscine butylbromide (buscopan) in patients with *chronic pancreatitis* (CP), to estimate its effect on myoelectric activity, pH of the upper regions of *gastro-intestinal tract* (GIT), and also on dynamics of quality of life of the patients.

Material and methods. The study group included 54 patients with CP, of them 40 (74,1%) had primary pancreatitis and 14 (25,9%) – biliary pancreatitis. Besides traditional methods of investigation electrogastrointestinoigraphy, transendoscopic topical express pH-metry with positioning of potential electrodes in the esophagus, body, antral region of the stomach and duodenum were carried out. Quality of life of patients estimated by SF-36 questionnaire.

Results. Application of hyoscine butylbromide within complex treatment of CP (basic group) allows to achieve significant increase of activity and improvement of state of health of patients (by visual-analog scale) along relief of abdominal pain and dyspeptic symptoms. On a background of remission achievement in group of the patients receiving hyoscine butylbromide, in comparison to control group quality of life by such scales as PF, BP, GH, MH significantly increased, while in comparison group – only by BP scale. In basic group statistically significant decrease of the stomach, duodenum and jejunum tone was marked that provided increase of functional volume of the stomach and jejunum.

Conclusions. Hyoscine butylbromide has physiological influence on secretory function of GIT and is capable to eliminate selectively motor disorders of its upper regions – duodenum and jejunum that determines rate of CP remission achievement. Ability of this drug to reduce effectively acid production and positively influence scores of quality of life of patients defines good prospects of its application in complex

моторные нарушения его верхних отделов – ДПК и тощей кишки, патогенетическое значение которых при ХП во многом определяет скорость достижения ремиссии заболевания. Способность данного препарата эффективно снижать кислотопродукцию и положительно влиять на показатели качества жизни пациентов определяет перспективность его применения в комплексной терапии хронического панкреатита легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: хронический панкреатит, гиосцина бутилбромид, электрогастроинтестинография.

Актуальность проблемы *хронического панкреатита* (ХП) связана с широким распространением данной патологии как в структуре заболеваний органов пищеварения (5,1–9%), так и в общей клинической практике (от 0,2 до 0,6%) [2]. Первичная заболеваемость ХП в мире составляет 4–8 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 9]. За последние 30 лет отмечен двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом, число случаев инвалидизации достигает 15% [1, 8]. Вызывает тревогу увеличение распространенности ХП в России среди лиц молодого возраста и подростков: в последние 10 лет уровень заболеваемости вырос в 4 раза [3]. Не менее важно и то, что при ХП ранние осложнения развиваются в 30% случаев, поздние – в 70–85%, летальность при этом составляет до 5,5% [2]. Кроме того, факт 20-летнего анамнеза заболевания связан с повышением риска развития рака поджелудочной железы в 5 раз.

У большинства пациентов с ХП имеются симптомы, которые свидетельствуют о нарушении моторно-эвакуаторной функции желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК) [4]. Подобные нарушения способны выступать как в роли ведущего патогенетического фактора, так и в виде сопутствующих расстройств, усиливающих действие других факторов агрессии. Задержка эвакуации желудочного содержимого, обусловленная снижением тонуса желудочной стенки, стойким спазмом привратника или сужением пилородуоденального канала (дуоденальная гипертензия, дуоденостаз), увеличивает время воздействия агрессивного желудочного сока и, как следствие, ведет к нарушению взаимодействия тормозных нейрогуморальных механизмов, регулируемых поступлением кислого содержимого в луковицу ДПК [6, 10]. Наличие дуоденогастрального рефлюкса приводит к воздействию на слизистую оболочку антрального отдела желудка кишечного содержимого, содержащего желчные кислоты, повреждению защитного слоя слизи, покрывающего слизистую оболочку, защелачиванию антрального отдела.

Данные изменения моторно-эвакуаторной функции *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ)

treatment of chronic pancreatitis of mild and average severity.

Key words: chronic pancreatitis, hyoscine butylbromide, electrogastrointestinoigraphy.

вызывают избыточную кислотопродукцию, что способствует поддержанию воспалительного процесса, ослаблению защитных свойств слизистой оболочки, нарушению функции поджелудочной железы, желчевыводящих путей, способствуют развитию спастических сокращений или парезу тонкой и толстой кишки и, в конечном итоге, являются одной из причин рецидивирующего течения заболеваний пищеварительной системы [5]. Все это требует дифференцированного подхода к подбору спазмолитической и секретолитической терапии больных ХП, которая должна быть многофакторной – обеспечивать воздействие по возможности на все патогенетические звенья данного заболевания и при этом быть максимально физиологичной.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность высокоселективного М-холинолитика гиосцина бутилбромида (бускопана) у больных хроническим панкреатитом и оценить его влияние на миоэлектрическую активность, рН верхних отделов ЖКТ, а также на динамику качества жизни пациентов.

Материал и методы исследования

В состав анализируемой выборки были привлечены 39 больных ХП, которые в качестве спазмолитического и секретолитического препарата принимали гиосцина бутилбромид в суточной дозе 60 мг в 3 приема в течение 14 дней (*основная группа*), и 15 больных, которые получали дротаверин в суточной дозе 120 мг и фамотидин – 40 мг в сутки также в течение 14 дней (*группа сравнения*). Средний возраст больных составил $41,35 \pm 5,17$ года: у мужчин (37) – $44,1 \pm 14,4$ года, у женщин (17) – $41,5 \pm 12,4$ года. Для обеспечения генетической однородности наблюдаемой группы в исследование включались только европеоиды. Среди обследуемых было 40 (74,1%) больных первичным и 14 (25,9%) больных билиарнозависимым панкреатитом. Все пациенты находились на стационарном лечении в клинике 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Выраженность клинических проявлений хронического панкреатита

Жалобы	Средний балл по ВАШ	
	Основная группа	Группа сравнения
Самочувствие	3,03±0,40	3,20±0,40
Активность	3,08±0,30	3,24±0,26
Боль в животе	3,05±0,60	2,95±0,35
Изжога	1,25±0,30	1,14±0,14
Отрыжка	1,56±0,20	1,35±0,20
Вздутие живота	2,23±0,30	2,30±0,30
Стул (1 – плотный, 2 – овечий, 3 – нормальный, 4 – кашицеобразный, 5 – жидкий)	3,18±0,24	3,60±0,30
Тошнота	0,69±0,11	0,70±0,10
Чувство горечи во рту	1,27±0,10	1,20±0,10
Аппетит	3,30±0,30	3,10±0,30

Основанием для включения в исследование являлись клинические проявления и физикальные данные заболевания, а также анамнестические сведения в пользу ХП. Диагноз подтверждался результатами *ультразвукового исследования (УЗИ)*: повышение или понижение эхоплотности железы, неоднородность эхоструктуры, расширение вирсунгова протока, неровность контуров главного панкреатического протока, наличие кальцификатов и увеличение размеров железы [3]:

У всех больных в динамике проводились исследования:

- общеклинические;
- биохимические (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, амилаза, глюкоза, холестерин, триглицериды);
- пероральный тест толерантности к глюкозе;
- электрокардиография;
- УЗИ органов брюшной полости;
- электрогастроинтестинография (регистрируется электрическая активность желудка и различных отделов кишечника; автоматически с помощью спектрального анализа выделяются гармонические составляющие, отражающие моторную деятельность ЖКТ);
- трансэндоскопическая топическая экспресс-рН-метрия с установлением измерительных электродов в пищеводе, теле и антральном отделе желудка, ДПК;
- определение выраженности клинических проявлений болевой абдоминальный синдром и диспептических симптомов (путем самонаблюдения с помощью визуально-аналоговой шкалы при значениях: 0 – отсутствие симптома, 5 – максимальная его выраженность);
- оценка качества жизни по опроснику SF-36.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании принимали участие больные ХП легкой и средней степени тяжести. У пациентов обеих групп в клинической картине превалировал болевой абдоминальный синдром: средний балл в основной группе – 3,05±0,60, в группе сравнения – 2,95±0,35 по ВАШ (см. таблицу). Среди диспептических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула (средний балл по ВАШ в основной группе – 2,23±0,30, 3,18±0,24, 3,12±0,22, в группе сравнения – 2,30±0,30, 3,60±0,30, 3,04±0,24 соответственно). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота была незначительной в обеих группах (средние баллы по ВАШ – 1,27±0,10 и 0,69±0,11 в основной группе и 1,20±0,10, 0,70±0,10 в группе сравнения). Все больные отмечали снижение аппетита, ухудшение общего самочувствия, снижение активности.

На фоне лечения в группе получавших гиосцина бутилбромид статистически достоверно улучшались все показатели визуально-аналоговой шкалы, в то время как в группе сравнения достоверное увеличение активности и улучшение самочувствия зафиксированы на фоне купирования болевого абдоминального синдрома и таких диспептических проявлений, как изжога и чувство горечи во рту (рис. 1).

Изменения качества жизни пациентов анализировались с помощью опросника SF-36. На фоне достижения ремиссии заболевания в группе получавших гиосцина бутилбромид по сравнению с больными второй группы достоверно повышалось качество жизни по таким показателям, как (рис. 2):

1. PF (Physical Functioning) – физическое функционирование, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выпол-

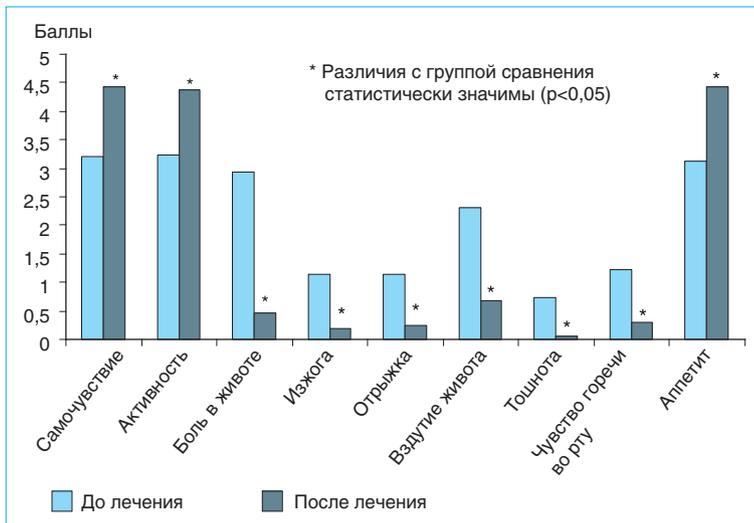


Рис. 1. Выраженность регрессии клинических проявлений хронического панкреатита

нение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.);

2. ВР (Vodily pain) – интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента;

3. GH (General Health) – общее состояние здоровья (оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения). Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья;

4. МН (Mental Health) – психическое здоровье – характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие значения по этой шкале свидетельствуют о депрессивных, тревожных переживаниях, психическом неблагополучии.

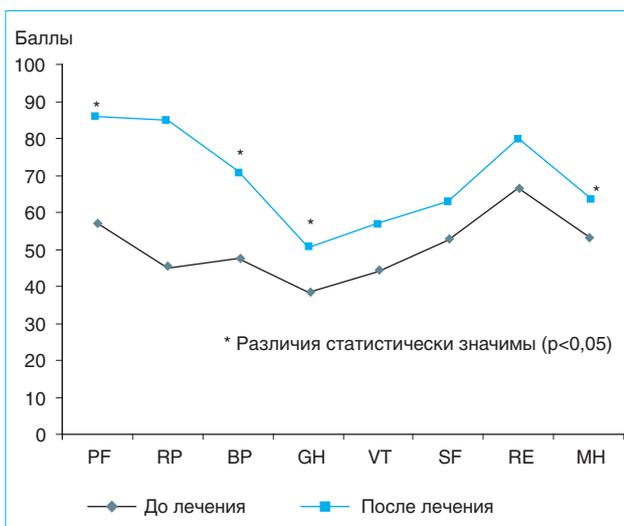


Рис. 2. Динамика качества жизни в основной группе

Таким образом, прием гиосцина бутилбромида способствовал не только скорейшему купированию болевого абдоминального синдрома и диспептических проявлений, но и закономерной нормализации соматического и психического состояния больного по опроснику SF-36. В группе сравнения достоверно качество жизни повысилось лишь по показателю ВР, что соответствовало купированию болевого абдоминального синдрома на фоне проводимой комплексной терапии ХП (рис. 3).

Эффективность спазмолитической терапии оценивалась по показателям тонуса кишечной стенки. Применение гиосцина бутилбромида (рис. 4) приводило к статистически значимому снижению тонуса желудка, ДПК и тощей кишки, что обеспечивало увеличение функционального объема желудка и тощей кишки, а также способствовало увеличению площади пищеварения. Кроме того, в процессе лечения устранялись дуоденальная гипертензия и дуоденостаз за счет снижения тонуса ДПК.

Необходимо отметить, что такой спазмолитический эффект развивался только в верхних отделах ЖКТ, тогда как в толстой и подвздошной кишке действие гиосцина бутилбромида было минимальным.

В группе больных, получавших стандартную терапию, спазмолитический эффект развивался во всех отделах, кроме ДПК, однако достоверно значимого спазмолитического воздействия выявлено не было (рис. 5). Можно предположить, что отсутствие релаксирующего воздействия на слизистую оболочку ДПК не способствует ликвидации дуоденальной гипертензии и дуоденостаза и, как следствие, создает предпосылки для более длительного поддержания панкреатической дисфункции.

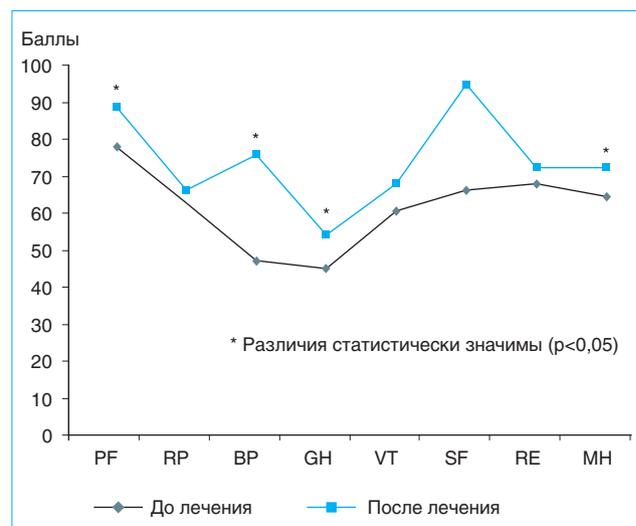


Рис. 3. Динамика качества жизни в группе сравнения

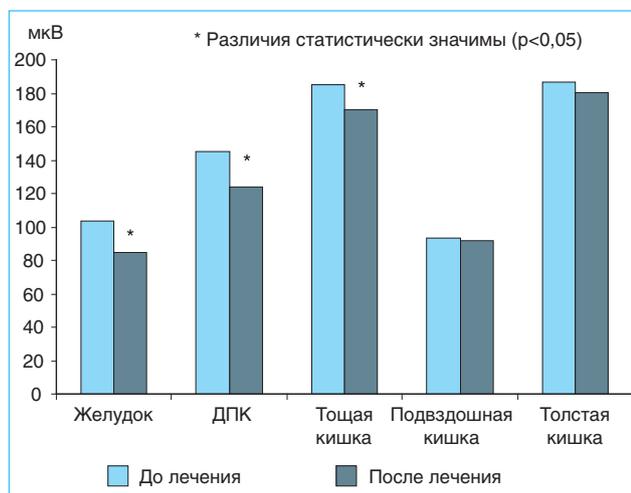


Рис. 4. Динамика тонуса кишечной стенки в основной группе



Рис. 5. Динамика тонуса кишечной стенки в группе сравнения

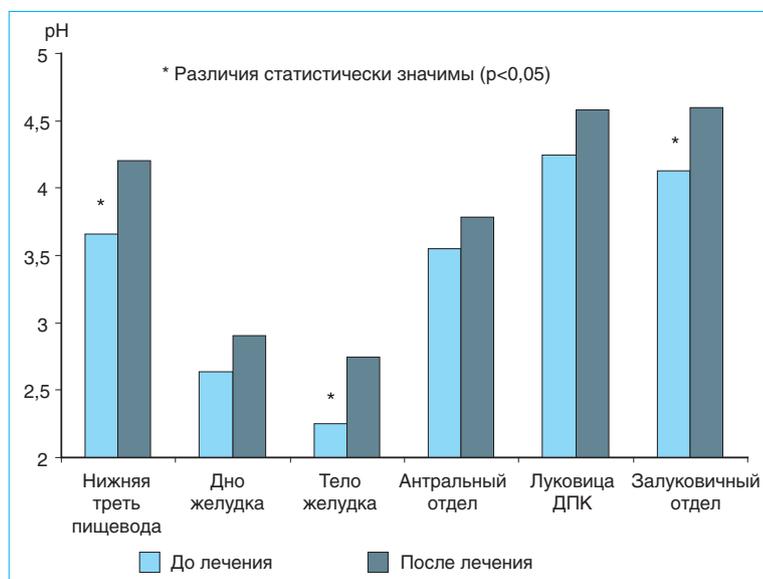


Рис. 6. Динамика уровня рН в основной группе

Влияние на мускариновые рецепторы обуславливает и секретолитический эффект гиосцина бутилбромида. Его максимальное воздействие отмечается в нижней трети пищевода, теле желудка и залуковичном отделе (рис. 6). Анализируя полученные результаты, следует подчеркнуть, что секретолитический эффект стандартной схемы несколько превышает таковой при применении гиосцина бутидбромида (рис. 7). Кроме того, у пациентов группы сравнения наблюдается достоверное повышение рН в луковице ДПК, нижней трети пищевода и теле желудка.

В то же время известно, что выраженная кислотосупрессия отрицательно влияет на желудочную фазу пищеварения и нормальное течение процессов интрагастрального протеолиза, обуславливает снижение асептических свойств желудочного сока и повышает риск микробной контаминации [7]. На фоне длительного подавления кислотопродукции возникают дистрофические, атрофические изменения слизистой оболочки ДПК, развивается дефицит выработки гастроинтестинальных гормонов (секретина и холецистокинин-панкреозимина) с формированием дуоденостаза, спастической дисфункции сфинктера Одди, что может способствовать пролонгации воспалительных изменений в поджелудочной железе [1].

В ходе проведенного исследования нами были получены данные, подтверждающие, что гиосцина бутилбромид не только оказывает спазмолитическое действие, но и обладает свойствами, нормализующими кислотопродуцирующую функцию ЖКТ.

Известно, что основными факторами, определяющими скорость ферментативного гидролиза, являются соотношение концентраций фермента и субстрата, изменение активности фермента в зависимости от рН и ионной силы среды, а также от скорости удаления продуктов реакции из зон, где она осуществляется [2]. При этом скорость ферментативных процессов в каждом отделе пищеварительного тракта напрямую зависит от накопления продуктов гидролиза. Таким образом, управление скоростью гидролиза реализуется через регуляцию скорости транспорта образующихся продуктов. Селективность спазмолитического эффекта гиосцина бутилбромида способствует устранению патогенетически значимых нарушений моторной активности верхних отделов ЖКТ и обеспечивает эффективное взаимодействие химуса с ферментативной средой желудка, ДПК, тощей кишки, увеличивая площадь взаимодействия, а также благоприятствует контакту нутриентов с кишечной стенкой.

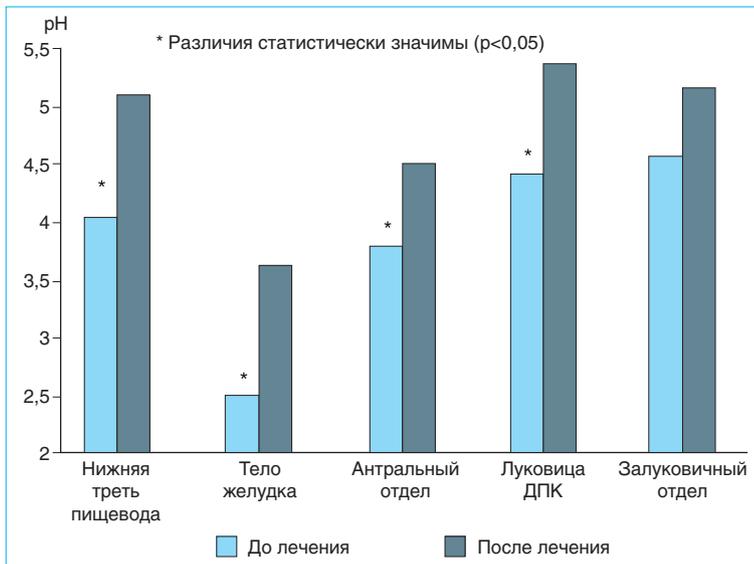


Рис. 7. Динамика уровня рН в группе сравнения

Экспериментально установлено, что блокада М-холинорецепторов уменьшает объем секрета поджелудочной железы на 30%, но не нарушает периодичность панкреатической секреции и тем самым не влияет на периодическую деятельность всего пищеварительного тракта [3]. В то же время известно, что спонтанная двигательная активность гладких мышц кишечника обусловлена наличием двух «датчиков ритма» кишечных сокращений, один из которых находится у места впадения

общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку, другой — в подвздошной кишке. В связи с этим сохранение периодичности панкреатической секреции и поддержание моторной активности ДПК являются неотъемлемыми атрибутами обеспечения двигательной активности ЖКТ. С другой стороны, реализация секретолитического эффекта гиосцина бутилбромида через М-холинорецепторы не только оптимизирует интенсивность пищеварения, но и устраняет негативные последствия мощной кислотосупрессии.

Выводы

Гиосцина бутилбромид (бускопан) обладает физиологическим воздействием на секреторную функцию ЖКТ и способен селективно устранять моторные нарушения его верхних отделов — ДПК и тощей кишки, патогенетическое значение которых при хроническом панкреатите во многом определяет скорость достижения ремиссии заболевания. Способность данного препарата эффективно снижать кислотопродукцию и положительно влиять на показатели качества жизни пациентов определяет перспективность его применения в комплексной терапии хронического панкреатита легкой и средней степени тяжести.

Список литературы

1. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит // Новый мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 7–11.
2. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 113 с.
3. Хазанов А.И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии, патогенезе, диагностике. Современная классификация // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1997. — Т. 7, № 1. — С. 56–62.
4. Brogden R.N., Carmine A.A., Heel R.C. et al. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as antiemetic // Drugs. — 1982. — Vol. 7. — P. 56–75.
5. Debinski H.S., Kamm M.A. New treatments for neuromuscular disorders of the gastrointestinal tract // Gastrointest. J. Club. — 1994. — Vol. 16. — P. 93–96.
6. Heaton K.W. Irritable bowel syndrome // Recent Advances in Gastroenterology / Ed. R. Pounder. — Edinburgh, 1992. — P. 49–62.
7. Hill M. Normal and pathological microbial flora of the upper gastrointestinal tract // Scand. J. Gastroenterol. — 1985. — Vol. 20 (suppl. 3). — P. 1–6.
8. Lara T.M., Jacobs D.O. Effect of critical illness and nutritional support on mucosal mass and function // Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 17. — P. 99–105.
9. Seidell J.C., Flegal K.M. Assessing obesity: classification and epidemiology // Br. Med. Bull. — 1997. — P. 238–252.
10. Smouth A., Akkermans L. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. — Petersfield, 1992. — P. 310–313.