

УДК 616.345-008.6-06:616-34-009.24

# Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника

В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина

*(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова)*

## Options of trimebutine application in treatment of irritable bowel syndrome

V.T. Ivashkin, O.M. Drapkina

**Цель обзора.** Описать основные механизмы возникновения боли в животе и способы ее купирования.

**Последние данные литературы.** Хроническая абдоминальная боль (ХАБ) – одна из наиболее частых причин обращения к врачу общей практики. Третьей по частоте причиной ее возникновения является синдром раздраженного кишечника (СРК), который принято относить к функциональным расстройствам (ФР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди патогенетических механизмов ФР, в том числе СРК, выделяют стресс, хронические психические перегрузки, способствующие дисбалансу нейромедиаторов (энкефалинов, серотонина, холецистокинина и др.). Повышение порога чувствительности висцеральных рецепторов кишечной стенки определяет восприятие боли и двигательную функцию кишки. Тримебутин взаимодействует с m-, δ- и k-рецепторами энкефалинов, способствует нормализации моторики кишечника, купированию ощущения вздутия живота и переполнения желудка, повышает болевой порог в толстой кишке, оказывая благотворное влияние как при гипокINETических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности.

**Заключение.** Лечение пациента с болью в животе должно быть комплексным и строго индивидуальным. Тримебутин является перспективным препаратом патогенетической терапии СРК и других функциональных расстройств ЖКТ, связанных с гипералгезией.

**Ключевые слова:** боль в животе, энкефалины, синдром раздраженного кишечника, тримебутин.

**The aim of review.** To describe basic mechanisms of development of abdominal pain and methods of its relief.

**Recent literature data.** Chronic abdominal pain (CAP) is one of the most frequent causes of visits to general practitioner. Within the most frequent causes, irritable bowel syndrome (IBS), which is related to functional disorders (FD) of gastro-intestinal tract (GIT), occupies the third place. Stress, chronic psychological overload promoting misbalance of neurotransmitters (enkephalines, serotonin, cholecystokinin, etc.) are defined as pathogenic mechanisms of FD, including IBS. Intestinal wall receptors sensitivity threshold determines perception of pain and motor function of intestine. Trimebutine interreacts with m-, δ- and k-enkephaline receptors, promotes normalization of intestinal motility, relief of flatulence and stomach distention, increases pain threshold in large intestine. It also has beneficial effect both at hypokinetic, and at hyperkinetic forms of motor disorders.

**Conclusion.** Treatment of the patient with abdominal pain should be complex and strictly individual. Trimebutine is a promising agent of pathogenic therapy of IBS and other functional GIT disorders related to hyperalgesia.

**Key words:** abdominal pain, enkephalines, irritable bowel syndrome, trimebutine.

**Б**оль в животе — одна из самых распространенных жалоб при обращении к врачу общей практики. Часто она является признаком острого, угрожающего жизни заболевания, требующего быстрой диагностики и экстренного вмешательства.

По продолжительности выделяют острую, подострую, хроническую и рецидивирующую абдоминальную боль. В зависимости от ведущего этиологического фактора ее подразделяют на несколько видов: спастическая, дистензионная, перитонеальная, сосудистая.

*Спастические* боли — острые, приступообразные, интенсивные, четко локализованные — купируются после приема спазмолитиков. В большинстве случаев они обусловлены спазмом кишечной стенки или чрезмерной перистальтикой. Данный тип боли встречается при *синдроме раздраженного кишечника* (СРК), инфекционной диарее, стрессе, обострении хронических воспалительных заболеваний [2].

*Дистензионная* боль вызвана растяжением стенок полых органов и натяжением их связочного аппарата. Данный тип боли имеет преимущественно тупой, тянущий, малоинтенсивный, разлитой характер без четкой локализации.

*Перитонеальные* боли возникают в результате перехода воспаления на париетальную брюшину. Они отличаются высокой интенсивностью, носят постоянный, непрерывно усиливающийся характер.

Для боли *сосудистой* этиологии типичны внезапное, острое начало и высокая интенсивность. Причиной данного болевого синдрома является ишемия органов и тканей в результате нарушения кровообращения (окклюзия, тромбоз, эмболия) [2, 3].

**Острая боль в животе.** Острая абдоминальная боль — тревожный симптом, требующий от врача четкого и быстрого диагноза. Наиболее частые ее причины: острый аппендицит (31% случаев), кишечная, почечная или желчная колика (29%) и мезаденит (16%).

При жалобах на острую боль в первую очередь следует исключить патологию, при которой необходимо экстренное медицинское вмешательство: разрыв аневризмы брюшной аорты, острое нарушение мезентериального кровообращения, острый инфаркт миокарда, прободная язва желудка или двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость и внематочная беременность.

Симптомами, заставляющими заподозрить острое заболевание органов брюшной полости, являются: головокружение, гипотензия, тахикардия, усиление боли в животе, нарастающее вздутие живота, повторная рвота без видимой причины, обмороки во время дефекации. Данный симптомокомплекс указывает на большую вероятность внутрибрюшного кровотечения [2].

**Хроническая боль.** К наиболее распространенным причинам хронической боли в животе относятся повреждения мышц живота и поясницы (16%), СРК (12%), гинекологические заболевания (8%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (8%). Важно отметить, что в 50% случаев причина хронической боли остается невыясненной.

По происхождению абдоминальную боль принято подразделять на висцеральную и париетальную [3].

*Висцеральная боль.* Висцеральные механорецепторы расположены в мышечном слое полых органов и в капсуле паренхиматозных органов. Таким образом, при висцеральной боли болевое ощущение формируется только при повреждении мышечного слоя или при растяжении капсулы. Висцеральную боль можно характеризовать как диффузную, не имеющую конкретной локализации. Зонами ее восприятия являются: эпигастральная область, периумбиликальная и гипогастральная области. Висцеральная боль обычно ощущается около средней линии, так как внутренние органы имеют двустороннюю чувствительную иннервацию от спинного мозга. В связи с тем что в большинстве случаев внутренние органы иннервируются из нескольких сегментов, боль не отличается четкой локализацией. Висцеральные боли часто сочетаются с такими вегетативными эффектами, как рвота, тахи- и брадикардия, гипотензия.

Боль в эпигастральной области обычно наблюдается при заболеваниях верхних отделов ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, печень, органы билиарной системы) и органов кровообращения (сердце, аорта). Боль в периумбиликальной области более характерна для заболеваний тонкой и слепой кишки, в гипогастральной области — для заболеваний нижних отделов ЖКТ и органов малого таза.

*Париетальная боль* является следствием раздражения париетальной брюшины, мышц брюшной стенки, кожи живота. Она носит острый, колющий характер, локализуется строго в одном из 4 квадрантов живота и сопровождается напряжением мышц брюшной стенки («симптом мышечной защиты»). В случае ее локализации в правом верхнем квадранте живота дифференциальный диагноз проводят прежде всего между гепатитом, холециститом и панкреатитом. Локализация в левом верхнем квадранте свидетельствует о возможном панкреатите и перисплените. Боль в правом нижнем квадранте наиболее характерна для типичного проявления аппендицита, для дивертикулита Меккеля и мезентериального лимфаденита. Дивертикулит часто сопровождается болевым синдромом в левом нижнем квадранте живота.

Для точной характеристики боли необходимо определить ее локализацию, иррадиацию и место максимальной интенсивности. Следует помнить о том, что переход локализованной боли в разлитую нередко свидетельствует о разрыве органа и развитии вторичного перитонита [3, 6].

Алгоритм лабораторно-инструментального исследования при абдоминальной боли включает: клинический анализ крови (содержание эритроцитов, лейкоцитов), биохимический анализ крови (электролиты, креатинин, кальций, амилаза, печеночные пробы), определение содержания газов в крови, общий анализ мочи, тест на беременность, а также ЭКГ, рентгенографию грудной и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

**Хроническая абдоминальная боль (ХАБ)** в гастроэнтерологии является одной из основных диагностических и лечебных проблем. В большинстве случаев ХАБ служит основным симптомом заболевания ЖКТ. Причины и механизмы ее возникновения чрезвычайно многообразны (рис. 1). Вместе с тем основные характеристики боли разной этиологии неспецифичны, что может приводить к ошибкам в диагностике и как следствие — к неправильному лечению.

Природа абдоминальной боли может быть органической или функциональной. Наибольшую сложность представляет трактовка ХАБ, вызванной не органическими, а **функциональными расстройствами (ФР) ЖКТ**.

**Функциональными расстройствами** называют симптомокомплексы со стороны различных органов пищеварительной системы, возникновение которых нельзя объяснить органическими причинами [8]. Этой патологией страдает предположительно 20–30% населения земного шара. Наиболее частой причиной ФР является СРК: его распространенность среди взрослого контингента составляет 10–20%, при этом за медицинской помощью обращается не более 30% больных. Прирост заболеваемости СРК в среднем равен 1% в год, пик ее приходится на молодой трудоспособный возраст (30–40 лет).

К основным причинам СРК относятся: стрессовые ситуации, личностные особенности, генетическая предрасположенность и перенесенная кишечная инфекция.

**Стрессовые ситуации** могут провоцировать начало заболевания в случаях воздействия как внезапных, так и длительных психотравмирующих факторов.

Возникновению СРК могут способствовать также некоторые **личностные особенности**, в частности неспособность отличать физическую боль и эмоциональные переживания, трудности в словесной формулировке своих ощущений, высокий уровень тревоги, тенденция к переносу эмоционального стресса в соматические симптомы

(соматизация). По данным литературы, 40–60% больных, поступающих в гастроэнтерологические стационары по поводу ФР ЖКТ, страдают депрессивными или тревожными расстройствами.

Исследования, посвященные изучению **генетической предрасположенности** к функциональным расстройствам, в основном подтверждают роль генетических факторов в развитии заболевания, несколько не умаляя при этом роль факторов окружающей среды.

**Перенесенная кишечная инфекция.** В 6–17% случаев СРК развивается вследствие инфекционных заболеваний кишечника: по сведениям литературы, 7–33% больных, перенесших острую кишечную инфекцию, страдают в дальнейшем СРК. В 65% случаев постинфекционная форма СРК развивается после перенесенной шигеллезной инфекции, в 8,7% — после инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni*.

В настоящее время СРК считается биопсихосоциальным заболеванием. В его развитии принимает участие ряд факторов: психологические (личностные особенности), социальные (перенесенный стресс) и биологические (изменение содержания нейротрансмиттеров в синапсах проводящих путей следования болевого импульса, изменение баланса цитокинов), совокупное влияние которых приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, нарушению моторики кишки и замедлению транзита газов и содержимого по кишке, что проявляется такими симптомами заболевания, как боль в животе, метеоризм и нарушения стула.

У больных с СРК выявлено изменение содержания нейротрансмиттеров в синапсах проводящих путей следования болевого импульса. К наиболее уязвимым локусам на пути следования сигнала от кишечника к головному мозгу и обратно относятся задний рог спинного мозга. Импульсы от кишки приходят к спинномозговому ганглию, откуда



Рис. 1. Механизмы регуляции боли в животе

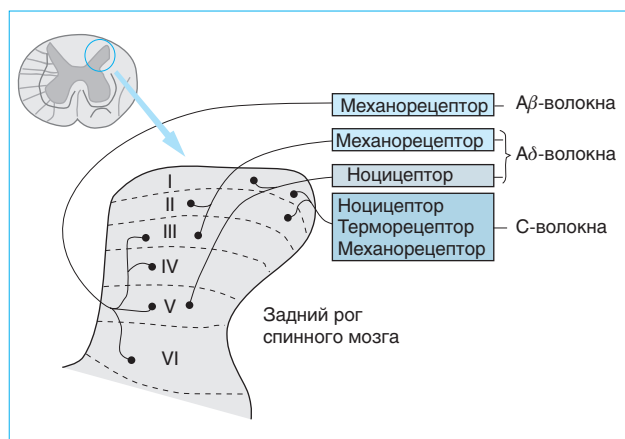


Рис. 2. Локализация окончаний чувствительных волокон в столбах заднего рога спинного мозга

центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга (рис. 2). Основными нейротрансмиттерами в проводящих путях, по которым идет болевой импульс, служат такие аминокислоты, как глутамат, аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат и предположительно оксид азота. Нарушение синтеза, распада нейротрансмиттеров, а также конфигурации рецепторов может приводить к искажению болевого импульса, следующего от кишечника к головному мозгу. Наряду с этим в передаче импульсов на уровне заднего рога большое значение имеет частота поступающих с периферии импульсов. При частоте сигналов более 3 в секунду постсинаптический разряд становится более продолжительным, а болевые ощущения — более интенсивными.

Важное место в передаче ноцицептивной информации занимают пути, расположенные в боковых столбах спинного мозга. Эта афферентная система, в свою очередь, условно разделяется на два основных тракта: спиноталамический и спиноретикулоталамический. Спиноталамический путь обеспечивает передачу сенсорной информации через таламус в зоны сенсорной коры (прецентральная извилина) и реализует сенсорно-дискриминативные аспекты боли, т. е. информацию о ее локализации, идентификации и интенсивности. Более древний спиноретикулоталамический тракт заканчивается в ретикулярной формации ствола, околотоводопроводном веществе, ядрах шва, гипоталамусе, лимбической системе, лобных долях, таламусе и играет основополагающую роль в формировании аффективных, мотивационных и поведенческих характеристик боли.

Интересные и неоднозначные данные получены при проведении позитронно-эмиссионной томографии головного мозга больных с СРК и людей, не страдающих какими-либо заболеваниями кишечника (контрольная группа). При проведении позитронно-эмиссионной томографии островковой области (участка коры, где формируются аффективные, мотивационные и поведен-

ческие характеристики боли) не было выявлено различий в интенсивности кровотока при раздувании ректосигмоидного отдела кишки у лиц контрольной группы и больных, страдающих СРК. У пациентов с СРК отмечены усиление кровотока в дорзальной области передней поясной извилины (ассоциированной с эмоциональным компонентом боли) и снижение кровотока в вентральной ее части (ответственной за модуляцию локализации и интенсивности боли). Кроме того, при СРК наблюдается снижение выработки эндогенных опиатов, что приводит к угнетению функции эндогенной опиатной антиноцицептивной системы.

В последние годы накапливается все больше данных о некоторых особенностях формирования симптомов у больных с постинфекционным вариантом СРК: у них выявляется повышенное количество энтерохромаффинных клеток в стенке кишки на протяжении длительного времени, в некоторых случаях в течение года после перенесенной инфекции. Возможно, увеличение количества энтерохромаффинных клеток вызвано наличием нерезко выраженной воспалительной реакции в кишечнике, которое, в свою очередь, связано с генетически обусловленным нарушением баланса цитокинов (в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения выработки противовоспалительных цитокинов) у данной группы больных.

У пациентов, страдающих СРК, нарушается также транспорт газа по кишечнику. Установлено, что у здоровых лиц отмечается быстрая эвакуация газов, поступивших в кишку, при этом скорость выведения возрастает с увеличением скорости поступления; при СРК газ в кишечнике задерживается, приводя к растяжению кишки, что в сочетании с висцеральной гиперчувствительностью приводит к возникновению такого симптома, как метеоризм. В патологических взаимодействиях немаловажную роль играет нарушение баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинин, мотилин, серотонин, нейротензин, эндогенные опиаты — энкефалины и эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид), контролирующих основные функции кишечника.

Новым перспективным направлением в коррекции моторных расстройств толстой кишки, особенно при СРК с явлениями запора, является использование синтетических энкефалинергических агонистов опиоидных рецепторов. **Тримебутин** (Тримедат®) является универсальным регулятором моторики ЖКТ. Механизм его действия заключается в стимуляции энкефалиновых рецепторов ( $m$ -,  $d$ - и  $k$ -) на протяжении всего ЖКТ. При этом препарат не оказывает влияния на другие рецепторы. Он нормализует моторику кишечника, снижает висцеральную гиперчувствительность, способствует купированию ощущения

вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гипокINETических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ.

Тримебутин назначают в дозе 0,1–0,2 г 3 раза в сутки, перед едой (курс 3–4 нед). У больных с СРК с преобладанием кишечной гипотонии максимальная эффективность наблюдается при приеме 300 мг/сут, через 7 дней дозу увеличивают до 600 мг/сут.

Показаниями к применению служат различные нарушения моторной функции желудка – рефлюкс-эзофагит, парез желудка и кишечника (в том числе в послеоперационный период), СРК, а также боль, связанная с функциональными расстройствами ЖКТ и желчевыводящих путей.

#### Список литературы

1. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека (Гастроэнтерология). – 2005. – № 14. – С. 109.
2. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Нервные механизмы болевой чувствительности // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 16–20.
3. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., Драпкина О.М. Абдоминальный болевой синдром // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 8–13.
4. Избранные лекции по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М., 2001. – С. 54–82.
5. Комаров Ф.И., Шептулин А.А. Боли в животе // Клини. мед. – 2000. – Т. 78, № 1. – С. 46–50.
6. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагеальные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 68–73.
7. Daniel E.E., Collins S.M. The preclinical pharmacology of trimebutine and its actions on gastrointestinal motility in man // Can. J. Gastroenterol. – 1991. – N 5. – P. 185–93.
8. Drossman D.A. Chronic functional abdominal pain // Sleisenger & Fordtrans's gastrointestinal and liver disease. – Philadelphia–London–Toronto–Montreal–Sydney–Tokyo, 2003. – Vol. 1. – P. 90–97.

Препарат используется для лечения послеоперационного паралитического илеуса и при подготовке к проведению рентгенологического и эндоскопического исследований.

#### Заключение

Пациенты, страдающие хронической абдоминальной болью, связанной с функциональными расстройствами деятельности ЖКТ, нуждаются в особом внимании. Терапия подобных состояний должна быть комплексной и строго индивидуальной. Тримебутин – перспективный препарат патогенетической терапии СРК и других функциональных расстройств, связанных с гипералгезией.