

# НОВОВОСТИ

## МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ



№ 7(278) • апрель 2009

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ РИАБАЛ И ДРОТАВЕРИН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ПАНКРЕАТИТЕ

Ю.М. СТЕПАНОВ, Л.М. ШЕНДРИК, И.А. ВАСИЛЬЕВА  
Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Институт гастроэнтерологии АМН Украины

Болевой абдоминальный синдром (БАС) — один из основных синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который при длительном течении приобретает характер хронического и является одним из главных факторов, способных снижать качество жизни пациентов [1, 8, 9]. Хронический БАС разделяют на ноцицептивный, связанный с поражением тканей вследствие воспаления, травм и различных деструктивных процессов, и нейропатичный. Если при органических поражениях ЖКТ причинами боли являются воспаление и непосредственная деструкция тканей, то при функциональных заболеваниях органов пищеварения к основным причинам БАС относятся нарушения двигательной функции ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность. К нарушениям двигательной функции относят спастические сокращения гладкой мускулатуры, атонию и стаз кишечного содержимого с повышением внутриполостного давления и растяжением стенки полостного органа. Моторика мышц регулируется периферическими и центральными механизмами. Через парасимпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС) реализуется непосредственно сокращение мышечного волокна. Таким образом, блокада парасимпатических влияний дает возможность предупредить мышечный спазм, гипермоторику кишечника, гиперсекрецию желудка и поджелудочной железы, что обуслов-

ливает исчезновение симптомов при заболеваниях ЖКТ, влияет на течение болезни, ее прогноз и перспективы выздоровления [5, 6, 8, 9]. Этим условиям соответствует препарат Риабал, который является холиноблокатором.

Холиноблокаторы — одна из базовых групп лекарственных препаратов, которые давно используются в медицине. В последнее время благодаря фармакологическим разработкам препараты этой группы претерпели значительные изменения в своей фармакодинамике и фармакокинетике. Высокая селективность — главное требование современной фармакологии к препаратам данной группы. Этот механизм достигается непосредственным действием препарата выборочно на нервно-мышечный синапс периферической нервной системы или, при необходимости, на центральный синапс ЦНС [6, 7, 10].

Помимо этого, важным требованием является сведение к минимуму побочных эффектов и, соответственно, противопоказаний. В соответствии с этими требованиями разработаны и широко внедряются в современную клиническую практику препараты селективных М-холиноблокаторов (М-ХБ). В настоящее время определено пять видов мускариновых рецепторов, концентрация которых в различных органах и системах существенно варьирует. В желудочно-кишечном тракте находятся все пять видов М-холинорецепторов, а в нервно-мышечных синапсах выявлена

преимущественно концентрация М<sub>3</sub>- и М<sub>4</sub>-холинорецепторов, которые тормозят передачу импульса на сокращение мышечного комплекса [6, 7, 12]. Одним из современных селективных для ЖКТ М<sub>3</sub>-холиноблокаторов является прифиниум бромид — препарат Риабал, применение которого может обеспечить купирование БАС, а также влиять на течение болезни, ее прогноз, перспективы выздоровления и качество жизни пациентов [6, 11, 12].

Учитывая механизм действия Риабала, его применяют у больных с гастроэнтерологической патологией при болевом синдроме, явлениях мышечных спазмов и гиперсекреции [8–10].

В связи с этим показаниями для назначения Риабала являются:

- функциональная диспепсия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- острый и хронический гастрит;
- дискинезия желчевыводящих путей, особенно со спазмом сфинктера Одди;
- хронический панкреатит;
- острый и хронический энтерит;
- острый и хронический колит.

В связи с высокой селективностью Риабала побочные действия у него значительно менее выражены, чем у неселективных нейротропных спазмолитиков. При снижении дозы препарата или его отмене побочные явления исчезают [10, 11, 21].

Нейротропный селективный спазмолитик Риабал имеет ряд особенностей, которые выгодно отличают его от других препаратов. Риабал выборочно блокирует М-холинорецепторы органов брюшной полости и малого таза, корригирует повышенную моторную активность ЖКТ,

поскольку способствует нормализации перистальтики и опорожнению желудка, снижает тонус гладкой мускулатуры и практически не влияет на рецепторы других органов, умеренно угнетает секрецию соляной кислоты. Риабал имеет высокий профиль безопасности и может применяться у новорожденных и беременных. Риабал имеет несколько форм — парентеральную (раствор для инъекций), таблетированную и сироп [3].

Хронический панкреатит (ХП) — одна из самых актуальных проблем в гастроэнтерологии. В структуре заболеваемости он составляет более 10 %. За последние 40 лет заболеваемость ХП выросла в 2 раза. Значительное увеличение заболеваемости ХП связано с трудностью его диагностики и недостаточной эффективностью лечебных мероприятий [4].

Клинические проявления ХП многообразны и определяются его патофизиологическими механизмами,

свидетельствует о выраженном спазмолитическом эффекте Риабала. Поэтому в настоящее время сохраняет свою актуальность поиск эффективных спазмолитических средств для купирования болевого синдрома у больных ХРП [6–8].

Целью исследования является сравнительная оценка клинической эффективности селективного спазмолитика Риабал (прифиниум бромид) 30 мг («Хикма») и неселективного спазмолитика дротаверин (дротаверина гидрохлорид) 40 мг («Артериум») в комплексном лечении болевого абдоминального синдрома при хроническом рецидивирующем панкреатите.

## Материал и методы

Проведены комплексное обследование и клиническое наблюдение 60 больных ХРП с БАС (36 мужчин, 24 женщины), средний возраст которых составил  $49 \pm 1,2$  года, в пределах от 32 до 66 лет.

мике вышеперечисленные лабораторные и инструментальные методы диагностики согласно протоколам, утвержденным МЗ Украины (№ 271 от 13.06.2005).

Базисная терапия, согласно прогнозу, включала диету (стол № 5), ферментные препараты, прокинетики, ингибиторы протонной помпы и антибиотики. При выявлении *H. pylori* пациентам проводилась эрадикационная терапия согласно третьему Маастрихтскому консенсусу. При наличии психовегетативных нарушений назначались психотропные препараты.

Помимо базисной терапии, с целью купирования болевого синдрома I группе пациентов был дополнительно назначен Риабал 30 мг в три приема (90 мг/сут), а II группе — дротаверин 40 мг в три приема (120 мг/сут).

Эффективность лечения оценивалась на основании динамики клинических и лабораторно-инструментальных данных.

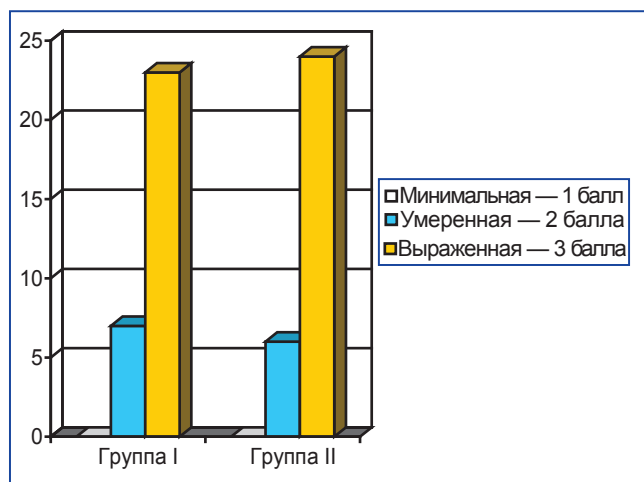


Рисунок 1. Интенсивность БАС у больных хроническим панкреатитом по балльной системе до начала лечения

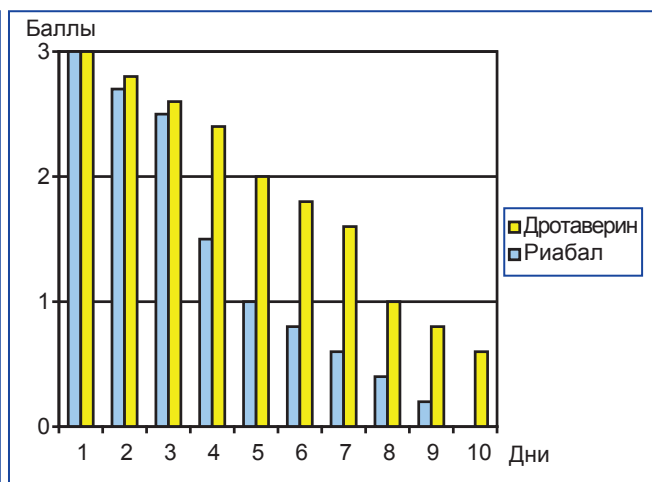


Рисунок 2. Интенсивность и продолжительность БАС у больных хроническим панкреатитом в зависимости от используемого спазмолитика

фазой и степенью функциональных расстройств. Характерными и основными клиническими проявлениями ХП являются болевой абдоминальный синдром (в 85,3 % случаев) и диспептический синдром (в 56,8 % случаев) [4, 5].

Развитие БАС в клинической картине хронического рецидивирующего панкреатита (ХРП) в большинстве случаев связано с нарушением оттока панкреатического сока и увеличением объема секреции поджелудочной железы (ПЖ) на фоне спазма сфинктера Одди. Указанные изменения вызывают отек ПЖ, повышение тканевого и внутрипротокового давления и являются патофизиологической основой развития болевого синдрома [5, 6].

В нашей предыдущей работе [3] освещено, что, по данным дуоденального зондирования, у больных со спазмом сфинктера Одди наблюдалось уменьшение времени закрытого сфинктера Одди, нормализовалось напряжение желчевыделения (по печеночной порции), что

Давность заболевания — от 5 до 20 лет.

Диагноз подтверждался на основании анализа жалоб больных, анамнеза жизни и болезни, данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований.

Для верификации диагноза хронического панкреатита пациентам проводили комплексное обследование: УЗИ поджелудочной железы в динамике выполнялось на аппарате Sono Scope 30 (Kranzbuheer, Германия); фиброгастроуденоскопия с уреазным тестом, согласно показаниям, выполнялась с помощью аппарата Fuginon FD7 — XT2 (Япония); компьютерная томография и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — по показаниям;  $\alpha$ -амилаза крови, мочи; билирубин, щелочная фосфатаза; уровень сахара в крови; эластаза-1 в кале; копроскопия — по показаниям.

С целью объективизации исследования пациентам были назначены в дина-

мике вышеперечисленные лабораторные и инструментальные методы диагностики согласно протоколам, утвержденным МЗ Украины (№ 271 от 13.06.2005).

Базисная терапия, согласно прогнозу, включала диету (стол № 5), ферментные препараты, прокинетики, ингибиторы протонной помпы и антибиотики. При выявлении *H. pylori* пациентам проводилась эрадикационная терапия согласно третьему Маастрихтскому консенсусу. При наличии психовегетативных нарушений назначались психотропные препараты.

## Результаты и их обсуждение

До лечения все пациенты с ХРП были разделены на две группы в зависимости от характера лечения, рандомизированы по полу и возрасту. Больные I группы (30 человек) получали Риабал 90 мг в сутки и базисную терапию. Больные II группы (30 человек) получали дротаверин 120 мг в сутки наряду с традиционным лечением.

Все пациенты жаловались на болевой и диспептический синдромы. Боль

носила интенсивный характер, усиливалась через 25–35 минут после еды, особенно после приема жирной, жареной, острой, кислой и копченой пищи. Боль локализовалась в подложечной области, левом и правом подреберьях, иногда носила опоясывающий характер, имела разную интенсивность.

По интенсивности абдоминальная боль по шкале субъективной чувствительности оценивалась следующим образом: 1 балл — минимальная; 2 балла — умеренная; 3 балла — сильная, выраженная. Интенсивность боли до лечения составляла  $3,0 \pm 0,2$  балла (рис. 1).

Боль при ХГП часто носит сильный, нестерпимый характер, причина страдания больному и существенно ухудшая качество жизни. Поэтому важным фактором эффективности лечения является купирование болевого синдрома, предупреждение приступов боли. При наличии у больных приступов боли учитывалась частота приступов за сутки, которая составила в среднем  $2,7 \pm 0,2$  сут. Среди диспептических жалоб, связанных с патологией ПЖ, были тошнота после приема пищи — 60 больных (100 %), рвота, не приносящая облегчения, — 18 больных (30 %), отрыжка — 43 больных (72 %), понос — 27 больных (45 %), запор — 8 больных (13 %), снижение аппетита — 12 больных (20 %). Из-за болевого синдрома больные часто ограничивали себя в приеме пищи и отмечали снижение массы тела (21 больной (35 %)), что в ряде случаев можно было объяснить в первую очередь синдромом мальабсорбции (9 больных (15 %)).

При пальпации живота отмечалась болезненность в подложечной области и левом подреберье, точках Дежардена, Шафара. Были выявлены положительные симптомы Мейо — Робсона, Кача и Грея — Тернера. ПЖ не пальпировалась.

При лабораторном обследовании больных с ХРП в общем анализе крови были выявлены лейкоцитоз — до  $10,2 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$  (7 больных), нейтрофильный сдвиг влево —  $6,3 \pm 0,1$  % (2 больных), ускоренная СОЭ — до  $28 \pm 2,1$  мм/ч (14 больных). По данным биохимического исследования крови была выявлена гиперферментация (за счет повышения содержания в крови амилазы в среднем до  $98,6 \pm 4,2$  г/л) у 16 пациентов (26,6 %).

При ультразвуковом исследовании ПЖ наблюдались увеличение ее размеров, нечеткость и неравномерность контуров, неоднородность ее структуры, а также повышение интенсивности и неравномерность распределения эхосигналов (46 больных (46,6 %)). Средняя ширина вирсунгова протока составляла  $3,2 \pm 1,3$  мм, а увеличенная — от 4 до 6 мм (у 3 больных (5 %)).

Приведенные данные лабораторных и инструментальных методов исследований подтверждали наличие ХРП в стадии обострения у обследуемых пациентов.

До начала лечения все больные с ХРП были разделены на две группы.

Схема лечения:

— I группа (30 человек) — Риабал 1 табл. в 3 приема + сопутствующая терапия;

— II группа (30 человек) — дротаверин 1 табл. в 3 приема + сопутствующая терапия.

Интенсивность БАС у больных ХРП оценивалась по балльной системе до начала лечения (1 балл — минимальная, 2 балла — умеренная, 3 балла — выраженная).

Проведенное лечение улучшило состояние всех пациентов и особенно повлияло на интенсивность болевого синдрома.

Как следует из табл. 1, у 13 больных боль носила умеренный характер, а у 47 больных — выраженный.

Как видно на рис. 1, интенсивность БАС была сравнима в обеих группах,

**Таблица 1. Оценка БАС у больных ХРП по балльной системе до начала лечения**

	Группа больных	Умеренная	Выраженная	Всего
I группа	0	7	23	30
II группа	0	6	24	30
Всего	0	13	47	60

при этом преобладали больные с выраженной болью.

На фоне лечения больных ХРП в зависимости от используемого спазмолитика были зарегистрированы различия по интенсивности и продолжительности БАС в динамике.

По данным, отраженным на рис. 2, у больных ХРП, получавших Риабал в составе комплексной терапии, длительность БАС по сравнению с группой пациентов, принимавших дротаверин, была достоверно меньшей.

Так, у больных I группы, получавших Риабал, БАС регрессировал уже к 5-му дню комплексного лечения, в то время как во II группе пациентов, получавших дротаверин, он сохранялся до 8 дней.

Сроки купирования БАС зависели и от его интенсивности.

Использование Риабала в комплексном лечении ХГП обеспечивало меньшую продолжительность БАС по сравнению с группой больных, дополнительно получавших дротаверин. При этом различались и интенсивность БАС. Так, у пациентов I группы, получавших Риабал, на 5-й день интенсивность боли с выраженной сменилась на минимальную и исчезла на 6-й день в отличие от пациентов

II группы, получавших дротаверин, у которых боль на 5-й день носила лишь умеренный характер и сохранялась минимальной до 8 дней.

Среди побочных явлений в I группе пациентов, принимающих Риабал, была зафиксирована сухость во рту (8 больных (26 %)) — от незначительной до выраженной (2 больных (6 %)). Указанные изменения не были клинически значимыми и не требовали отмены препарата, а при снижении дозы до 1 табл. (30 мг) в 2 приема в сутки исчезали.

Больные I группы — 27 человек, получавших Риабал, — оценили эффективность препарата как отличную (90 %) и только 3 больных — как хорошую (10 %).

Для сравнения: согласно субъективной оценке больных II группы, принимавших дротаверин, эффективность препарата была отличной лишь у 73 % и хорошей у 27 % больных.

Отказов от лечения вследствие нежелательных явлений в обеих группах больных не зарегистрировано.

## Заключение

Применение селективного препарата Риабал у больных с ХРП более эффективно купирует интенсивную абдоминальную боль и в более короткие сроки приводит к ее исчезновению по сравнению с неселективным препаратом дротаверином.

Учитывая отсутствие золотого стандарта для лечения боли при ХРП, рекомендуется индивидуальный подход к каждому больному с учетом особенностей клинической картины заболевания.

При этом выбор препарата должен осуществляться на основе критериев высокого профиля безопасности и хорошей переносимости.

С этих позиций применение Риабала при ХРП является актуальным ввиду его соответствия вышеуказанным требованиям — высокой эффективности и хорошей переносимости препарата, что наряду с купированием болевого синдрома при ХРП способствует улучшению качества жизни пациентов.

**Список литературы находится в редакции**