

Использование препаратов висмута в лечении синдрома раздраженного кишечника

Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, С.И. Ситкин, Е.В. Сказываева, С.В. Иванов, И.В. Лапинский

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: tkachenko@mail.ru

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к функциональным заболеваниям, при которых патогенез развития симптомов не может быть объяснен органическими причинами. Согласно современным представлениям, СРК является психосоциальным расстройством с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленным или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия.

СРК считается одним из самых распространенных заболеваний внутренних органов. Среди взрослого населения 10–20% лиц имеют соответствующие симптомы СРК. По результатам большинства эпидемиологических исследований женщины страдают этим недугом приблизительно в 2 раза чаще мужчин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст – от 24 лет до 41 года. Симптомы СРК продолжают в течение долгого времени, могут накладываться на другие функциональные расстройства и порой серьезно ухудшают качество жизни. Высокая частота заболевания и поражение лиц наиболее трудоспособного возраста определяют существенную клиническую и социальную значимость этого синдрома.

В патогенезе СРК рассматриваются следующие факторы: измененная моторика ЖКТ, висцеральная гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг – кишка», вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, психосоциальные расстройства, последствия перенесенных кишечных инфекций.

Нарушение моторики различных отделов ЖКТ при СРК, по-видимому, возникает как универсальная реакция нервно-мышечного аппарата пищеварительной трубки на воздействие различных этиопатогенетических факторов. Полагают, что повышение сократительной активности мышечного слоя кишечной стенки связано с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата. Увеличение интенсивности стимулов, часто наблюдаемое у больных с СРК, а также дисмоторные нарушения и повышение висцеральной чувствительности приводят к тому, что физиологические процессы ощущаются пациентом и проявляются в виде абдоминальных болей. Особое значение в развитии СРК имеют гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез, или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже – дистонический гипо- или акинез.

Для установления диагноза СРК используются критерии диагностики Римского консенсуса III (2006 г.), которые включают: наличие рецидивирующей боли в животе или дискомфорта по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, с началом симптомов не менее 6 месяцев, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула.

Согласно Римским критериям III и с учетом Бристольской шкалы форм кала, предлагается разделять пациентов с СРК на следующие группы: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный тип СРК. У одного и того же больного различные подтипы СРК могут варьировать на протяжении болезни.

В настоящее время не существует эффективной схемы лечения СРК. Важными составляющими в лечении данной патологии являются нормализация образа жизни, режима и характера питания, психотерапия. Для лечения СРК используются различные группы препаратов: спазмолитики, слабительные, противодиарейные препараты, про- и пребиотики, антидепрессанты. Схемы лечения СРК не стандартизированы и нет единого алгоритма лечения разных форм СРК. Считается, что это обусловлено проблемой поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата и связано с недостаточной изученностью, сложностью патофизиологии СРК и многообразием клинических проявлений.

Но, тем не менее, некоторые препараты, среди которых большое значение имеют препараты висмута, являются перспективными в отношении использования в комплексной терапии СРК.

Еще в средние века соли висмута начали использовать для лечения ран, кожных заболеваний, в косметологии. С XVIII века препараты висмута применяются для лечения гастроуденальных заболеваний и инфекций, вызванных спирохетами. В основе эффекта препаратов висмута лежит их способность образовывать на поверхности слизистой оболочки защитные пленки, особенно с поврежденными денатурированными белками. Кроме того, препараты висмута обладают противовоспалительной, антибактериальной активностью и некоторым сосудосуживающим действием. Исторически соли висмута использовались как сильное вяжущее средство и активно применялись для лечения различного рода диарей. На вооружении у медиков имелось большое разнообразие солей висмута: субнитрат, субкарбонат, субгалат, тарtrat и субсалицилат, однако активность их была неодинаковой. Проведенные исследования с разными препаратами висмута продемонстрировали, что эти соли по-разному действуют и накапливаются в организме. Так, если для коллоидного субцитрата висмута необходимо всего 8 мг/л для достижения минимальной подавляющей концентрации, то неколлоидного субцитрата висмута потребуется в 2 раза больше, а при использовании субнитрата висмута для тех же целей его необходимо будет взять в 16-кратном количестве.

Среди средств, обладающих антибактериальным эффектом, трикалия дицитрат висмута стал одним из первых препаратов, которые начали успешно использовать для лечения инфекции *Helicobacter pylori*. Другие известные висмутосодержащие препараты могут использоваться в схемах лечения болезней, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, однако эффективность их крайне низка. При увеличении же дозировки этих препаратов с целью повышения эффективности проводимой

терапии возможно развитие осложнений, присущих висмутосодержащим препаратам.

Эффективность использования трикалия дицитрата висмута в эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, наличие у него антибактериального действия, обволакивающих и вяжущих свойств, послужило поводом к использованию данного препарата у пациентов с патологией кишечника. Эффективность трикалия дицитрата висмута у больных с воспалительными заболеваниями кишечника и СРК была продемонстрирована в ряде клинических исследований.

В связи с вышеизложенным в проводимой научно-исследовательской работе изучалась клиническая эффективность препарата «Новобисмол» (действующее вещество – висмута трикалия дицитрат), который назначали пациентам с СРК по смешанному типу. Оценивалось влияние исследуемого препарата на динамику клинических симптомов, лабораторные показатели, моторику ЖКТ, психоэмоциональные показатели и качество жизни. Препаратом сравнения был выбран комбинированный препарат на основе альверина цитрата, клиническая эффективность и безопасность которого была доказана в ряде клинических испытаний лекарственных средств у репрезентативного количества пациентов с СРК.

Цель исследования

Целью данного исследования явилось определение эффективности использования висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол»), назначаемого для лечения пациентов с СРК по смешанному типу.

Материалы и методы исследования

Исследование эффективности висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол») проводилось в гастроэнтерологической клинике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

В исследование были включены 20 пациентов, у которых был установлен диагноз СРК по смешанному типу при отсутствии тяжелой сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов составил ($36,4 \pm 4,9$) года. Распределение пациентов по полу: мужчин – 9, женщин – 21.

Пациенты получали лечение висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол»), который назначали по 1 та-

блетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетку на ночь в течение трех недель.

У пациентов, находящихся под наблюдением, наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией были: гастродуоденит – у 6 (20%), гипертоническая болезнь – у 5 (16%).

Всем включенным в исследование пациентам были проведены следующие обследования:

- оценка выраженности гастроинтестинальных жалоб, связанных с течением СРК, с использованием опросника (уделялось большое внимание характеру гастроэнтерологических жалоб, частоте и качеству стула);

- копрограмма: по общепринятой методике проводилось исследование кала пациентов, полученного утром в день исследования. Оценивали выраженность амилореи, креатореи, стеатореи в баллах по трехбалльной шкале;

- оценка качества жизни пациента с помощью опросника SF-36. Количественная оценка проводилась по следующим показателям: Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP), интенсивность боли (Bodily pain – BP), общее состояние здоровья (General Health – GH), жизненная активность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), психическое здоровье (Mental Health – MH).

Для статистической обработки полученных данных была использована программа SPSS 17.0 (SPSSInc., США). Вследствие выраженных отличий распределения анализируемых вариационных рядов от нормального распределения для анализа данных были использованы непараметрические статистические критерии. Для оценки эффекта курсового приема исследуемого препарата был использован парный критерий Вилкоксона, с помощью которого проводилось сравнение исходных и конечных величин оцениваемых признаков (дизайн исследования не предполагал необходимости использования контрольной группы при данном статистическом анализе, так как присутствовал только один системно действующий фактор – прием исследуемого препарата – при отсутствии других факторов, которые могли бы оказать сколько-нибудь значимое влияние на изучаемые в динамике показатели).

Таблица 1. Частота встречаемости клинических проявлений СРК до и после курса приема препарата «Новобисмол»

Жалобы	Частота встречаемости, кол-во пациентов (%)	
	Начало лечения	Окончание лечения
Гастроинтестинальные жалобы		
Вздутие живота	13 (65%)	2 (10%)
Урчание в животе	8 (40%)	4 (20%)
Схваткообразные боли в животе	12 (60%)	4 (20%)
Боли по ходу толстой кишки	14 (70%)	6 (30%)
Натуживание при дефекации	14 (70%)	9 (45%)
Отрыжка воздухом	8 (40%)	3 (15%)
Чувство тяжести в эпигастрии	10 (50%)	4 (20%)
Общие жалобы		
Общая слабость	6 (30%)	0 (0%)
Недомогание	9 (45%)	2 (10%)
Сонливость	6 (30%)	4 (20%)
Повышенная раздражительность	7 (35%)	4 (20%)
Частые изменения настроения	6 (30%)	6 (30%)

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни пациентов с СРК по смешанному типу после курса приема висмута трикалия дицитрата

Шкала качества жизни	Значение показателя		Значимость различий, p
	Начало лечения	Окончание лечения	
GH (общее состояние здоровья)	63	75	p < 0,05
PF (физическое функционирование)	78	86	p > 0,05
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	65	83	p > 0,05
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием)	74	87	p > 0,05
SF (социальное функционирование)	56	60	p > 0,05
BP (интенсивность боли)	78	85	p > 0,05
VT (жизненная активность)	60	72	p < 0,05
MH (психическое здоровье)	63	75	p < 0,05

Оценка эффективности проводимого лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») проводилась по следующим показателям: исчезновению субъективных клинических симптомов, динамике показателей качества жизни.

Результаты исследования и обсуждение

У включенных в исследование пациентов с СРК по смешанному типу наиболее распространенными жалобами были боли по ходу толстой кишки (у 14 пациентов), необходимость в сильном натуживании при дефекации (у 14 пациентов), вздутие живота (у 13 пациентов) и схваткообразные боли в животе (у 12 пациентов). Частота встречаемости клинических проявлений СРК до и после курса приема висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол») представлена в табл. 1.

Для оценки выраженности болевого синдрома пациенты оценивали степень абдоминального дискомфорта по ВАШ от 1 до 10 баллов, где наибольшее количество баллов соответствовало наибольшему абдоминальному дискомфорту. До начала терапии среднее значение данного показателя составило (5,5 ± 1,7) балла, после окончания курса лечения – (3,8 ± 1,0) балла, снижение степени абдоминального дискомфорта было статистически значимым (p < 0,05).

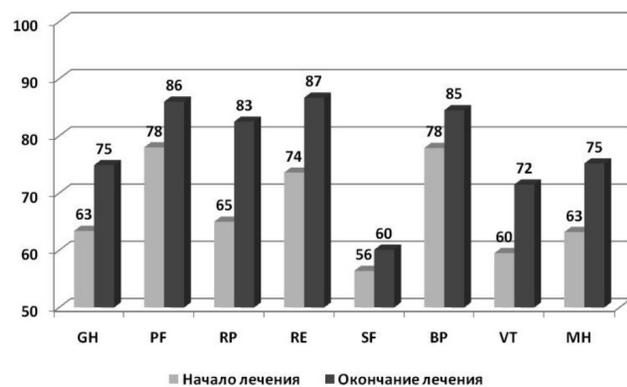


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни у пациентов с СРК по смешанному типу. По оси абсцисс – шкалы качества жизни, по оси ординат – количество баллов.

Таким образом, после курса лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») наблюдалась значительная редукция клинических проявлений СРК: уменьшилась выраженность болевого синдрома и снизилась частота встречаемости как гастроинтестинальных, так и общих жалоб.

При копрологическом исследовании кала у отдельных пациентов была выявлена либо креаторея, либо стеаторея. После курса лечения отмечено снижение частоты нарушений переваривания.

До начала терапии у подавляющего большинства пациентов с СРК по смешанному типу показатели шкал качества жизни находились на среднем уровне.

Показатели качества жизни включенных в исследование пациентов до и после курса лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») представлены в табл. 2 и на рис. 1.

После курса лечения висмута трикалия дицитратом (препаратом «Новобисмол») наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни, при этом статистически значимые различия (p < 0,05) были обнаружены в динамике показателей шкал общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об эффективности висмута трикалия дицитрата (препарата «Новобисмол»), назначаемого в течение трех последовательных недель внутрь по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетке на ночь при лечении больных с СРК по смешанному типу.

Применение исследуемого препарата привело к положительному клиническому эффекту у всех наблюдаемых пациентов: уменьшилась выраженность болевого синдрома, снизилась частота встречаемости как гастроинтестинальных, так и общих жалоб. На фоне лечения висмута трикалия дицитратом наблюдалась положительная динамика по всем шкалам качества жизни, при этом статистически значимые различия были обнаружены в динамике показателей шкал общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья. Следует отметить благоприятную динамику психоэмоционального статуса пациентов, которая проявлялась уменьшением степени выраженности ситуационной тревожности, личностной тревожности и уменьшением проявлений депрессивных состояний.

Выводы

- Препарат «Новобисмол» оказывает положительное влияние на клиническую картину заболевания у пациентов с СРК.
- Препарат «Новобисмол» способствует гармонизации ритмичности сокращений верхних отделов ЖКТ.
- При использовании препарата «Новобисмол» у больных с СРК улучшаются показатели качества жизни, психоэмоциональное состояние.
- Препарат «Новобисмол» имеет хорошую переносимость, безопасен, может быть рекомендован для применения у больных с СРК.
- Схема лечения, которая может быть рекомендована при СРК для достижения клинического эффекта, – курс приема препарата «Новобисмол» в течение трех недель по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды и 1 таблетка на ночь.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Agreus L., Talley N.J., Svardsudd K. et al.* Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: The value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 142–151.
2. *Brandt L.J. et al.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104 (Suppl. 1). – S1S35.
3. *Camilleri M., Spiller R.C.* Irritable bowel syndrome. Diagnosis and treatment. – London: W.B. Saunders, 2002.
4. *Chadwick V., Chen W., Shu D. et al.* Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1778–1783.
5. *Crowell M.D.* Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 141, No. 8. – P. 1285–1293.
6. *Drossman D.A.* The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1377–1390.
7. *Drossman D.A.* The physician-patient relationship // *Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders* (Ed. E. Corazziari). – Milano, 2000. – P. 133–139.
8. *Efskind P.S., Bernklev T., Vatn M.H.* A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 31. – P. 463–468.
9. *Ford A.C., Spiegel B.M.R., Talley N.J. et al.* Small intestinal bacterial over-growth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1279–1286.
10. *Ford A.C. et al.* Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – P. a2313.
11. *Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S. et al.* Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* – 2009. – Vol. 58, No. 3. – P. 367–378.
12. *Hungin A.P., Chang L., Locke G.R. et al.* Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. Vol. 21. – P. 1365–1375.
13. *IBS Management Guidelines 2009 What Your Doctor Knows About Treating IBS* By Barbara Bradley Bolen, Ph.D., About.com Guide Updated December 05, 2011.
14. *Kalantar J.S., Locke G.R., Zinsmeister A.R. et al.* Familial aggregation of irritable bowel syndrome: A prospective study // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 1703–1707.
15. *Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L.* Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1987. – Suppl. 130. – P. 77–80.
16. *Lembo A.J., Neri B., Tolley J. et al.* Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29. – P. 834–842.
17. *Liu W.Z., Xiao S.D., Shi Y. et al.* Furazolidone-containing short-term triple therapies are effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 317–322.
18. *Llorca P.M., Chereau I., Bayle F.J. et al.* Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review // *Eur. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 17, No. 3. – P. 129–138.
19. *McCallum R.W.* The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract // In: *Calcium antagonism & Gastrointestinal motility.* *Experta Medica*, 1989. – P. 28–31.
20. *McKernan D.P., Gaszner G., Quigley E.M. et al.* Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 33, No. 9. – P. 1045–1052.
21. *National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care.* Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61).
22. *Niaz S.K., Sandrasegaran K., Renny F.H. et al.* Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption // *JR Coll. Physicians Lond.* – 1997. – Vol. 31. – P. 53–56.
23. *Poynard T., Naveau S., Mory B. et al.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 355–361.
24. *Poynard T., Naveau S., Mory B. et al.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8, No. 5. – P. 499–510.
25. *Riedl A., Schmidtman M., Stengel A. et al.* Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis // *J. Psychosom. Res.* – 2008. – Vol. 64. – P. 573–582.
26. *Roghani H.S., Massarrat S., Pahlawanzadeh M.R. et al.* Effect of two different doses of metronidazole and tetracycline in bismuth triple therapy on eradication of *Helicobacter pylori* and its resistant strains // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 709–712.
27. *Segura A.M., Gutierrez O., Otero W. et al.* Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* – 1997. – Vol. 11. – P. 529–532.
28. *Spiegel B.M., Farid M., Esrailian E. et al.* Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, No. 4. – P. 848–858.
29. *Spiller R. et al.* Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1770–1798.
30. *Thabane M., Kottachchi D., Marshall J.K.* Systematic review and meta-analysis: Incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26. – P. 535–544.
31. *Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al.* Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut.* – 1999. – Vol. 45 (Suppl. 2). – P. II43–47.
32. *Unge P.* Review of *Helicobacter pylori* eradication regimens. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 215 (Suppl. 215). – P. 74–81.
33. *Wang W.H., Wong B.C., Lam S.K.* Pooled analysis of *Helicobacter pylori* eradication regimens in Asia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1007–1017.
34. *Wittmann T., Feher A., Rosztoczy A. et al.* Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // *Orv. Hetil.* – 1999. – Vol. 140, No. 9. – P. 469–473.
35. *Xiao S.D., Liu W.Z., Hu P.J. et al.* High cure rate of *Helicobacter pylori* infection using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone and clarithromycin triple therapy for 1 week // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1999. – Vol. 13. – P. 311–315.
36. *Абдулхаков Р.А., Гриневич В.Б., Иваников И.О. и др.* Схемы тройной терапии язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки на основе препарата «Де-Нол» (Результаты мультицентрового исследования) // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2000. – Том X, № 2. – С. 26–30.
37. *Смулевич А.Б., Иванов С.В.* Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты эглонила (сульпирида) // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2000. – № 3. – С. 6–8.
38. *Шентулин А.А., Полуэктова Е.А.* Синдром раздраженного кишечника / Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практических врачей (под ред. В.Т. Ивашкина). – М.: Литтерра, 2003. – С. 521–530.