

© Коллектив авторов, 2011

А.А. Звягин, А.В. Почивалов, Е.Д. Черток

СПАЗМОЛИТИКИ В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития,
г. Воронеж, РФ

В статье обсуждаются спазмолитические препараты и возможности их применения у детей. Представлены результаты открытого исследования эффективности миоспазмолитика пинаверия бромид (Дицетел) у 28 детей 4–12 лет с функциональными заболеваниями кишечника или долихосигмой. Отмечено купирование боли у 53,6% детей в первый день терапии, у 67,8% при 3-дневном лечении и у 92,9% при недельном курсе. Препарат хорошо переносился, побочных эффектов не зарегистрировано.

Ключевые слова: спазмолитики, дети, заболевания кишечника, пинаверия бромид, Дицетел.

Authors discuss different spasmolytic preparations and possibilities of their usage in children and present results of open study of pinaverium bromide (Dicetel) efficacy. The study enrolled 28 children aged 4–12 years with functional intestinal motility disorders or with dolichosigmoid. The preparation cuts off abdominal pain in first day of treatment in 53,6% of cases, after 3 days of therapy in 67,8% of cases and after 7 days of therapy in 92,9% of cases. The preparation was good tolerable, and no any side effects were registered.

Key words: spasmolytic preparations, intestinal diseases, pinaverium bromide, Dicetel.

Абдоминальная боль – самый частый симптом патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей и подростков. Жалобы на боли в животе встречаются во всех возрастных группах. В грудном и дошкольном возрасте боль проявляется общей реакцией – криком, плачем, стонами, изменением мимики, закусыванием пальцев и губ, учащением пульса, дыхания и др. С возраста 4 лет дети сами начинают жаловаться на боли в животе и показывать место их локализации. Многочисленные эпидемиологические исследования показывают, что абдоминальная боль встречается у 25–40% детей и подростков. Купирование болевого синдрома является одной из актуальных задач лечения гастроэнтерологического заболевания [1]. С высокой эффективностью для этого издавна используются спазмолитические средства, арсенал которых постоянно пополняется.

Фирмы-производители расширяют их ассортимент и представляют на фармацевтический рынок все новые и новые препараты.

Двигательная активность гладкомышечных волокон ЖКТ находится под регулирующим влиянием импульсов центральной, вегетативной, энтеральной нервных систем, а также серотониновых, холецистокининовых, опиоидэргических и других импульсов [2, 3]. Теоретически спазмолитический эффект может наблюдаться при воздействии на любой уровень регуляции тонуса и моторики органов ЖКТ, однако практически это достаточно сложная задача. Спазмолитические препараты делятся на две больших группы: нейротропные и миотропные. Нейротропные спазмолитики – это лекарства, влияющие на проведение импульса в вегетативной нервной системе, воздействуя на холино- или адренорецепторы. Антидепрессанты и анксиолитики

Контактная информация:

Звягин Александр Алексеевич – д.м.н., проф. каф. факультетской педиатрии ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗСР РФ
Адрес: 394000 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10
Тел.: (4732) 65-65-62, E-mail: zvaugaa@mail.ru
Статья поступила 10.03.11, принята к печати 25.01.12.

оказывают умеренное расслабляющее действие на гладкие мышцы и, следовательно, также относятся к нейрорелаксантам [3].

В настоящее время синтезированы вещества со спазмолитической активностью, оказывающие свое действие на уровне различных рецепторов ЖКТ (серотониновых, каппа-опитных, холинотокениновых), однако они не применяются еще в практической медицине и находятся на различных стадиях клинических исследований. Из данной группы следует отметить препарат тримебутин (тримедат), широко используемый в настоящее время в лечении больных. Он действует на энкефалиновые рецепторы, расположенные в нервных сплетениях Мейсснера и Ауэрбаха, обладает прокинетиическим эффектом – повышает тонус и сократительную активность при атонии и гипомоторике, оказывает спазмолитическое действие при наличии спазма и гипермоторики. Отрадно, что в 2010 г. для детей на фармацевтическом рынке появилась новая форма выпуска (таблетки 0,1) и стало возможным применение препарата у пациентов с 3 лет.

В практической педиатрии, когда возникает необходимость купирования боли при функциональных и органических гастроэнтерологических заболеваниях, широко применяются миотропные спазмолитики, непосредственно действующие на миоцит гладких мышц [1, 4–7]. Сокращение гладкомышечного волокна схематично можно представить последовательностью нескольких процессов. Поступающие через М-холинорецепторы импульсы вызывают открытие натриевых каналов и вход Na^+ в клетку, что ведет к деполяризации мембраны, открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и поступлению в клетку Ca^{2+} . Увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция ведет к образованию комплекса кальций-кальмодулин, фосфорилированию миозина, активации энергосзатратного процесса образования актин-миозинового комплекса. Как следствие этого каскада реакций происходит сокращение миоцитов, последующему расслаблению способствует накопление в миоцитах цАМФ и, возможно, цГМФ [3].

В настоящее время известно несколько групп миотропных спазмолитиков, отличающихся по механизму действия. Широко известными и используемыми в педиатрии являются дротаверин, папаверин – препараты, ингибирующие фосфодиэстеразу IV типа, в результате чего в миоците накапливается цАМФ, что уменьшает поступление Ca^{2+} в миоцит. Дротаверин и папаверин давно используются у детей и доказали свою эффективность. Однако системность их действия на все органы, где есть гладкие мышцы, а также развитие постспазмовой гипотонии, стали существенным недостатком этих препаратов. Они не рекомендуются для курсового лечения. Современным требованием к спазмолитикам, помимо высокой

эффективности, является селективность действия. Этому требованию удовлетворяют несколько препаратов с различным механизмом действия.

Мебеверин гидрохлорид (Дюспаталин) – миотропный спазмолитик, блокирующий натриевые каналы, что опосредованно ведет к закрытию кальциевых каналов и расслаблению мышечного волокна. Многочисленные исследования и наблюдения свидетельствуют о высокой эффективности Дюспаталина, значительно превышающей эффективность традиционных спазмолитиков. Он включен в схемы лечения заболеваний билиарных путей, поджелудочной железы, кишечника. Достоинствами препарата являются пролонгированное действие (до 10–12 ч), отсутствие гипотонического действия, хорошая переносимость. Все это делает препарат оптимальным для использования в педиатрии [5], но согласно инструкции он применяется с 18 лет.

Гиосцина бутилбромид (Бускопан) – селективный М-холиноблокатор, подавляющий высвобождение ацетилхолина в области периферических окончаний M_2 - и M_3 -холинорецепторов, которые локализируются преимущественно в ЖКТ, желчном пузыре. Он имеет хорошие фармакокинетические показатели, характеризуется избирательностью действия, минимальной выраженностью системных эффектов. Согласно инструкции к препарату имеющиеся формы выпуска (покрытые оболочкой таблетки и ректальные суппозитории) могут применяться у детей с 6 лет. Препарат появился на фармацевтическом рынке несколько лет назад и пока немногочисленный опыт его применения в педиатрии показал высокую эффективность в терапии функциональных заболеваний ЖКТ [1, 6, 7]. Полученные результаты обнадеживают в плане дальнейшего уменьшения минимального возраста детей для приема гиосцина бутилбромида (Бускопана) и возможности его использования у детей дошкольного, преддошкольного и грудного возраста.

Пинаверия Бромид (Дицетел) – миотропный спазмолитик, действие которого связано с блокадой потенциал-зависимых кальциевых каналов, а также подавлением спазма, вызванного холинотокенином и субстанцией Р. Препарат известен уже 35 лет [8, 9] и широко используется гастроэнтерологами и врачами общей практики во многих странах. Проведенные за эти годы многочисленные двойные слепые плацебо-контролируемые, двойные слепые сравнительные и открытые клинические исследования, мета-анализы показали его высокую эффективность и безопасность у взрослых пациентов при синдроме раздраженного кишечника, а также при других функциональных заболеваниях ЖКТ [8–13]. Опыт его применения у детей ограничен, для педиатрии этот препарат является относительно новым. Накопленные клинические и экспериментальные данные позволя-

ют использовать пинаверия бромид (Дицетел) в педиатрической практике, но согласно инструкции к препарату в детском возрасте из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности он не рекомендован, но и не противопоказан. Возможность и целесообразность применения Дицетела у детей для купирования абдоминальных болей определяются следующим спектром его особенностей:

- выраженное спазмолитическое действие и высокая эффективность купирования болей в животе, других симптомов дискомфорта, висцеральной гиперчувствительности: в различных исследованиях, в т.ч. отвечающих высокому уровню доказательности, сообщается о купировании симптомов у 80–95% больных;
- селективность действия только на гладкие мышцы ЖКТ, отсутствие системного действия: из кишечника всасывается менее 10% принятой внутрь дозы, быстро метаболизируется;
- отсутствие антихолинергической активности и соответствующих побочных эффектов;
- хорошая переносимость: частота побочных эффектов в контролируемых исследованиях 1–2%, что не отличается от плацебо;
- отсутствие токсичности, мутагенных и канцерогенных свойств: экспериментально было доказано, что превышение фармакологической дозы в 50–100 раз не сопровождалось развитием каких-либо проявлений.

Таким образом, спазмолитические средства являются необходимым компонентом современных схем терапии заболеваний ЖКТ, сопровождающихся болевым синдромом. Эта группа препаратов активно развивается, на фармацевтическом рынке появляются новые препараты. Однако, в педиатрической практике имеется настороженность врачей в отношении этих препаратов из-за ограниченного опыта их применения у детей [14].

Цель исследования – изучить эффективность включения пинаверия бромида (Дицетела) в терапию заболеваний ЖКТ с абдоминальной болью у детей.

В исследование были включены 28 больных в возрасте от 4 до 12 лет. Все дети находились на стационарном обследовании и лечении в Детской клинической больнице ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития. Мальчиков было 16, девочек – 12. Распределение детей по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Включение в исследование детей с 4 лет было обусловлено, во-первых, возможностью ребенка проглотить целую таблетку, покрытую оболочкой, во-вторых, возможностью применить для диагностики раздел Н Римских критериев III.

Патология у включенных в исследование пациентов была представлена следующими клиническими диагнозами, установленными на основании комплексного обследования:

Таблица 1

Распределение обследованных пациентов по полу и возрасту

Пол	4–6 лет	7–12 лет	Всего
Мальчики	9	7	16
Девочки	6	6	12
Итого	15	13	28

- синдром раздраженного кишечника с болями и метеоризмом – 10 чел;
- синдром раздраженного кишечника с запорами – 6 чел;
- функциональные заболевания кишечника неуточненные – 4 чел;
- хронический запор на фоне долихосигмы – 5 чел;
- дисфункция желчного пузыря – 3 чел.

У всех обследованных детей в общем и биохимическом анализах крови отсутствовали воспалительные изменения и анемия. Умеренные нарушения процессов пищеварения по результатам копрологического исследования кала были выявлены у 19 чел. (87,8%), у большинства из них отмечалось сочетание нескольких признаков. Наиболее часто определялось нарушение гидролиза белков (креаторея) – у 11 детей. Стеаторея диагностирована у 8 пациентов, при этом I тип – у 2, II тип – у 4, I и II – у 2 чел. У 5 больных имелось нарушение гидролиза углеводов – амилорея. Столь частое выявление признаков нарушенного пищеварения у детей с абдоминальными болями подтверждает имеющиеся в литературе сведения о взаимосвязи нарушений моторики, пищеварения и состава микрофлоры, образующих единый порочный круг патогенеза заболеваний ЖКТ. Исходя из этого, всем детям с изменениями в копрограмме, назначали креон. Ирригография была проведена 9 пациентам с выраженными запорами (до 5 дней и более), из них у 5 чел. диагностирована долихосигма. Гипертонический тип дискинезии толстой кишки имелся у 6 детей. Пациентам с запорами назначали дюфалак, дозу которого подбирали индивидуально до нормализации частоты дефекаций. При эхографии органов брюшной полости, проведенной всем больным, выявлены реактивная панкреатопатия у 7 чел., деформация желчного пузыря в виде перегиба – у 7 чел. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась 10 больным и диагностировала у всех обследованных поверхностный гастрит, дуоденит, дуоденогастральный рефлюкс – у 2 чел.

Пинаверия бромид (Дицетел) назначали детям 4–8 лет по 50 мг 2 раза в день, 9–12 лет – по 50 мг 3 раза в день в монотерапии до получения результатов обследования и установления диагноза (первые 2–3 дня), а затем в комплексной терапии, состав которой определялся особенностями клинических

Таблица 2

Частота жалоб на боли по областям живота при лечении Дицетелом

Область локализации боли	До лечения	Через 1 день	Через 3 дня	Через 5 дней	Через 7 дней
Боль в животе, в т.ч.:	28	13	9	5	2
	100	46,4	32,1	17,9	7,2
Левая подвздошная	14	6	1	–	–
Левая боковая	13	4	–	–	–
Левая подреберная	4	–	–	–	–
Околопупочная	10	3	1	1	–
Эпигастральная	7	4	1	1	–
Правая подреберная	6	1	–	–	–
Правая боковая	1	–	–	–	–
Правая подвздошная	1	–	–	–	–

данных и включал креон, дюфалак, гастал, хофитол, фенибут. Оценку эффективности Дицетела проводили по клиническим данным: по наличию абдоминальной боли, степени ее выраженности (сильная, умеренная, незначительная), наличию жалоб на метеоризм, нарушения дефекации, физических данных в виде болезненности и урчания при пальпации толстого кишечника, болезненности в точке проекции желчного пузыря.

При первичном обследовании до назначения пинаверия бромид (Дицетела) клиническая картина характеризовалась обострением заболевания. Наиболее частой жалобой были абдоминальные боли различной локализации (табл. 2).

Боли беспокоили всех пациентов, из них 12 чел (42,8%) охарактеризовали их как разлитые, т.е. указывали на локализацию в трех и более областях живота. У остальных они были более локализованы и дети указывали на 1–2 области. Это объясняется одновременным вовлечением в патологический процесс нескольких отделов кишечника, а также разных отделов ЖКТ, что часто встречается и характерно для гастроэнтерологической патологии. Интенсивность боли у большинства больных была умеренной (20 чел, 71,4%): боли беспокоили, но не нарушали повседневной активности. 8 (28,6%) детей указали на сильную выраженность боли, когда детям приходилось ложиться, пропускать школу, детский сад.

Динамика жалоб на боли в животе при приеме исследуемого препарата представляет особый интерес. Прежде всего следует отметить быстроту ее купирования. Уже на 2-й день терапии 15 чел (53,6%) указали на отсутствие боли, а у остальных 13 чел (46,4%) хотя она и сохранилась, но было отмечено значительное уменьшение ее выраженности и распространенности. Боль большинством этих детей характеризовалась как незначительная. Через 3 дня лечения жалобы на умеренные боли в животе сохранились всего у 2 пациентов и на незначительные – у 7, всего у 32,1%. Быстрый терапевтический эффект Дицетела подтвержда-

ет и тот факт, что ни у одного ребенка на второй и последующие дни не возникло необходимости инъекционного введения спазмолитиков или замены Дицетела в связи с неэффективностью. Важно подчеркнуть, что болеутоляющий эффект связан именно с Дицетелом, который назначался детям с первые 2–3 дня госпитализации в монотерапии. Через 5 дней боли имелись лишь у 5 детей (17,6%), а к 7-му дню терапии сохранение болевого синдрома отметили лишь 2 больных (7,1%).

Таким образом, динамика купирования абдоминальной боли была следующая: за 3 дня лечения она полностью была устранена у 67,9% больных (19 чел), за 5 дней – у 82,1% (23 чел), за недельный курс – у 92,8% (26 чел).

Частой жалобой у больных была жалоба на метеоризм – у 10 чел (35,7%). Его обратная динамика была более медленной по сравнению с болями. Через сутки от начала лечения метеоризм купировался лишь у 2 больных, через 3 дня – еще у 4 чел, через 5 дней – еще у 2. Всего за неделю комплексного лечения данный симптом ликвидировался у 8 чел (80%), а 2 человека продолжали отмечать его появление, хотя и указали на меньшую выраженность. Расстройства дефекации ликвидировались на 3–7-й день. В связи с тем, что больным со 2–3-го дня проводилась комплексная терапия в соответствии с индивидуальными клиническими данными, достоверно судить о влиянии пинаверия бромид на метеоризм и запор не представляется корректным.

Из объективных данных у больных диагностировались до лечения болезненность (28 чел, 100%) и урчание (13 чел, 41,4%) при пальпации отделов толстого кишечника, болезненность в точке проекции желчного пузыря (11 чел, 39,3%). Болезненность толстого кишечника через 1 и 3 дня терапии значимо не изменилась по частоте и выраженности. Через 5 дней она сохранялась у 14 больных (50%), а через 7 дней – у 8 (28,6%). Степень выраженности болезненности всеми детьми характеризовалась как незначительная. Аналогичная динамика отмечена и при пальпации желчного

пузыря: до лечения болезненность была у 11 чел, через день лечения сохранялась у всех детей, через 3 дня – у 9 чел (81,8%), через 5 дней – у 4 чел (36,4%), через 7 дней – у 3 чел (27,8%).

Дети, включенные в исследование, получали в комплексной терапии Дицетел в течение 10 дней. Каких-либо побочных действий, аллергических реакций нами не отмечено, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости препарата.

Таким образом, спазмолитические средства являются необходимым компонентом современных схем терапии заболеваний ЖКТ с болевым

синдромом. В педиатрии имеется дефицит современных спазмолитиков селективного действия. Пинаверия бромид (Дицетел) является эффективным средством купирования абдоминальной боли у детей 4–12 лет с заболеваниями ЖКТ. Его действие характеризуется быстрым болеутоляющим эффектом: однодневный курс устранил боли у 53,6% больных, 3-дневный – у 67,9%. Наши наблюдения за детьми, получавшими Дицетел в течение 10 дней, не выявили каких-либо побочных реакций, что свидетельствует о хорошей переносимости данного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрдес С.И., Мухаметова Е.Х. Абдоминальная боль у детей и пути ее терапии. www.medu.ru/pages.php?id=1870
2. Дж. М. Хендерсон. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1997: 12–16.
3. Белоусова Е.А. Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению. www.gastroscan.ru/literature/authors/1654
4. Шутьпекова Ю.В., Ивашкин В.Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения. *Врач.* 2008; 9: 12–16.
5. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Хавкин А.И., Эйберман А.С. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006: 23–24.
6. Арифиллина К.В. Терапия синдрома раздраженного кишечника у детей: результаты плацебо-контролируемого исследования эффективности гиосцина бутилбромиды. *Вопр. совр. пед.* 2008; 2: 36–39.
7. Корниенко Е.А., Игуменова Е.Л. Висцеральная абдоминальная боль и возможности спазмолитической терапии. *Вопр. совр. пед.* 2008; 6: 122–126.
8. Levy C, Charbonnier A, Cachin M. Bromure de Pinaverium et colopathie fonctionnelle: Etude a double insu. *Sem. Nap. Paris Therap.* 1977; 53: 372–374.
9. Dubarry JJ, Quinton A. Effect a court terme du bromure de pinaverium dans les oesophagites, gastroduodenites et colopathies fonctionnelles. *Bordeaux Med.* 1977; 10: 1457–1459.
10. Awad R, Dibildox M, Ortiz F. Irritable bowel syndrome treatment using pinaverium bromide as a calcium channel blocker. A randomized double-blind placebocontrolled trial. *Acta Gastroent. Latinoamer.* 1995; 25:137–144.
11. Tougas G, Chen Y, Chauban U, et al. Efficacy of pinaverium bromide in irritable bowel syndrome: Colonic motility and improvement of symptoms. *Gut.* 2000; 47: A 218.
12. Lu CL, Chen CY, Chang FJ, et al. Effect of a Calcium Channel Blocker and Antispasmodic in Diarrhoea predominant Irritable Bowel Syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15: 925–930.
13. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle-relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2001; 15: 355–361.
14. Щербаков П.Л., Лобанов Ю.Ф. Детская гастроэнтерология – настоящее и будущее. *Эксп. и клин. гастроэнтерология.* 2011; 1: 3–8.