

# ДУСПАТАЛИН В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ:

## обзор литературы и результаты собственных исследований

**И.И. Дегтярева, Е.В. Гуцало, Н.Н. Козачок, О.И. Лыховский,  
Н.П. Козел**

Украинская военно-медицинская академия МО Украины, Киев  
Главный военный клинический госпиталь МО Украины, Киев  
Киевская медицинская академия последипломного образования

**Ключевые слова:** желудочно-кишечный тракт, спазмы, функциональный запор, абдоминальная боль, дуспаталин.

В гастроэнтерологической практике широко применяются спазмолитики различного механизма действия. Релаксанты гладких мышц желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) подразделяются на:

1) холинолитики — неселективные атропинового ряда ( $M_2$ ) и селективные гастропепинового ряда ( $M_1$ );

2) производные скополаминасложные селективные холинолитики и миогенные спазмолитики гиосцина бутилбромид (бускопан);

3) миотропные спазмолитики прямого действия: мебеверин, дротаверин, папаверин;

4) селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ (пинаверия бромид, отилония бромид).

Спазмы гладких мышц разных отделов ЖКТ часто возникают как при органических, так и функциональных заболеваниях (ФЗ) его органов. Спастические сокращения при органических заболеваниях (язвенной болезни, пилороспазме, спазме сфинктера Одди и шейки желчного пузыря, при остром и хроническом панкреатите, калькулезном холецистите) в определенной степени имеют вторичный характер и обуславливают или усиливают болевой синдром, вызванный основным воспалительным, деструктивным или неопластическим процессами. При ФЗ (дискинезиях желчного пузыря и желчевыводящих путей, пилороспазме, функциональной диспепсии, синдроме раздраженной кишки, НЯК, болезнь Крона) спазмы гладких мышц сфинктеров и кишок чаще всего являются ведущим проявлением болезни, инициируют боль и нарушение функций пищеварительного аппарата.

Классификация ФЗ согласно "Римским критериям II" включает функциональные расстройства на любом уровне ЖКТ — от пищевода до конечных отделов толстой кишки. Эти расстройства отмечаются у 30% населения земного шара, а от 30 до 50% больных, обращающихся к гастроэнтерологу, имеют ФЗ. Большинство функциональных расстройств проявляются гиперкинетическими реакциями мышц и развитием спазмов пищевода (дисфагия, загрудинная боль), желудка (пилороспазм), кишечных и билиарных нарушений. Центральное место среди ФЗ занимает кишечная патология: синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, понос, абдоминальная боль [21, 30]. Эвакуаторно-моторная функция ЖКТ контролируется

центральной, периферической, энтеральной нервной системой, рядом пептидных гормонов ЖКТ и биологически активных веществ, действующих как парагормоны и нейротрансмиттеры на уровне мейснеровского (подслизистого) и ауэрбаховского (межмышечного) нервных сплетений [23, 26, 29, 32]. Активность гладких мышц поддерживается в равновесии между стимулирующими и ингибирующими компонентами общей сбалансированной системы, обеспечивая нормальный тонус и сократительную способность гладких мышц. Парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы оказывают на органы пищеварения противоположное действие. Симпатическая система вызывает расслабление, а парасимпатическая — сокращение гладких мышц. Синхронная деятельность миоцитов зависит от концентрации ионов кальция в их цитозоле и его трансмембранного транспорта. Нарастание концентрации  $Ca^{++}$  приводит к образованию актин-миозинового комплекса и, таким образом, сопровождается сокращением миоцита, а снижение концентрации ионов кальция в клетке — к расслаблению гладкомышечных клеток.

Гомеостаз  $Ca^{++}$  в миоците осуществляется с помощью ряда механизмов:

1) концентрация  $Ca^{++}$  в цитозоле миоцита повышается при их прохождении через медленные кальциевые каналы и из шероховатого ретикулаума миоцита;

2) кальциевые каналы клетки открываются в зависимости от работы натриевых каналов (возбуждение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы через мускариновые рецепторы способствует открытию натриевых каналов и его входу в миоцит, что приводит к деполяризации мембран клетки и открытию кальциевых каналов);

3) увеличение концентрации  $Ca^{++}$  приводит к образованию комплекса кальций-кальмодулин, фосфорилированию миозина и образованию актин-миозинового комплекса (при этом требуется повышенное использование энергии АТФ);

4) главный механизм снижения тонуса и сократительной способности гладких мышц зависит от активности симпатической нервной системы и стимуляции норадреналином  $\alpha$ -адренергических рецепторов на мембране миоцитов. Освобождается выход ионов ка-

лия, что косвенно влияет на закрытие каналов для ионов кальция и снижение его концентрации в цитозоле миоцита;

5) расслаблению гладких мышц способствует циклический аденозинмонофосфат (нарастание концентрации ионов кальция приводит к увеличению в клетке содержания цАМФ, вызывая снижение уровня  $Ca^{++}$  в цитозоле) [6];

6) кальциевый поток из клетки регулируется также кальциевой АТФ-азой внутренней поверхности мембраны. Этот процесс является АТФ-зависимым.

Патогенез спазма гладких мышц независимо от уровня сокращения обусловлен нарушением взаимодействия между страдающим органом-мишенью и регуляторными системами, под влиянием которых находятся все висцеральные органы, в том числе пищеварительный аппарат [21, 26, 32]. Заболевания вызываются дискоординацией на любом уровне энтерорегуляторных осей или всей системы в целом. К гладкомышечному спазму ЖКТ приводят стресс, усиление парасимпатических влияний, воздействие гормонов мотилина, холецистокининпанкреозимина, серотонина, нейротензина, ослабление симпатических влияний, воздействие соматостатина, эндорфинов, вазоактивного интестинального пептида [26].

Гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли, поэтому его купирование становится актуальной задачей, однако ее решение при органических и, особенно, ФЗ может представлять определенные трудности из-за целого комплекса различных звеньев патогенеза данного расстройства [4].

В настоящее время не существует фармакологических средств, воздействующих на все патогенетические механизмы, вызывающие спазмы гладких мышц и другие клинические проявления заболевания: абдоминальную боль, метеоризм, расстройства акта дефекации, общую слабость, раздражительность, тревогу, нарушение аппетита и сна. Лечебный комплекс должен включать в себя фармакопрепараты, снимающие спазм и болевой синдром как местно, так и воздействуя на центр боли в ЦНС, формирующий в результате доминанты при резкой, частой или постоянной боли в животе. Лечебные препараты должны действовать синергично и устранять как центральные, так и висцеральные нарушения, приводящие к спазмам в органах ЖКТ.

Значительную роль в лечении абдоминальной боли, связанной со спазмами гладких мышц, играет применение на фоне спазмолитиков антидепрессантов и анксиолитиков типа сульпирида (эглонила), гелариума-гиперикума и других.

В лечебные комплексы, которые могут быть использованы для коррекции гладкомышечного спазма ЖКТ должны входить селективные и неселективные холинолитики, спазмолитики прямого миотропного действия, антидепрессанты, а также находящиеся на клинических испытаниях антагонисты холецистокинина, агонисты и антагонисты серотониновых рецепторов, опитные агонисты, препараты соматостатина [4].

Из антихолинергических препаратов наибольшим спазмолитическим эффектом с менее выраженными, чем у атропина, побочными влияниями обладает гиосцина бутилбромид (бускопан), блокирующий  $M_3$ -хо-

линорецепторы. Неселективные холинолитики, обладая системным эффектом, имеют целый ряд побочных действий, что не позволяет их применять широко и для курсового лечения, в то время как  $M_1$  селективные и  $M_3$ -холинолитики гастроцепин и бускопан обладают выраженным спазмолитическим действием и не дают целого ряда побочных эффектов, связанных с рефлюксом, гипотонией желчного пузыря, желудка и толстой кишки [5].

Препаратами для снятия спазма и купирования боли ЖКТ остаются традиционные и современные миотропные спазмолитики, действие которых направлено на конечный этап гиперкинезий. Миогенные спазмолитики по механизму действия делятся на: 1) спазмолитики прямого действия дротаверина гидрохлорид (но-шпа и но-шпа форте, папаверин, эуфиллин) не обладают избирательностью действия, так как влияют на все ткани, имеющие гладкие мышцы. По механизму спазмолитического действия они являются ингибиторами фосфодиэстеразы — энзима деградирующего циклические нуклеотиды, прежде всего цАМФ. Снижение активности фосфодиэстеразы в клетке приводит к накоплению в миоците циклических аденозин- и гуанозинмонофосфатов, уменьшая в клетке концентрацию ионов кальция и вызывая расслабление гладкомышечных элементов органов и тканей [6, 14].

Спазмолитический эффект дротаверина и папаверина более выражен по отношению к гладким мышцам сосудистой стенки, поэтому у этих препаратов спазмолитический сосудистый эффект ярче выражен по сравнению с миоцитами ЖКТ, в связи с чем некоторые побочные эффекты этих препаратов имеют кардиоваскулярную направленность [4]. Но-шпа является более сильным спазмолитиком по сравнению с папаверином. Однако при синдроме раздраженной кишки с абдоминальной болью, НЯК, болезни Крона и заболеваниях желчного пузыря и дисфункции сфинктера Одди первоначальная доза дротаверина должна быть увеличена, в связи с чем лечебная доза дротаверина составляет 80 мг и представлена в но-шпе форте. Наиболее эффективным является парентеральное введение дротаверина. В больших дозах дротаверин, папаверин могут вызывать головокружение, понижение возбудимости миокарда, нарушения внутрижелудочковой проводимости, вплоть до развития атриовентрикулярной блокады [4]. Дротаверин и папаверин противопоказаны при глаукоме и гиперплазии предстательной железы.

Выраженным спазмолитическим действием и антиспастической активностью обладает селективный по отношению к гладким мышцам ЖКТ мебеверина гидрохлорид (дуспаталин). Селективность мебеверина особенно выражена по отношению к гладким мышцам толстой кишки. Препарат не имеет системного действия, разрешен к применению при глаукоме и аденоме предстательной железы. Будучи блокатором натриевых каналов, он тормозит поступление ионов натрия в мышечную клетку, что косвенно способствует закрытию кальциевых каналов и ослаблению мышечных сокращений, спазмов и абдоминальной боли [1]. Селективность действия мебеверина связана с тем, что в миоцитах ЖКТ превалирует увеличение концентрации ионов кальция, опосредованное действием ионов натрия и деполяризацией мембран [4]. Помимо спазмолитического, мебеверин устраняет ги-

пермоторику, нормализует, а не подавляет полностью кишечные сокращения и не вызывает гипотонию. Препарат снижает двигательную активность толстой кишки у больных СРК, НЯКе, болезни Крона, но не блокирует ее моторику до состояния гипотонии, в то время как у здоровых добровольцев мебеверин не изменяет двигательную активность кишки [22]. Отсутствие гипотонии кишечника является преимуществом препарата и позволяет назначать его при СРК, сопровождаемом как запором, так и поносом.

Мебеверин впервые зарегистрирован в 1965 г., и с тех пор его назначают в среднем 6,5 млн пациентов в год во всем мире. Он продается в 74 странах с торговым названием Colofac, Duspatal и Duspatalin. Ранее препарат выпускали в таблетках и суспензии. Современной лекарственной формой дуспаталина являются капсулы по 200 мг действующего начала пролонгированного действия.

Молекулярная формула мебеверина —  $C_{25}H_{35}NO_5 \cdot HCl$ , структурная форма — 4-(этил (p-метокси- $\alpha$ -метил-фенотил)амино)бутил-эфирный гидрохлорид вератровой кислоты, молекулярная масса — 466,0. Это белый кристаллический порошок, очень хорошо растворимый в воде. В Украине он реализуется в виде капсул мебеверина гидрохлорида (200 мг) пролонгированного действия. Препарат стабилен, по меньшей мере, три года при комнатной температуре в упаковке из полиэтилена или алюминия. Фармакологические эффекты мебеверина представлены в исследованиях А.М. Connel (1965) и Т.Г. Park (1973), которые при введении миоотропных баллонных катетеров в ободочную кишку отметили снижение перистальтической активности толстой кишки после внутривенного введения мебеверина. Причем гладкомышечные сокращения подавлялись не полностью, что указывает на сохранение нормальной перистальтики после угнетения пермоторики. Согласно данным авторов, не существует дозы мебеверина, которая бы полностью ингибировала перистальтические движения, т.е. вызывала гипотонию.

Экспериментальными исследованиями установлено, что мебеверин обладает двумя эффектами: оказывает спазмолитическое действие, снижая проницаемость клеток гладких мышц для  $Na^+$ ; непрямым образом уменьшает отток  $K^+$  и не вызывает гипотонии [24].

Сокращение миоцитов ЖКТ возникает при стимуляции ацетилхолином мускариновых рецепторов на поверхности мышечной клетки, что сопровождается открытием натриевых каналов в мембране. Вход ионов натрия в клетку вызывает ее деполяризацию, а это влечет за собой открытие кальциевых каналов и свободный поток этих ионов в клетку.  $Ca^{++}$  инициирует фосфорилирование миозина и таким образом — сокращение мышц.

В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы. Это приводит к уменьшению притока ионов натрия и предотвращает спазм мышц. Антихолинергические препараты, традиционно используемые для лечения ФР кишечника и желчных путей, предотвращают мышечные сокращения, блокируя мускариновые рецепторы. В отличие от мебеверина, это приводит к целому ряду нежелательных побочных эффектов, вызванных блокадой мускариновых рецепторов в организме (сухость во рту, тахикардия, ухудшение зрения, задер-

жка мочеиспускания). Кроме мускариновых рецепторов, клетки гладких мышц в стенке ЖКТ имеют также  $\alpha_1$ -адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов кальция. Это депо располагается на клеточной мембране и постоянно восполняется из внеклеточной среды. Возбуждение рецептора норадреналином приводит к мобилизации  $Ca^{++}$  из депо во внеклеточную среду. Последнее вызывает закрытие кальциевых каналов, при оттоке  $K^+$  отмечаются гиперполяризация и снижение мышечного тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным  $Ca^{++}$ . Если  $\alpha_1$ -адренорецепторы активируются, то в присутствии мебеверина депо опустошается, но заполниться не может. Таким образом, отток ионов калия является временным и перманентной релаксации или гипотонии не возникает.

P.R. Evants и соавторы (1996) показали, что при оральном приеме мебеверина нормализуется перистальтика кишечника, но при этом не развивается гипотония, особенно у пациентов с СРК, сопровождающимся запором.

Мебеверин не влиял на двигательную функцию тонкой кишки у здоровых добровольцев. При этом заметно улучшал интестинальную моторно-эвакуаторную функцию у пациентов с СРК. У этих пациентов не только отмечалось антиспастическое, но и прокинетиическое действие мебеверина, т.к. препарат оказывал регуляторный (нормализующий) эффект на моторно-эвакуаторную функцию кишки, которая у пациентов с преобладанием СРК с диареей или СРК с запором была разной [22].

Более 90% мебеверина абсорбируется в кишечнике. Препарат активно метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печени. Все метаболиты препарата активно выводятся с мочой. Полная экскреция препарата происходит в течение 24 ч после однократного приема per os. Мебеверин не накапливается в организме, и даже для пожилых пациентов не требуется коррекция дозы.

На украинском рынке дуспаталин (мебеверин) реализуется в виде капсул (200 мг) пролонгированного действия, содержащих микросферы мебеверина, покрытые двумя слоями. Внешний слой кислотоустойчив, что помогает мебеверину высвободиться на всем протяжении ЖКТ, включая ободочную кишку (16 ч). Это крайне важно для лечения синдрома раздраженной кишки, НЯКа и болезни Крона. Внутренний слой микросферы состоит из препарата пролонгированного действия. В случае приема внутрь 90% дозы препарата всасывается в кишечнике. В неизменном виде в плазме крови он не определяется, т.е. мебеверин метаболизируется до неактивных метаболитов в стенке тонкой кишки и печени и, что очень важно, действует только в пределах ЖКТ. Этим он принципиально отличается от холинолитиков, которые в лечебных дозах отрицательно влияют на другие органы и системы. Дуспаталин в 20—30 раз эффективнее папаверина по способности расслаблять сфинктер Одди. Дуспаталин назначают по 1 капсуле 2 раза в 1 сут (утром и вечером) за 20 мин до еды. Показан при симптоматическом лечении [4, 5, 13, 17, 18] боли в области живота (дискинезии, хронический холецистит, панкреатит, пептическая язва при спазме привратника и отсутствии дуоденогастрального и гастродуоденального рефлюкса, синдром раздраженного кишечника, хро-

нические язвенные, неязвенные колиты, болезнь Крона, функциональная абдоминальная боль, диарея, обстипация, метеоризм, не ассоциированный с болью). В отличие от холинолитиков (атропина, платифиллина, метацина), дуспаталин не дает атропиноподобных эффектов и может применяться при глаукоме и аденоме предстательной железы. Хорошо переносится пациентами, и единственным противопоказанием к его применению является индивидуальная гиперчувствительность к препарату. Дуспаталин эффективен при синдроме раздраженной кишки у взрослых и функциональных заболеваниях кишечника у детей [2, 4, 5, 13, 16—18]. При этом авторы отмечают, что после 3—4-недельного применения дуспаталина исчезают или значительно уменьшаются абдоминальная боль, метеоризм, зачастую нормализуется стул, устраняется диарея или запор.

W. Inanen и P. Halter (1994), M. Delvaux и A. Riber (1994), Van Outryve и соавторы (1995) отметили более высокий терапевтический эффект пролонгированной формы мебеверина при СРК по сравнению со стандартными таблетками.

Желчнокаменная болезнь, хронический бескаменный холецистит, представляющий зачастую физико-химическую стадию холестеринового калькулеза с повышением литогенных свойств желчи, дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, дисфункции сфинктера Одди сопровождаются, как правило, тяжестью, тупой, острой болью в правом подреберье, иногда с иррадиацией в правую сторону спины, сухостью и горьким вкусом во рту, особенно по утрам, тошнотой, иногда рвотой. Боль может быть связана с раздражением конкрементами шейки желчного пузыря, повышением в пузыре внутриполостного давления, ирритацией микролитами (кристаллами холестерина) желчного пузыря и сфинктерного аппарата большого дуоденального соска (сфинктера Одди). В исследованиях [5, 7] показано, что у больных ЖКБ на фоне приема дуспаталина у 85% больных через 14 сут исчезает боль в правом подреберье, у 50% — горький привкус во рту, у 30% — отрыжка, у 20% — тошнота, у 10% — рвота. Таким образом, его можно использовать для купирования боли и диспептических расстройств при желчнокаменной болезни.

Многочисленными исследованиями показано, что дуспаталин у взрослых и детей устраняет различные типы дискинезий желчного пузыря с дисфункцией сфинктера Одди, особенно при его выраженном спазме, гипотонически-гиперкинетической дискинезии желчного пузыря (застое в желчном пузыре и спазме сфинктера Одди), острых атаках хронического панкреатита с наличием застоя в дуктулярных панкреатических ходах на фоне спазма сфинктера Одди [5, 15].

Высокий терапевтический эффект дуспаталина при лечении функциональных расстройств желчного пузыря и желчных путей (до 90%) отмечен О.О. Мишукиным (2002). Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме были изучены В.С. Савельевой и соавторами (2002). Термин "липидный дистресс-синдром" (ЛДС) возник вследствие многолетнего изучения нарушений липидного метаболизма в хирургии, а установленные при этом закономерности характеризовались общими для всех входящих в него нозологий патологическими состояниями,

основу которых составляют дислипидопротеидемии (ДЛП). Наиболее ранним клиническим манифестом ЛДС является холестероз желчного пузыря с нарушением его моторно-эвакуаторной функции, сопровождающийся нарушением синтеза желчи в печени и замедлением ее поступления в кишечник [3, 9]. Лечение ЛДС складывается из двух составляющих — лечение ДЛП и лечение пораженного органа-мишени. При ЛДС формируется внепеченочные билиарные дисфункции (ВБД) в связи с холестерозом желчного пузыря (ХСЖП) и внепеченочных желчных протоков. ХСЖП в зависимости от локализации изменений в слизистой оболочке и наличия или отсутствия полипов подразделяются на диффузные, очаговые и полипозные формы, а с учетом наличия или отсутствия камней — на бескаменные или калькулезные [28].

Одной из наиболее очевидных и доказательных причин снижения сократительной способности пузыря является отложение липоидных компонентов (эфиров холестерина) в его стенке — холестероз желчного пузыря [10]. Для лечения холестероза желчного пузыря [12] назначали дуспаталин в дозе 100 мг 4 раза в 1 сут в течение 2 мес. Выбор мебеверина был основан на уникальном его отличии от других холинергических препаратов, которые, блокируя мускариновые и  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы, предотвращают возникновение мышечного сокращения и, как следствие, нарушают функцию внепеченочных желчных путей, в первую очередь, желчного пузыря. Дуспаталин блокирует наполнение депо мышечных клеток внеклеточным кальцием и предотвращает длительный отток ионов калия, не допуская развития постоянной релаксации и гипотонии желчевыводящих протоков [10, 11].

Установлена связь нарушений холесекреторной функции гепатоцита с длительностью заболевания холестерозом желчного пузыря. Ведущей причиной нарушения сократительной способности желчного пузыря является не наличие в его просвете конкрементов, а липидная инфильтрация пузырной стенки.

Для холестероза желчного пузыря характерно системное прогрессирующее нарушение функций печени и желчевыводящих путей со сфинктерным аппаратом. Длительная терапия дуспаталином способствует восстановлению утраченных при ЛДС билиэкскреторных функций печени, вероятнее всего, на фоне холестероза Фатерова сосочка [12].

Выбор дуспаталина для координирования норморелаксирующего действия мебеверина, устраняющего дисфункции сфинктера Одди, зависит от его влияния на все составляющие анатомического образования сфинктера:

- 1) сложную мышцу сосочка двенадцатиперстной кишки, которая состоит из мышцы-сжимателя основания сосочка, мышцы-дилататора сосочка, мышцы-сжимателя сосочка или сфинктера Вестфала;
- 2) собственный сфинктер общего желчного протока;
- 3) собственный сфинктер протока поджелудочной железы [8].

У больных с дисфункцией сфинктера Одди монотерапия дуспаталином приводит к снижению интенсивности или исчезновению боли, а также к уменьшению диспептических расстройств. Дуспаталин нормализует работу сфинктера Одди.

Целью нашего исследования было применение дуспаталина у больных хроническим холециститом с наличием гипомоторно-гипокинетической дискинезии (ХХГГД), острой атаки хронического панкреатита (ОАХП) и синдрома раздраженной кишки (СРК) с абдоминальной болью и метеоризмом.

Всем больным назначали пролонгированную форму дуспаталина в капсулах (по 200 мг) утром и вечером от 2 до 4 нед в зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания.

Больные I группы (26 человек с ХХГГД) отмечали через 10—14 сут от начала приема дуспаталина исчезновение (у 18) или уменьшение (8) боли и тяжести в правом подреберье, сухости и горького привкуса во рту (22 человека), тошноты (12 больных, т.е. у всех больных, у которых она была). У 12 больных этой группы был обстипационный синдром, который исчезал через 7—10 сут от начала лечения. Вероятно, это связано с улучшением оттока желчи и ее стимулирующим эффектом на кишечную перистальтику.

У всех больных до лечения наблюдалось уплотнение стенок желчного пузыря, содержалась "замазка". Через 4 нед у 18 больных она исчезла. Повышения эхооптической плотности тканей желчного пузыря не определялось при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости.

У 12 из 26 больных до лечения ультрасонографически было зарегистрировано расширение общего желчного протока. После 4-недельного его курса диаметр общего желчного протока не отличался от нормы.

Дуспаталин является эффективным препаратом для лечения ХХ с наличием застоя в желчном пузыре и спазмом сфинктера Одди.

Больным II А группы (16 человек) с ОАХП дополнительно к патогенетическому лечению (40 мг кваматела, 30 мг гастроцепина) инфузионно в течение 3 недель утром и вечером назначали по 200 мг дуспаталина. Опоясывающая боль, тошнота, рвота, метеоризм, нарушение дефекации уменьшались или исчезали через 2—7 сут. Уровни РИА трипсина, продуктов расщепления фибрина/фибриногена (ПРФ), амилазы мочи и крови уменьшались или нормализовались к 7—12-м сут от начала лечения. При УЗИ уменьшение размеров головки поджелудочной железы наблюдалось через 7—10 сут после такого лечения (дуспаталин, квамател, гастроцепин).

У 12 больных II Б группы (с ОАХП), которые получали квамател и гастроцепин без дуспаталина, отмечали уменьшение или исчезновение клинических проявлений заболевания через 5—10 сут от начала лечения. Уровень РИА трипсина, ПРФ, как косвенного показателя уклонения панкреатических протеаз в кровь, амила-

земия, амилазурия уменьшались или нормализовались к 14—21-м суткам от начала лечения. По данным ультрасонографии поджелудочной железы, уменьшение ее головки наблюдалось через 14—21 сут. Таким образом, дополнительное назначение больным ОАХП селективного спазмолитика дуспаталина на фоне фамотидина и пиренцепина способствует более быстрому купированию клинических проявлений, ультрасонографических признаков и уменьшению или исчезновению острофазовых показателей ОАХП.

III группа больных с СРК (32 человека) и наличием абдоминальной боли и метеоризма (у 12 была обстипация) в качестве монотерапии в течение 4-х недель получали дуспаталин (по 200 мг утром и вечером) на фоне диеты, редуцированной по жиру, грубой клетчатке, с включением кулинарно обработанных пектинсодержащих овощей и фруктов (свекла, морковь, цветная капуста, тыква, яблоки, чернослив, курага). Абдоминальная боль и метеоризм уменьшились к 3—5-м суткам, а исчезли — к 10—15-м сут. С 5—7-х суток от начала приема препарата газы отходили безболезненно и без натуживания (свободно). Длительность приема дуспаталина в течение 4 нед предотвращает рецидив заболевания, т.к. при кратких курсах лечения дуспаталином СРК часто рецидивируют клинические симптомы заболевания в короткие сроки.

Из 12 больных СРК, у которых отмечалась обстипация, у 9 нормализовалась функция толстой кишки, 3 больным рекомендовали дополнительно принимать по 20 мл дуфалака™. Это синтетический дисахарид, ацидифицирующий содержимое толстой кишки, повышающий осмотическое давление в ней, обеспечивая таким образом лаксативный эффект.

Итак, селективный спазмолитик дуспаталин ( мебеверина гидрохлорид) действует только на гладкомышечную клетку ЖКТ. Препарат в 20—30 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди. Дуспаталин обладает двойным механизмом действия. Его можно применять как при спазмах, так и при атонии кишечника (запоре). Имеет галеническую форму (микросферы, покрытые кислотоустойчивой оболочкой), в связи с чем постепенно высвобождается действующее вещество). Не обладает системным действием, его можно применять при сердечно-сосудистой патологии, глаукоме, аденоме предстательной железы, в период беременности и лактации. Препарат начинает действовать через 20—30 мин после перорального приема. Дуспаталин принимают 2 раза в сутки. Избирательно действует на кишечник, печеночные протоки, сфинктер Одди. Очень редко вызывает нежелательные эффекты: кожные высыпания, головокружение, гиперчувствительность.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амелин А.В. Клиническая фармакология мебеверина (дуспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая фармакол. и терап.— 2001.— Т.10.— №1.— С.14.
2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника // Consilium medicum.— Т. 2. №7.— 2000. С. 1—12.
3. Беглярова С.В. Нарушение функции печени при липидном дистресс-синдроме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2000.
4. Белоусова Е.А. Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению // Фармопека.— №9.— 2002.— С. 40—46.
5. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения.— К.: Демос, 2000.— 341 с.
6. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функции желудка.— Л.: Наука, 1981.— 215 с.
7. Ильченко А.А., Селезнева Э.Я. Дуспаталин в купировании болей при желчнокаменной болезни // Solvay Pharma.— С.1—2.
8. Колесников Л.Л. Сфинктерный аппарат человека.— СПб, 2000.— 99 с.
9. Кузнецов М.Р. Диагностика и лечение липидного дистресс-синдрома при облитерирующем атеросклерозе // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2000.
10. Пермяков Н.К., Подольский А.Е. Холестероз желчного пузыря.— М.: Медицина, 1969.— 102 с.
11. Петухов В.А. Диспротеидемия и ее коррекция при облитерирующем атеросклерозе // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1995.
12. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В., Фомин Д.К. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ.— 2002.— Т. 4.— №2.— С. 1—19.
13. Минушкин О.Н. Абдоминальная боль: дифференциальная диагностика, возможные лечебные подходы // РМЖ.— 2002.— Т.10.— № 15.— С. 1—11.
14. Фролькис А.В. Фармакологическая регуляция функций кишечника.— Л.: Наука, 1981.— 204 с.
15. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Жихарева Н.С., Осипова Э.К. Лечение билиарных дисфункций у детей // РМЖ.— 2002.— Т. 10.— №18.— С. 1—6.
16. Хавкин А.И., Жихарева Н.С. Функциональные заболевания кишечника у детей // РМЖ.— 2002.— Т. 10.— №2.— С. 1—7.
17. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // РМЖ.— 2000.— Т.9.— №12.— С. 1—8.
18. Шипулин В.П. Опыт применения Дуспаталина в лечении синдрома раздраженного кишечника // Сучасна гастроентерол.— 2002.— №3(9)— С. 80—82.
19. Connel A.M. Physiological and clinical assessment of the musculotropic agent mebeverine on the human colon // Br. Med. J. 1965; 2: 848—851.
20. Delvaux M., Ribert A. Etude de l'efficacite de l'innocute et de la tolerance de Duspatalin 200 mg gelutes chez des patients presentant des troubles fonctionnels du tractus gastro-intestinal (colopathie fonctionnelle) // Abstract Gastro, 1994; 84:2—3.
21. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process // Gut. 1999;5:787—793.
22. Evans P., Bak Y., Kellow J. Mebeverine altered small bowel motility in irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 1996;5:787—93.
23. Gershon M.D. Review article: roles played 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13(suppl.2):15—30.
24. Den Hertog A. Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres // Eur. J. Pharmacol. 1987; 139: 353—355.
25. Inauen W., Halter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine prolonged release (200 mg) vs mebeverine tablets in patient with irritable bowel syndrome // Drug. Invest. 1994; 8 (4): 234—240.
26. Kamm M.A., Lennard-Jones J. Constipation. Wrightson Biomedical Publishing LTD. 1994. 402 p.
27. Parks T.G. Colonic motility in man // Postgrad. Med. J. 1973; 49:90—99.
28. Salmenkivi K. Cholesterosis of the gallbladder: a clinical study based on 269 cholecystectomies // Ada Chlr. Scand.— 1964.— Vol. 324, Suppl. 1.— h1—93.
29. Sanger G.J. S-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders // Neurogastroenterol. Motil Dec. 1996;8:319—331.
30. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A. et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // Gut. 1999;45 (suppl. II): 43—7.
31. Van Outyve M., Mayeur S., Meeus M.A., Rosillon D., Hendrickx B., Ceuppens M. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of meverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome // J. Clin. Pharm. Ther. 1995; 20: 277—280.
32. Wood J.D., Alpers D.H., Andrews P.L.R. Fundamentals of neurogastroenterology // Gut. 1999; 45(suppl. II):6—16.

**ДУСПАТАЛІН У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ:****огляд літератури та результати власних досліджень****І.І. Дегтярьова, Є.В. Гуцало, Н.Н. Козачок, О.І. Лиховський, Н.П. Козел**

Наведено результати застосування дуспаталіну в хворих на хронічний холецистит із наявністю гіпотонічно-гіперкінетичної дискінезії, гострої атаки хронічного панкреатиту та з синдромом подразненої кишки, що супроводжується болем у животі та метеоризмом. Хворі приймали дуспаталін двічі на добу протягом 2—4 тиж за різними схемами. Автори дійшли висновку, що селективний спазмолітик впливає тільки на гладеньком'язові клітини травного каналу. Його можна застосовувати у разі як спазмів, так і атонії кишечника. Дуже рідко зумовлює небажані ефекти, тому його можна рекомендувати при глаукомі, аденомі передміхурової залози, кардіоваскулярній патології, під час вагітності та лактації.