

Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств:

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ TRIBUNE

В.Т. ИВАШКИН, Ч.С. ПАВЛОВ, И.Р. ПОПОВА, Ю.О. ШУЛЬПЕКОВА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Информация об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович – д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Павлов Чавдар Савович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального госу-

дарственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Попова Ирина Романовна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский универси-

тет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

Шульпекова Юлия Олеговна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (495) 609-14-00

РЕЗЮМЕ

Введение. Под функциональными билиарными расстройствами желчевыводящих путей подразумевают состояния, при которых отмечаются типичные приступы билиарной боли в отсутствие явных признаков органического поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей. В материалах IV Римского консенсуса представлены диагностические критерии их основных типов – функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. На базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской клинической больницы №2 Сеченовского университета осуществлена неинтервенционная наблюдательная программа по изучению опыта применения препарата Тримедат® (тримебутина малеат) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена в лечении пациентов с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей. Информационные партнеры программы – Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Российское общество по изучению печени (РОПИП).

Материалы и методы. В программу включали пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с установленными согласно МКБ-10 диагнозами «спазм сфинктера Одди» (К 83.4), «постхолецистэктомический синдром» (К 91.5), «другие уточненные болезни желчного пузыря» (К 82.8), «другие уточненные болезни желчевыводящих путей» (К 83.8), «поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках» (К 87.0), если клиническая картина соответствовала функциональным билиарным расстройствам по IV Римским критериям и в случаях, когда врач принял решение назначить лечение препаратом Тримедат®. Пациенты наблюдались в течение 28 ± 1 дней. На фоне терапии анализировали динамику билиарной боли и дискомфорта, а также других симптомов (в частности, тошноты, метеоризма) по Шкале оценки гастроинтестинальных симптомов, в которой степень выраженности каждого симптома оценивается по 7 градациям (Алексеев Н.Ю., 2006 г.) с добавлением раздела по оценке билиарных расстройств. При наличии критериев функционального расстройства желчного пузыря проводился ультразвуковой контроль фракции его опорожнения перед началом и по окончании терапии.

Результаты. В программе приняли участие 100 пациентов (33 (33%) мужчины и 67 (67%) женщин), средний возраст 42,2 ± 13,2 года (18–65 лет). В соответствии с формулировками IV Римского консенсуса, у большинства пациентов (83 (83%)) имелось нарушение функции ЖП; у 16 (16%) с удаленным ЖП картина соответствовала функциональному расстройству СО, одному пациенту диагноз дисфункции СО установлен при сохраненном ЖП. В ходе лечения препаратом Тримедат® в стандартной дозе показано уменьшение доли выраженности боли в подложечной области (в разделе Шкалы, оценивающем симптомы со стороны желчных путей), степень выраженности тошноты и вздутия живота. Различия между визитами оценены по критерию Фридмана, $p < 0,001$. Кроме того, отмечено уменьшение показателей по другим разделам шкалы в баллах. Повторная ультразвуковая холецистография по окончании лечения проведена 79 пациентам, при этом отмечено, что у этих пациентов среднее значение показателя фракции опорожнения ЖП на фоне лечения достоверно увеличилось.

Выводы. Применение препарата Тримедат® у пациентов, страдающих функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, сопровождается уменьшением тяжести основных симптомов – выраженности билиарной боли, тошноты, вздутия живота. У пациентов с дисфункцией ЖП отмечается повышение фракции опорожнения ЖП.

Ключевые слова: функциональные расстройства ЖП, билиарная боль, лечение, Римские критерии IV

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О. Тримебутина малеат (Триметра®) в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования TRIBUNE. *Медицинский совет*. 2018; 21: 117-125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-117-125>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders:

TRIBUNE STUDY RESULTS

Vladimir T. IVASHKIN, Chavdar S. PAVLOV, Irina R. POPOVA, Yulia O. SHULPEKOVA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), International Society «Stress under control»: 8, Bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991

Author credentials:

Ivashkin Vladimir Trofimovich – Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Pavlov Chavdar Savovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of

Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Popova Irina Romanovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow

State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

Shulpekova Yulia Olegovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, the Faculty of General Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (495) 609-14-00

ABSTRACT

Introduction. The term «functional disorders of the biliary tract and bile ducts» defines the conditions, which produce typical patterns of biliary pains in the absence of obvious signs of organic lesions of the gallbladder and bile ducts. The materials of the Rome IV consensus present the diagnostic criteria of their main types – functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology of the University Clinical Hospital No. 2 of Sechenov University carried out a noninterventional observational program to study the experience in using Trimedat® (trimebutine maleate) in the routine outpatient and inpatient practice in the treatment of patients with functional diseases of the biliary tract. Information partners of the program are the Russian Gastroenterological Association (RGA) and the Russian Society for the Study of the Liver (RSSL).

Materials and methods. The program included patients of both sexes aged 18 to 65 years with ICD-10 diagnoses «spasm of the sphincter of Oddi» (K 83.4), «postcholecystectomy syndrome» (K 91.5), «other specified diseases of the gallbladder» (K 82.8), «other specified diseases of the bile ducts» (K 83.8), «disorders of gallbladder and biliary tract in diseases classified elsewhere» (K 87.0), if the clinical picture was consistent with functional biliary disorders according to the Rome IV criteria and in cases when the doctor decided to prescribe Trimedat® therapy. Patients were observed for 28 ± 1 days. The dynamics of biliary pain and discomfort, as well as other symptoms (in particular, nausea, flatulence) were evaluated on the background of the therapy, using the Gastrointestinal Symptom Score Scale, in which the severity of each symptom is estimated by 7 grades (Alekseev N.Yu., 2006) with adding a section to evaluate the biliary disorders. In the presence of criteria for functional disorders of the gallbladder, an ultrasound control of the fraction of its discharge was carried out before and after the therapy.

Results. 100 patients (33 (33%) men and 67 (67%) women, the average age 42.2 ± 13.2 years (18–65 years)) were enrolled in the program. In accordance with the Rome IV Consensus, the majority of patients (83 (83%)) had the functional disorders of GB; in 16 (16%) patients with the removed GB, the picture corresponded to the functional disorder of SO, one patient with kept GB was diagnosed with SO dysfunction. The treatment with Trimedat® at a standard dosage resulted in a decrease in the proportion of pain in the epigastric region (in the Scale section evaluating the biliary tract symptoms), the degree of nausea and bloating. Differences between the visits were estimated by the Friedman's test, $p < 0.001$. In addition, other sections of the scale also showed a decrease in indicators in scores. 79 patients underwent repeated ultrasound cholecystography at the end of treatment. It showed an increase in the fraction of GB emptying.

Conclusions. The use of Trimedat® in patients with functional disorders of the gall bladder and sphincter of Oddi resulted in the reduction of the severity of the main symptoms - the severity of biliary pain, nausea, bloating. The patients with GB dysfunction showed an increase in the fraction of GB emptying.

Keywords: functional disorders of GB, biliary pain, treatment, Rome IV criteria

For citing: Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O. Trimebutine maleate (Trimetra®) in the treatment of functional biliary disorders: TRIBUNE study results. *Meditinsky Sovet*. 2018; 21: 117-125. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-117-125>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В IV Римском консенсусе функциональных расстройств органов пищеварения (2016) под функциональными билиарными расстройствами желчевыводящих путей подразумевают состояния, при которых отмечаются типичные приступы билиарной боли при отсутствии явных признаков органического поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей. Характеристики билиарной боли выделены на основании анализа обширного клинического материала и представлены в материалах IV Римского консенсуса (табл. 1).

Клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в основе появления боли при функциональных билиарных расстройствах лежат висцеральная гиперчувствительность и преходящее нарушение оттока желчи – так называемая функциональная обструкция, связанная с недостаточным снижением сопротивления в области шейки желчного пузыря и сфинктера Одди. Вследствие недостаточного расслабления (спазма) гладкомышечных клеток этих структур нарушается опорожнение желчного пузыря и отток желчи в 12-перстную кишку. Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушенной реактивности сфинктеров связывают с воздействием литогенной желчи, влиянием воспаления низких градаций, снижением чувствительности к холецистокинину, а у больных, перенесших холецистэктомию, – функциональной перестройкой сфинктера Одди, повышением базального давления в нем и учащением фазовых сокращений [1, 2]. Желчные пути имеют тесную нейрогуморальную связь с 12-перстной кишкой, а их перистальтика – с мигрирующим моторным комплексом; его нарушения, очевидно, могут провоцировать функциональные изменения со стороны желчных путей [3].

В IV Римском консенсусе выделены следующие формы функциональных билиарных расстройств:

- функциональная билиарная боль (код E1),
- функциональное расстройство желчного пузыря (ЖП; код E1a),
- функциональное расстройство сфинктера Одди (СО) билиарного типа, которое устанавливается главным образом пациентам, перенесшим холецистэктомию (код E1b) [1].

Соответствующие диагностические критерии приведены в таблице 2.

В российской практике для обозначения подобных нарушений традиционно применялся термин «дискинезии желчевыводящих путей», при этом нужно отметить, что четких диагностических критериев не было разработано.

В Международной классификации болезней (МКБ-10) функциональным расстройствам желчных путей соответствуют такие диагнозы, как «спазм сфинктера Одди», «постхолецистэктомический синдром», «другие уточненные болезни желчного пузыря». Функциональное расстройство СО, выделенное в IV Римском консенсусе, также соответствует 2-му типу дисфункции СО по милуокской классификации, долгие годы применявшейся для выделения различных типов нарушений со стороны этого сфинктера [4]. Появление новых формулировок во

многом связано с тем, что многоцентровое контролируемое исследование EPISOD показало необоснованность выделения 3-го типа дисфункции; дисфункцию 1-го типа предложено выделить как папиллостеноз [5].

Случаи функционального расстройства СО нередко обозначают менее конкретным термином «постхолеци-

● **Таблица 1.** Критерии билиарной боли (Римский консенсус IV, 2016 г.) [1]

● **Table 1.** Criteria for biliary pain (Rome IV consensus, 2016) [1]

Обязательные признаки (должны выполняться все условия):

- Боль локализуется в эпигастальной области и/или правом верхнем квадранте живота
- Нарастает, достигая постоянного уровня (плато); длится ≥ 30 мин
- Возникает с различными временными интервалами
- Достаточно выраженная, что нарушает повседневную деятельность пациента или заставляет обращаться за неотложной помощью
- Не имеет четкой связи с опорожнением кишечника (связь менее чем в 20% эпизодов)
- Не имеет четкой связи с изменением положения тела (связь менее чем в 20% эпизодов)
- Не имеет четкой связи с приемом средств, подавляющих кислотопродукцию (связь менее чем в 20% эпизодов)

Поддерживающие критерии:

- Боль может быть связана с тошнотой, рвотой
- Боль может иррадиировать в спину и/или подлопаточную область справа
- Боль может пробуждать пациента от сна

● **Таблица 2.** Диагностические критерии функциональных билиарных расстройств согласно IV Римскому консенсусу (все указанные симптомы должны отмечаться в последние 3 мес. при условии первого появления симптомов не менее чем за 6 мес. до постановки диагноза) [1]

● **Table 2.** Diagnostic criteria for functional biliary disorders according to Rome IV consensus (all specified symptoms should be reported in the last 3 months provided that the onset of initial symptoms occurred at least 6 months before the diagnosis has been established) [1]

Тип функционального билиарного расстройства	Критерии
E1. Билиарная боль	Типичная билиарная боль при условии исключения органической патологии, функционального расстройства ЖП и сфинктера Одди
E1a. Функциональное расстройство ЖП	• Типичная билиарная боль • Отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным ультразвукового исследования • Дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40%) по данным ультразвуковой холецистографии или билюсцинтиграфии; нормальный уровень печеночных ферментов, прямого билирубина, амилазы/липазы в крови
E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа	• Типичная билиарная боль • Повышение печеночных ферментов или расширение желчного протока • Отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений • Дополнительные подтверждающие признаки: нормальный уровень амилазы/липазы, характерные изменения по данным билюсцинтиграфии, манометрии СО

стэктомический синдром». По оценкам, функциональное расстройство СО служит причиной боли в животе после холецистэктомии не менее чем в 10% случаев.

Согласно рекомендациям IV Римского консенсуса и Российской гастроэнтерологической ассоциации, в ряду препаратов для лечения функциональных билиарных расстройств применяются средства, расслабляющие сфинктер Одди и уменьшающие висцеральную гиперчувствительность. Авторы IV Римских критериев с учетом высокого риска осложнений инвазивных вмешательств при функциональном билиарном расстройстве сфинктера Одди большое значение уделяют консервативным лечебным мероприятиям. Среди препаратов, снижающих давление в СО, представлен и тримебутин, в ряде исследований показавший свою эффективность при дисфункции СО. В контролируемом исследовании достоверно показано, что лечение тримебутином позволило избежать сфинктеротомии у 77% пациентов с дисфункцией СО [6, 7]. Клинические работы показывают, что тримебутин улучшает показатели сократимости желчного пузыря, эффективен в купировании билиарной боли после холецистэктомии, нормализует тонус и диаметр холедоха у большинства пациентов после холецистэктомии [2, 8, 9]. У основной массы пациентов клиническая ремиссия заболевания сохраняется в течение месяца после отмены препарата [10].

Под научным руководством академика РАН В.Т. Ивашкина на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко университетской клинической больницы №2 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова при поддержке ПАО «Валента Фарм» была осуществлена неинтервенционная наблюдательная программа TRIBUNE (от *англ.* TRImedat® for Biliary FUnctional diseases patients) по изучению опыта применения препарата Тримедат® (тримебутина малеат) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена в лечении пациентов с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей. Информационные партнеры программы – Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) и Российское общество по изучению печени (РОПИП). Программа одобрена Локальным комитетом по этике.

В ходе наблюдательной программы TRIBUNE преследовалось выполнение следующих задач:

1. Изучить выраженность билиарной боли и диспепсических симптомов у пациентов с функциональными заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей.
2. Исследовать практику применения препарата Тримедат® у этой категории пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу включали пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет с установленными согласно МКБ-10 диагнозами «спазм сфинктера Одди» (К 83.4), «постхолецистэктомический синдром» (К 91.5), «другие уточненные болезни желчного пузыря» (К 82.8), «другие уточненные

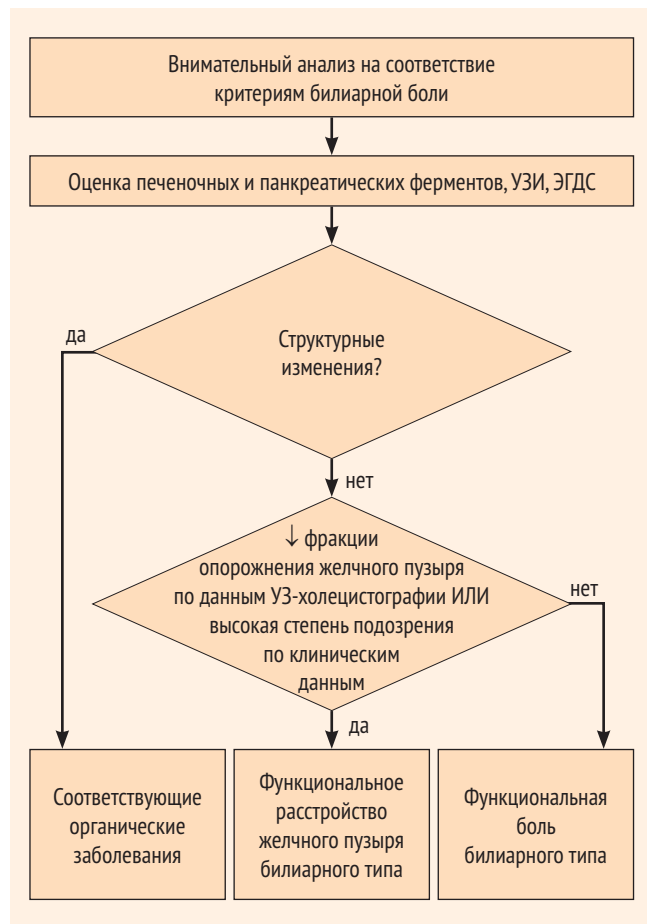
болезни желчевыводящих путей» (К 83.8), «поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей при болезнях, классифицируемых в других рубриках» (К 87.0), если клиническая картина соответствовала функциональным билиарным расстройствам по IV Римским критериям, в случаях, когда врач принял решение назначить лечение препаратом Тримедат® и при условии подписания информированного согласия пациента на участие в программе.

В программу не включали пациентов с органическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, протекающими с выраженной симптоматикой, которая может исказить результаты лечения функциональной билиарной патологии: эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, острым гастритом и дуоденитом, язвенной болезнью, желчнокаменной болезнью до холецистэктомии, холедохолитиазом, острым холециститом, обострением хронического панкреатита, билиарным сладжем по типу «замазкообразной желчи», органическими заболеваниями фатерова сосочка, активным гепатитом, циррозом печени, а также с наличием «симптомов тревоги» (примесь крови в стуле, необъяснимым похуданием, лихорадкой, анемией и другими гематологическими отклонениями), с алкогольной и/или наркотической зависимостью, токсикоманией, с психическими заболеваниями в анамнезе и принимающих психотропные препараты, беременных и в периоде лактации, с повышенной чувствительностью к компонентам препарата Тримедат®; принимавших спазмолитики или прокинетики менее чем за 7 дней до включения в программу. Ведение пациентов осуществлялось гастроэнтерологами и терапевтами, имеющими практический опыт лечения больных с функциональными заболеваниями желчевыводящих путей.

На этапе скрининга основной задачей было исключить наличие перечисленных выше органических заболеваний и подтвердить наличие функционального билиарного расстройства. В установлении функциональных билиарных расстройств в целом придерживались подхода, рекомендованного IV Римским консенсусом (*рис. 1, 2*) [1]. Всем пациентам проводилось полноценное физикальное и дополнительные исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, амилазы, содержания общего белка, креатинина, мочевины, анализ кала на скрытую кровь, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельным осмотром фатерова сосочка. Для дополнительного подтверждения дисфункции ЖП проводилась ультразвуковая холецистография с приемом 20 г сорбитола, растворенных в 100 мл воды; в качестве нормального показателя принято сокращение объема ЖП пузыря не менее чем на 50% через 30–40 мин после приема стимулятора. Для надежного исключения органических изменений желчных путей у больных, перенесших холецистэктомию, проводились магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МР-ХПГ) или эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) органов панкреато-билиарной зоны.

● **Рисунок 1.** Алгоритм обследования для выявления функционального расстройства ЖП (согласно МКБ-10, коды диагноза соответствовали К 82.8, К 83.8, К 87.0)

● **Figure 1.** Examination algorithm to detect functional disorder of gallbladder (according to ICD-10, diagnosis codes corresponded to К 82.8, К 83.8, К 87.0)



Пациентам старше 40 лет или при ранее диагностированном заболевании сердечно-сосудистой системы проводилась электрокардиография.

Пациенты, которым врач принял решение назначить тримебутин малеат (Тримедат®) в стандартной дозе по 200 мг 3 раза в день в течение 28 дней, при наличии критериев включения и отсутствии критериев исключения были включены в наблюдательную программу. Контроль самочувствия и состояния пациента в ходе лечения проводился на каждом визите: 1-м (0 день), 2-м (14-й день $\pm$ 1) и 3-м (28-й день $\pm$ 1).

На каждом визите регистрировали нежелательные реакции, оценивали сопутствующую терапию и оценивали симптомы по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, разработанной и валидизированной на базе кафедры госпитальной терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко [11]. Шкала содержит блоки для оценки диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного синдромов; были внесены небольшие изменения для отдельной оценки синдрома билиарной боли. Пациенты заполняли

Шкалу самостоятельно. Степень выраженности каждого симптома оценивалась по 7 градациям: от «отсутствия симптома» до «сильной выраженности симптома», где 1 балл соответствует отсутствию симптома, а 7 баллов – его максимальной выраженности.

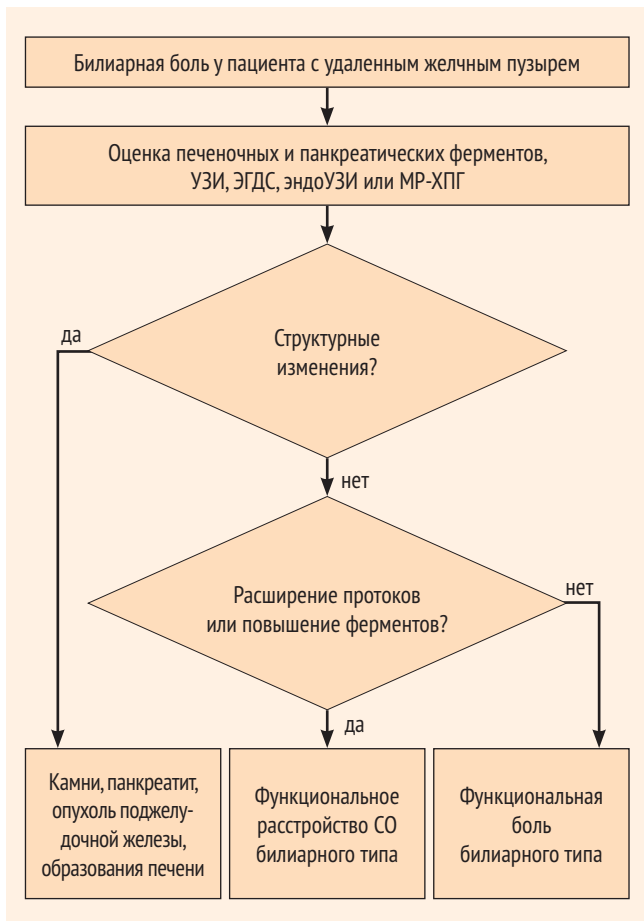
При сохраненном ЖП на завершающем визите повторно проводилась ультразвуковая холецистография.

При каждом посещении врача допускалась коррекция лечения. К препаратам, назначение которых в программе было запрещено, относились прокинетики, спазмолитики (за исключением тримебутин малеата); комбинированный растительный препарат STW-5, нейролептики, антидепрессанты.

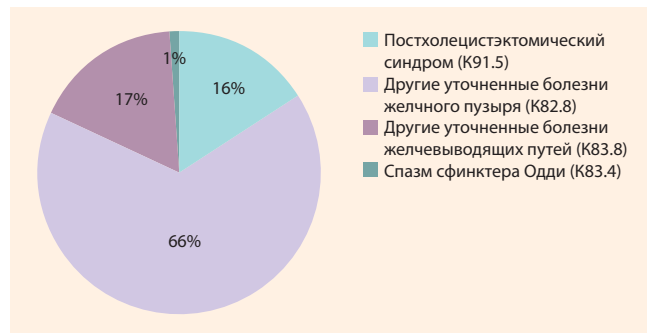
Полученные в ходе обследования и наблюдения данные вносились в первичный медицинский документ (история болезни, амбулаторная карта, дневник пациента) и в индивидуальную регистрационную карту. Статистическая значимость различий данных между визитами оценивалась по критерию Фридмана.

● **Рисунок 2.** Алгоритм обследования для выявления функционального расстройства сфинктера Одди у пациентов, перенесших холецистэктомию (согласно МКБ-10, коды диагноза соответствовали К 83.4, К 91.5)

● **Figure 2.** Examination algorithm to detect functional gallbladder and sphincter of oddi disorders in patients who underwent cholecystectomy (according to ICD-10, the diagnosis codes corresponded to К 83.4, К 91.5)



● **Рисунок 3.** Распределение клинических форм в соответствии с формулировками диагноза по МКБ-10 (n = 100)
 ● **Figure 3.** Distribution of clinical forms in accordance with the wording of the diagnosis according to ICD-10 (n = 100)



Исследуемая популяция

В программе приняли участие 100 пациентов (33 (33%) мужчины и 67 (67%) женщин), средний возраст которых составил $42,2 \pm 13,2$ года (18–65 лет).

На рисунке 3 представлена доля тех заболеваний (согласно МКБ-10), диагноз которых был установлен пациентам – участникам программы для объяснения происхождения билиарной боли. В соответствии с формулировками IV Римского консенсуса, у большинства пациентов (83 (83%)) имелось нарушение функции ЖП; у 16 (16%) был удален ЖП, и картина соответствовала функциональному расстройству СО, одному пациенту диагноз дисфункции СО установлен при сохраненном ЖП.

На момент включения основные анамнестические и физикальные данные получены у всех пациентов (n = 100).

Продолжительность анамнеза приступов билиарной боли составила < 1 года у 40 (40%), 1–3 года – у 35 (35%), > 5 лет – у 25 (25%) пациентов. У 16 (16%) больных в анамнезе основная локализация билиарной боли в 96 (96%) случаев соответствовала правому подреберью, в 78 (78%) также отмечалась эпигастральная локализация болевых ощущений.

У основной массы пациентов (n = 78 (78%)) приступы билиарной боли или дискомфорта в эпигастральной области и правом подреберье возникали 2–4 раза в месяц. В подавляющем большинстве случаев (n = 90 (90%)) каждый 2–3-й приступ характеризовался достаточно высокой интенсивностью; по крайней мере каждый третий приступ значительно нарушал повседневную активность и вынуждал прибегать к дополнительному приему лекарств или обращаться за медицинской помощью. У 22 (22%) пациентов по крайней мере каждый третий приступ билиарной боли сопровождался тошнотой или рвотой.

Примерно у трети пациентов между приступами боль полностью разрешалась, остальные отмечали сохранение слабых болевых ощущений или дискомфорта между отдельными эпизодами усиления.

На момент осмотра выраженность болезненности при пальпации в проекции ЖП и желчевыводящих путей оценивалась врачом как выраженная у 11 (11%), умеренная – у 38 (58%), небольшая – у 31 (31%) случаев.

У 61 (61%) пациента исследуемой группы отмечались сопутствующие заболевания: неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 23 (23%), хронический гастрит с диспепсией смешанного типа – у 13 (13%), артериальная гипертензия – у 7 (7%), нетяжелый субкомпенсированный сахарный диабет 2 типа – у 3 (3%), аутоиммунный тиреоидит без нарушений функции щитовидной железы – у 2 (2%), мочекаменная болезнь – у 2 (2%), синдром раздраженного кишечника – у 2 (2%), бронхиальная астма – у 1 (1%), гемангиома печени – у 1 (1%), дивертикулез сигмовидной кишки – у 1 (1%), ожирение – у 1 (1%), остеохондроз поясничного отдела позвоночника с радикулопатией – у 1 (1%), доброкачественная гипербилирубинемия Жильбера – у 1 (1%), псориаз – у 1 (1%), хронический функциональный запор – у 1 (1%), хронический панкреатит вне обострения – у 1 (1%). До включения в программу 22 (22%) пациента получали терапию препаратами панкреатина, 11 (11%) – антисекреторными препаратами, 7 (7%) – ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. К моменту начала программы 8 (8%) пациентов завершили сопутствующую терапию.

При лабораторных исследованиях у 1 (1%) пациента отмечены клинически незначимые отклонения показателей содержания тромбоцитов и СОЭ. В 3 (3%) случаях установлено повышение активности сывороточных трансаминаз, в 1 (1%) – гамма-глутамилтранспептидазы, не превышающее две верхние границы нормы, вероятно, связанное со стеатозом печени и не имеющее клинического значения в настоящей работе.

При трансабдоминальном УЗИ органов брюшной полости у всех пациентов диаметр желчных протоков соответствовал норме; среднее значение диаметра холедоха составило $4,5 \pm 1,5$ мм, диаметра главного панкреатического протока – $1,7 \pm 0,4$ мм. У 58 (58%) пациентов обнаружена незначительная взвесь в ЖП (не достигавшая степени сладжа), у 10 (10%) – выраженное диффузное уплотнение поджелудочной железы без явных клинических и лабораторно-инструментальных признаков панкреатита. При ЭГДС в 23 (23%) случаях установлены признаки катарального рефлюкс-эзофагита, в 13 (13%) случаях – признаки хронического гастрита, в 12 (12%) – дуодено-гастрального рефлюкса. Органических изменений фатерова сосочка не установлено.

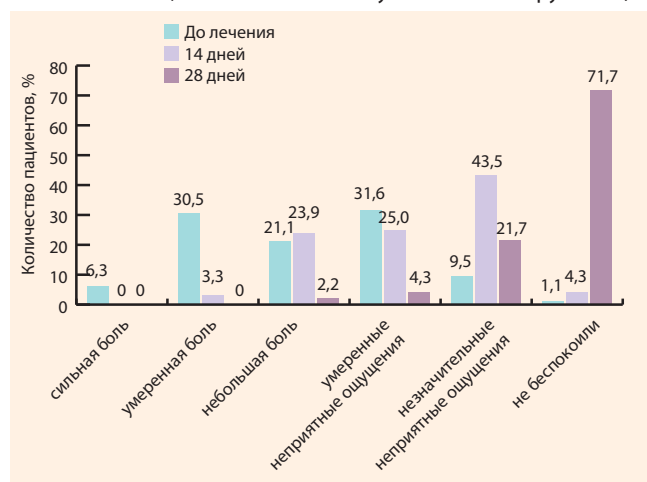
82 (82%) пациентам, у которых клиническая картина соответствовала функциональному расстройству ЖП, проведена УЗ-холецистография со стимулятором сорбитолом. Среднее значение показателя фракции опорожнения ЖП составило $45,8 \pm 13,2\%$.

МР-ХПГ проведена 16 (16%) пациентам, у которых клиническая картина соответствовала функциональному расстройству СО по билиарному типу. Ни в одном случае не установлено расширения и органических изменений желчных и панкреатических протоков. Среднее значение диаметра общего желчного протока составило $6,9 \pm 2,2$ мм, вирсунгова протока – $1,9 \pm 0,9$ мм.

Таким образом, на основании проведенных исследований с большой вероятностью можно было говорить о

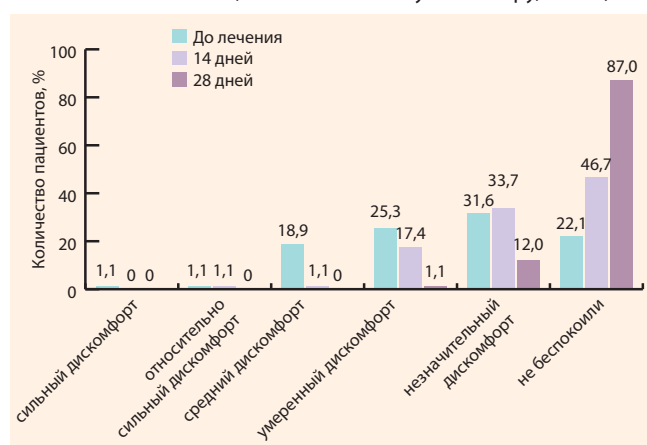
● **Рисунок 4.** Динамика выраженности боли и дискомфорта в подложечной области в ходе лечения (в разделе для оценки симптомов со стороны желчных путей Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов, до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

● **Figure 4.** The dynamics of pain and discomfort severity in the epigastric region during treatment (in the biliary tract symptom rating section of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, before treatment n = 95, after a 14- and 28-day course of therapy n = 92)



● **Рисунок 5.** Динамика выраженности дискомфорта от тошноты в ходе лечения (по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

● **Figure 5.** The dynamics of nausea discomfort severity during treatment (according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, before treatment n = 95, after 14 and 28 days of therapy, n = 92)



наличии у включенных пациентов билиарных расстройств функциональной природы.

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Полный объем исследований и процедур по протоколу программы выполнен у 92 пациентов.

Динамика боли/дискомфорта в эпигастральной области и правом подреберье, оцененная по разделу Шкалы желудочно-кишечных симптомов. В разделе Шкалы, посвященном оценке симптомов со стороны желчных путей, более половины пациентов до начала терапии

оценивали выраженность боли и дискомфорта в подложечной области как умеренную и высокую. Через 14 дней терапии препаратом Тримедат® сильной боли/дискомфорта у пациентов не отмечалось, значительно уменьшилась доля больных, которые характеризовали свои ощущения как умеренные боль/дискомфорт; у 2/3 обследуемых сохранялись боль/неприятные ощущения небольшой выраженности. По окончании лечения у 72% пациентов, согласно данным Шкалы, боли и дискомфорта не отмечалось (различия между визитами оценены по критерию Фридмана, $p < 0,001$, рис. 4).

Динамика выраженности тошноты

При включении в программу почти половина больных периодически испытывала тошноту, причинявшую существенный дискомфорт. На фоне терапии через 14 дней зарегистрировано значительное уменьшение доли пациентов с сильно и умеренно выраженной тошнотой. Через 28 дней у подавляющего большинства (87%) тошноты не отмечалось (различия между визитами оценены по критерию Фридмана, $p < 0,001$, рис. 5).

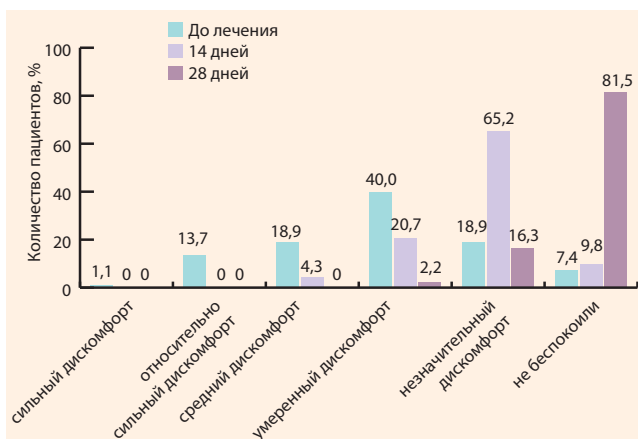
Динамика выраженности вздутия живота

Более чем у половины больных исходно наблюдалось сильно и умеренно выраженное вздутие живота; вздутие той или иной степени беспокоило практически всех пациентов. На фоне лечения уменьшилась доля больных с выраженным и умеренным дискомфортом от вздутия (рис. 6). Одновременно значительно уменьшилась доля больных, которых беспокоило урчание в животе (65,2% исходно против 5,4% через 28 дней терапии). Различия между визитами оценены по критерию Фридмана, $p < 0,001$.

Динамика показателей отдельных блоков Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов, характеризующих определенные синдромы, представлена на рисунке 7.

● **Рисунок 6.** Динамика степени дискомфорта от вздутия живота в ходе лечения (по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов, до лечения n = 95, через 14 и 28 дней терапии n = 92)

● **Figure 6.** The dynamics of degree of abdominal distension discomfort during treatment (according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, before treatment n = 95, after a 14- and 28-day course of therapy n = 92)



Через 28 дней лечения отмечалось достоверное уменьшение выраженности не только синдрома билиарной боли, но и нарушений стула, диспепсического, рефлюксного синдромов (в тех случаях, когда они регистрировались исходно). По критерию Фридмана выявлены достоверные различия через 14 и 28 дней лечения ($p < 0,0001$).

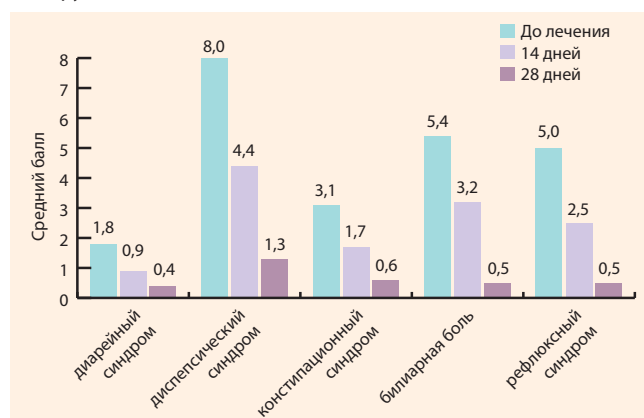
Изменение показателей УЗ-холецистографии по окончании терапии оценивалось у 79 пациентов с функциональным расстройством ЖП. Среднее значение показателя фракции опорожнения ЖП на фоне лечения у этих пациентов достоверно увеличилось - с $44,4 \pm 12,3\%$ до $54,2 \pm 9,5\%$ ($p < 0,0005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучалось влияние тримебутина малеата (Тримедат®) на основные симптомы, отражающие нарушения моторики и висцеральной чувствительности при функциональных билиарных расстройствах. Тримебутин – агонист периферических μ -, κ - и δ -опиоидных рецепторов пищеварительного тракта, оказывающий модулирующее влияние на тонус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от их исходного состояния. В билиарном тракте практически половина нейронов имеет опиоидные рецепторы, здесь высока концентрация энкефалиназы, что подчеркивает важную роль энкефалинов в регуляции функций. Энкефалиноподобные вещества оказывают двойное действие: возбуждающее (посредством влияния на серотонинергические и постганглионарные холинергические нейроны) и подавляющее (предположительно, посредством влияния на Na^+ -каналы) [9, 11]. Тримебутин также блокирует Na^+ -каналы афферентных нейронов, что снижает чувствительность рецепторов к растяжению [12]. Блокада

● **Рисунок 7.** Динамика выраженности желудочно-кишечных синдромов, оцененных по Шкале желудочно-кишечных симптомов, в баллах (до лечения $n = 95$, через 14 и 28 дней терапии $n = 92$)

● **Figure 7.** The dynamics of severity of gastrointestinal syndromes assessed according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale, in scores (before treatment, $n = 95$, after a 14- and 28-day course of therapy, $n = 92$)



Na^+ - и Ca^{2+} -каналов (L-типа и BKCa) клеток гладкой мускулатуры ЖКТ лежит в основе спазмолитического действия [13, 14]. Такое сложное влияние тримебутина, по-видимому, и объясняет отсутствие у него способности провоцировать спазм сфинктеров, что свойственно «чистым» опиоидам, в частности морфину [15, 16]. Тримебутин нормализует эвакуацию из желудка, индуцирует III фазу мигрирующего моторного комплекса, снижает висцеральную чувствительность [13, 17].

В настоящей наблюдательной программе на этапе отбора пациентов были проведены исследования с целью исключения органических заболеваний; при этом план обследования максимально был приближен к рекомендованному IV Римским консенсусом. Основную массу составили случаи функционального расстройства ЖП. У 2% пациентов наблюдалось сочетание с синдромом раздраженного кишечника, у 1% – с функциональным запором, у 23% – с неэрозивной рефлюксной болезнью и у 13% – с хроническим гастритом с диспепсией. В ходе наблюдения проводился анализ не только выраженности боли в эпигастральной области и правом подреберье, отвечающей классическим параметрам «билиарной боли», описанным в Римском консенсусе, но и выраженности дискомфорта без связи с приемом пищи, который, по мнению исследователей, в данном случае также характеризует наличие билиарной дисфункции. Тримедат® назначался в стандартной дозе на срок 28 дней. На фоне лечения отмечено достоверное уменьшение симптомов, связанных с расстройством моторики и гиперчувствительности желчных путей (билиарной боли и дискомфорта в эпигастральной области и правом подреберье). Кроме того, наблюдалась положительная динамика рефлюксного, диспепсического синдрома и нарушений стула как проявлений упомянутых выше заболеваний, нередко сочетающихся с функциональными билиарными расстройствами.

Данные УЗ-холецистографии свидетельствуют об улучшении опорожнения ЖП на фоне лечения. Можно предположить, что это отражает не столько улучшение сократимости самого ЖП, сколько устранение «функциональной обструкции» и сопротивление желчеоттоку в зоне сфинктеров.

ВЫВОДЫ

Исследование показало, что применение препарата Тримедат® у пациентов, страдающих функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, сопровождалось уменьшением тяжести основных симптомов: билиарной боли, тошноты, вздутия живота.

Также у значительной части пациентов с дисфункцией ЖП наблюдалось повышение фракции опорожнения ЖП.

В соответствии с представленными в статье данными и результатами проведенного исследования можно рассматривать тримебутин (Тримедат®) в качестве одного из основных средств для лечения функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди.

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi. *Disorders*. 2016; 150(60): 1420–1429.e2 doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.035.
2. Barthet M., Bouvier M., Pecout C., Berdah S., Viviani X., Mambri P., Abou E., Salducci J., Grimaud J.C. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12(7): 647-652.
3. Xu X., Li Q., Zhou L., Ru L. Neurochemical mechanism of the gastrointestinal interdigestive migrating motor complex in rats with acute inflammatory stomach ache. *Neural Regeneration Research*. 2012; 7(27): 2136-2143. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.27.008.
4. Seetharam P., Rodrigues G. Sphincter of Oddi and its Dysfunction. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2008; 14(1): 1-6. doi: 10.4103/1319-3767.37793.
5. Wilcox C.M. Sphincter of Oddi dysfunction Type III: New studies suggest new approaches are needed. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015; 21(19): 5755-5761. doi: 10.3748/wjg.v21.i19.5755.
6. Vitton V., Delpy R., Gasmi M., et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 20: 15–21.
7. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.-M., Gasmi M., Grimaud J.-C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2012; 18(14): 1610-1615. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1610.
8. Afghani E., Lo S.K., Covington P.S., Cash B.D., Pandol S.J. Sphincter of Oddi Function and Risk Factors for Dysfunction. *Frontiers in Nutrition*. 2017; 4: 1. doi: 10.3389/fnut.2017.00001.
9. Ballal M.A., Sanford P.A. Physiology of the sphincter of Oddi – the present and the future? Part 1. *Saudi J Gastroenterol*. 2000; Sep, 6(3): 129-46.
10. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий Врач*. 2014; 2: 56–60. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Opioid receptor agonist trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. *Lechashchy Vrach*. 2014; 2: 56-60.] (In Russ).
11. Алексеев Н.Ю. Диагностика и прогнозирование течения патологии печени при воздействии альфа-аманитина: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05. Воронеж, 2006. 141 с. [Alekseev N.Yu. Diagnosis and prognosis of the course of liver pathology under the influence of alpha-amanitine: dissertation of PhD in medicine: 14.00.05. Voronezh, 2006; 141 p.] (In Russ).
12. Blanquet F., Bouvier M., Gonella J. Action of trimebutine in cat and rabbit colon: evidence of an opioid-like effect. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985; Sep, 234(3): 708-12.
13. Fioramonti, Bueno. Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut*. 2002; 51(Suppl 1): i91 – i95. Riviere. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol*, 2004 April, 141(8): 1331–1334.
14. Roman et al. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *JPET*. 1999; 289: 1391–1397.
15. Pol O., Alameda F., Puig M.M. Inflammation enhances μ -opioid receptor transcription and expression in mice intestine. *Mol Pharmacol*. 2001; 60: 894–9.
16. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regulatory peptides*. 2009; 155(1-3): 11-17. doi: 10.1016/j.regpep.2009.03.012.
17. Collins S.M., Daniel E.E. Opiate modulation of gastrointestinal motility and the actions of trimebutine. *Can J Gastroenterol*. 1991; 5: 185-193.

ТРИМЕДАТ®

РИТМ ПИЩЕВАРЕНИЯ, КАК ПО НОТАМ

• Контроль спазма¹

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

• Контроль боли¹

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

• Контроль моторики²

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)

1. Яковенко Э.П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // РМЖ (Русский медицинский журнал). - 2009. - Т.11. - № 2. - С. 48-53.
2. Трухан Д.И. и др. Тримебутин в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - №. - 11-6. - С.1072-1076.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®



Детям – 3 раза в день³

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)³
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)³
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)³



Взрослым

200 мг - 3 раза в день³
или
300 мг - 2 раза в день⁴

Курс 4 недели, 3 раза в день³

На правах рекламы.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

АО «Валента Фарм»
141101, Россия, МО, г. Щелково,
ул. Фабричная, д. 2,
Тел.: +7 (495) 933 48 62
Факс: +7 (495) 933 48 63

VALENTA