

Г.М. ДЮКОВА, д.м.н., профессор, А.П. ПОГРОМОВ, д.м.н., профессор, М.Л. ЛЕОНОВА, М.Г. МНАЦАКАНЯН, к.м.н., О.В. ТОЩЯН, Д.В. ХАЛЯПИНА, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССАНТА ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ ДУЛОКСЕТИНА В ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Представлены результаты собственного исследования, в котором приняли участие 55 больных с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК и ФД). Пациенты принимали препарат из группы СИОЗСН – дулоксетин (Симбалта) в дозе 60 мг/сут. После 8 нед. терапии отмечено достоверное снижение выраженности боли и других клинических симптомов со стороны ЖКТ, ассоциированных, эмоциональных и психопатологических симптомов. Клиническая ремиссия наступила в течение полугода у 75% больных, а у 25% в течение 6–8 мес. лечения. У 67% пациентов достигнутый эффект сохранялся в течение года после отмены препарата.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, синдром раздраженной кишки, дулоксетин

■ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В гастроэнтерологической практике хронические болевые синдромы наиболее часто представлены функциональными расстройствами желудка и кишечника: функциональная желудочная диспепсия (ФЖД) и синдром раздраженной кишки (СРК). Обе эти клинические формы чрезвычайно распространены и относятся к классическим функциональным заболеваниям ЖКТ согласно Римским критериям функциональных расстройств ЖКТ III 2006 г. [4]. Согласно этим критериям функциональной желудочной (неязвенной) диспепсией (ФЖД) считают симптомокомплекс, включающий боли или ощущение дискомфорта в подложечной области, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии после еды, вздутие живота, тошноту, рвоту, отрыжку, изжогу и другие симптомы, при которых, несмотря на тщательное обследование, не удается выявить органическое заболевание.

Диагноз СРК устанавливается, если имеет место дискомфорт или рецидивирующая абдоминальная боль на протяжении 3 мес. в течение одного года, которая ассоциируется с двумя или более признаками: уменьшение боли после дефекации; боль связана с изменением частоты и консистенции стула. В качестве дополнительных признаков выделяют: изменения частоты и формы стула; изменения продвижения каловых масс по толстой кишке; выделение слизи с калом; метеоризм или чувство распирания. Непременным условием диагностики является отсутствие органической патологии кишечника.

Клиническая картина ФЗ ЖКТ определяется не только симптомами со стороны кишечника, но и внекишечными расстройствами. Среди последних выделяют симптомы со стороны сердечно-сосудистой, вестибулярной, урогенитальной, респираторной систем, боли в других частях тела (головные, тазовые, боли в спине и пр.), а также нарушения сна, аппетита

и активности (астения) [9–11]. Наряду с внекишечными соматическими симптомами, у этой категории больных выявляются аффективные и психопатологические симптомы. Так, в исследовании Hershfield [5] показано, что аффективные расстройства (тревога или депрессия) в 5,6 раза чаще встречались у больных с СРК по сравнению с больными с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона). Для больных с ФЗ ЖКТ характерны изменения поведения, связанные с пищеварением и выделением пищи (избирательность в еде, проблемы туалета и пр.), что в свою очередь приводит к ограничительному поведению и значительному нарушению качества жизни. Таким образом, больные с ФЗ ЖКТ в качестве ведущих симптомов сообщают о болях и нарушении функций ЖКТ, однако при более детальных исследованиях этих больных закономерно выявляются коморбидные соматические, аффективные и психопатологические симптомы, которые могут определять тяжесть течения заболевания, выраженность инвалидизации и качество жизни.

В терапии функциональных расстройств ЖКТ применяют следующие группы препаратов: антихолинергические препараты (Гастроцепин), антидиарейные препараты (Имодиум), прокинетики (Метоклопрамид, Домперидон, Тегасерод), слабительные, антагонисты серотониновых (5-HT₃) рецепторов (Алосетрон) и антидепрессанты.

■ ТЕРАПИЯ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Необходимость использования при ФЗ ЖКТ психотропных препаратов или препаратов, действующих на уровне центральной нервной системы, основана на трех положениях:

1. У пациентов ФЗ ЖКТ часто наблюдаются ассоциированные психоэмоциональные синдромы – депрессия, тревога, соматизация.
2. Антидепрессанты обладают доказанной эффективностью в отношении хронических болевых синдромов.
3. Препараты данной группы оказывают влияние как на висцеральную гиперчувствительность, так и на измененную моторику.

До недавнего времени ТЦА рассматривались в качестве основных в лечении ФЗ ЖКТ. Данные исследований показывают, что ТЦА эффективны у каждого третьего больного. Однако большое количество и выраженность побочных эффектов ТЦА ограничивают их применение, особенно при длительной терапии [1, 3, 7, 8].

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) широко используются в лечении ФЗ ЖКТ [6]. Однако препараты данной группы незначительно воздействуют на норадреналиновые системы, поэтому в должной мере не купируют болевой синдром.

Препарат последней генерации дулоксетин (Симбалта) является селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и, помимо антидепрессивного действия, способен эффективно купировать болевой синдром [12]. В литературе нами обнаружено только одно исследование, касающееся эффективности дулоксетина при лечении 15 больных с синдромом раздраженного кишечника [2]. Дулоксетин в этом исследовании показал достоверное улучшение в отношении боли, тяжести заболевания, тревоги и качества жизни, при этом почти у половины больных были побочные явления, которые, по мнению авторов, могут ограничить прием препарата у этой категории больных. Задачей нашего исследования было изучение эффективности дулоксетина (Симбалта) в отношении как специфических ЖКТ-симптомов, так и коморбидных, или ассоциированных, симптомов (соматических, аффективных и психопатологических) у больных с ФЗ ЖКТ, а также определение его безопасности и переносимости у данной категории больных.

ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖКТ ДУЛОКСЕТИНОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач были изучены 55 больных, из которых 25 (45,5%) страдали функциональной желудочной диспепсией (ФЖД), а у 30 (54,4%) был диагностирован СРК. Все пациенты были обследованы согласно рекомендациям Римских критериев III пересмотра: клинический анализ симптоматики и анамнеза; эзофагогастродуоденоскопия с проведением теста на H. pylori; колоноскопия и/или ирригоскопия; изучение частоты и формы кала (Бристольская шкала форм кала).

Больные обеих групп получали дулоксетин (Симбалта) в дозе 60 мг 1 раз в сутки. В течение первых трех дней приема более чем у половины больных отмечались следующие нежелательные эффекты: тошнота – 27 (49,1%), слабость – 24 (43,6%), сердцебиение – 15 (27,3%), нарушения сна – 15 (27,3%), повышенная утомляемость – 11 (20%), выраженное снижение трудоспособности – 5 (9,1%). В связи с появлением нежелательных эффектов и сохранением их в течение недели приема у 13 (23,6%) больных проведена коррекция режима дозирования: уменьшение дозы до 30 мг/сут и изменение времени приема препарата – перенос на вечернее время. Эта тактика полностью себя оправдала, что привело к улучшению состояния и исчезновению симптомов. После улучшения состояния доза препарата вновь была увеличена до 60 мг/сут у 7 (12,7%) больных (без

развития нежелательных симптомов), у 6 (19,9%) больных доза 30 мг/сут осталась до окончания курса терапии. Таким образом, в течение 8 нед. лекарство получали все 55 пациентов. Через 8 нед. у многих больных было отмечено клиническое улучшение (уменьшение и снижение интенсивности, а также исчезновение любого из всех имеющихся у пациента симптомов: основные ЖКТ-симптомы, соматизированные симптомы, проявления ограничительного поведения), однако при 8-недельном приеме не удалось достичь клинической ремиссии, под которой подразумевалось исчезновение основных признаков заболевания. Сохранившиеся симптомы носили эпизодический характер, были кратковременны и купировались самостоятельно, т. е. они не соответствовали главному критерию РК III: продолжительность симптомов по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес. С целью достижения клинической ремиссии лечение было продолжено в той же дозе у всех больных. Длительность лечения составила от 4 до 9 мес. Сроки достижения клинической ремиссии указаны в *таблице 1*.

Оценка клинических и психометрических показателей в процессе лечения проводилась в три этапа: 1) при поступлении, 2) через 8 нед. терапии, 3) после окончания терапии, т. е. по мере достижения клинической ремиссии (от 4 до 9 мес.). Оценивались следующие параметры:

Клинические:

- наличие и выраженность симптомов со стороны желудка и кишечника,
- оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ),
- наличие и выраженность коморбидных внекишечных проявлений,
- оценка психопатологических синдромов, касающихся приема пищи и отправлений кишечника (оригинальная анкета, включающая «навязчивые ритуалы», ограничительное поведение, стрессогенные кишечные реакции и другие проявления) [13].

Психометрические:

- уровень депрессии (опросник Бека),
- уровень актуальной и личностной тревоги (опросник Спилбергера),
- степень алекситимии (TAS 26).

Результаты лечения

На фоне лечения было отмечено достоверное уменьшение боли как в эпигастриальной области, так и по ходу кишечника. Ее интенсивность, оцененная с помощью ВАШ, уменьшилась с 4,8 до 2,5 после 8 нед. терапии и до 1,6 после окончания курса лечения (достоверность $p < 0,0001$).

Таблица 1. Сроки достижения клинической ремиссии у больных ФЗ ЖКТ при лечении препаратом Симбалта

Длительность курса терапии	Количество больных	% больных
4 мес.	9	16,4
5 мес.	6	10,9
6 мес.	27	49,1
8 мес.	10	18,2
9 мес.	3	5,5

Как следует из *таблицы 2*, через 8 нед. лечения отмечено достоверное снижение симптомов со стороны ЖКТ: уменьшилось чувство кома в горле и пищеводе ($p < 0,03$), боль в эпигастрии ($p < 0,004$) и по ходу толстой кишки ($p < 0,001$), тошнота ($p < 0,002$), связь болей в животе с дефекацией ($p < 0,05$), тенезмы ($p < 0,002$). Такие симптомы, как чувство дискомфорта в эпигастриальной области, отрыжка, расстройство стула (запоры, диарея, чередование запоров и диареи), метеоризм, уменьшились незначительно. После окончания курса лечения практически все симптомы существенно уменьшились или полностью исчезли.

Динамика коморбидных, или ассоциированных, симптомов на фоне приема Симбалты представлена в *таблице 3*.

После 8 нед. лечения уменьшились некоторые ассоциированные симптомы: потливость, головокружение ($p < 0,04$), колебания артериального давления ($p < 0,02$), боли другой локализации (головная боль, кардиалгия, боль внизу живота у женщин) ($p < 0,02$). После окончания курса лечения практически все ассоциированные симптомы существенно уменьшились или полностью исчезли.

У всех больных, получавших препарат Симбалта, после полного курса терапии достоверно снизились показатели депрессии ($p < 0,05$) и актуальной ($p < 0,001$) и личностной тревоги ($p < 0,001$).

По окончании курса лечения выявлено закономерное снижение большинства психопатологических проявлений: феномен мытья рук ($p < 0,005$), проблема туалета ($p < 0,04$), домашняя еда ($p < 0,001$), отказ от командировок ($p < 0,005$), стрессогенные кишечные реакции ($p < 0,005$), ограничение досуга ($p < 0,001$), ритуалы утреннего и/или вечернего туалета ($p < 0,05$). Положительная динамика этих показателей свидетельствует об улучшении качества жизни больных, самореализации в различных сферах жизни. Однако сохранение у многих больных привычных ритуалов даже на фоне полной клинической ремиссии можно расценивать как основной повод для назначения психотерапии. После окончания терапии у всех больных в течение года проводилось катamnестическое наблюдение. У 37 (67,3%) больных ремиссия сохранялась в течение года, у 11 (20%) в течение полугода и у 7 (12,7%) менее полугода.

Таблица 2. Динамика симптомов со стороны ЖКТ у больных ФЗ ЖКТ # на фоне приема препарата Симбалта

	До лечения	После 8 нед. лечения	Окончание курса терапии
Всего больных	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
Чувство кома в горле	24 (43,6%)	10 (18,2%) *	1 (1,8%)
Чувство кома в пищеводе	13 (23,6%)	6 (10,9%) *	-
Изжога	8 (14,5%)	5 (9,1%)	-
Чувство кислого во рту	5 (9%)	2 (3,6%)	-
Боль в эпигастрии	32 (58,2%)	13 (23,6%) **	4 (7,3%)
Тяжесть/дискомфорт в эпигастрии	47 (85,5%)	35 (63,6%)	8 (14,5%)
Отрыжка	40 (72,7%)	37 (67,3%)	2 (3,6%)
Тошнота	33 (60%)	11 (20%) **	-
Боль по ходу толстой кишки	37 (62,3%)	21 (38,2%) **	3 (5,5%)
Метеоризм	52 (94,5%)	40 (72,7%)	7 (12,7%)
Расстройства стула	54 (98,2%)	26 (47,3%) *	3 (5,5%)
Связь боли с дефекацией	26 (47,3%)	14 (25,5%) *	-
Тенезмы	7 (12,7%)	1 (1,2%) **	-

Количество больных, у которых этот симптом наблюдался; * Достоверность $p < 0,05$ в сравнении с фоном; ** Достоверность $p < 0,005$ в сравнении с фоном

Таблица 3. Динамика ассоциированных симптомов у больных ФЗ ЖКТ # на фоне лечения препаратом Симбалта

	До лечения	После 8 нед. лечения	Окончание курса терапии
	Абсол./%	Абсол./%	
Всего больных	55 (100%)	55 (100%)	55 (100%)
Потливость	31 (56,4%)	15 (27,3%) *	-
Головокружение	40 (72,7%)	14 (25,5%) *	-
Боли другой локализации	43 (83,6%)	23 (41,8%) *	6 (10,9%)
Колебания АД	17 (30,9%)	7 (12,7%) *	1 (1,8%)
Сердцебиение	34 (61,8%)	26 (47,3%)	4 (7,3%)
Снижение аппетита	16 (29,1%)	10 (18,2%)	-
Слабость/утомляемость	41 (74,5%)	31 (56,4%)	-

Количество больных, у которых этот симптом наблюдался; * Достоверность $p < 0,05$ в сравнении с фоном (до лечения)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что дулоксетин (Симбалта) эффективен не только при депрессии и болевом синдроме у пациентов с ФЗ ЖКТ, но и оказывает положительное воздействие на неболевые симптомы со стороны ЖКТ, коморбидные, или ассоциированные, симптомы в других системах, а также на психопатологические синдромы. С помощью 8-недельного курса терапии удалось добиться лишь уменьшения выраженности симптоматики, а для достижения клинической ремиссии потребовался курс терапии длительно — от 4 до 9 мес., у большинства больных не менее полугода. Достигнутый эффект был устойчив в течение года после отмены лечения более чем у половины больных. Дулоксетин в дозе 60 мг вызвал значительное количество побочных эффектов, которые регрессировали при временном снижении дозы и последующем возвращении к начальной дозе или переходе на терапию в дозе (30 мг). Полученные результаты подтверждают справедливость рекомендаций, сформулированных в Римских критериях III, согласно которым длительность терапии антидепрессантами подобных больных должна быть не менее года.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.