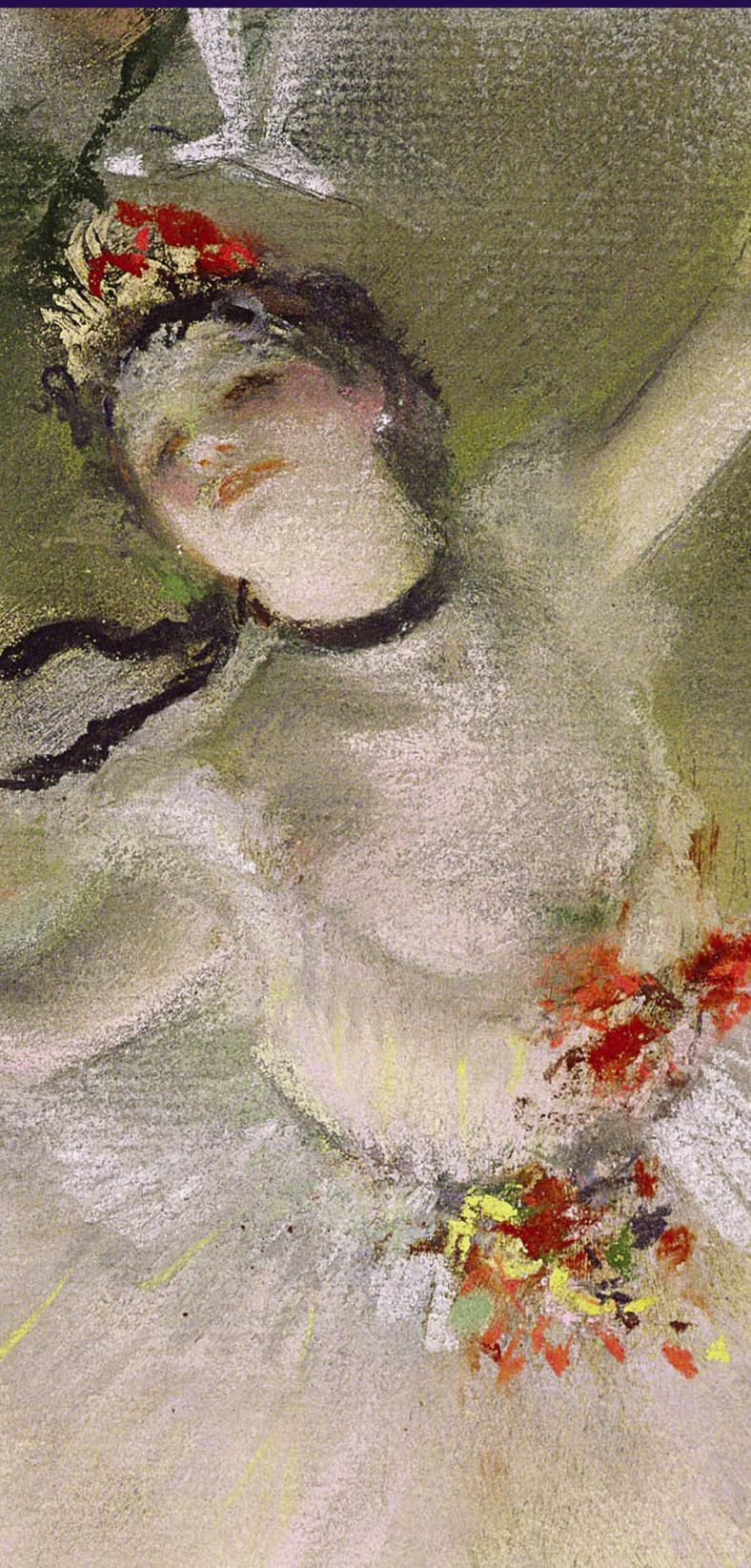




ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

[под редакцией А.Б. Смулевича]

РЕПРИНТ



Стрезам в лечении синдрома раздраженного кишечника

М.Ф.Осипенко, Е.Е.Моисеенко, С.И.Холин

Материал опубликован в №3, 2012 г.

Стрезам в лечении синдрома раздраженного кишечника

М.Ф.Осипенко, Е.Е.Моисеенко, С.И.Холин

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

Минздрава РФ

Резюме. Для оценки эффективности и безопасности анксиолитика Стрезама в лечении синдрома раздраженного кишечника была сформирована группа из 30 больных. 15 человек наряду со спазмолитиками получали Стрезам, остальные получали терапию без анксиолитиков. Помимо определения выраженности клинических симптомов, оценивались вегетативная дисфункция, психоэмоциональное состояние и качество жизни. Курс лечения составил 1 мес. Оценка состояния производилась исходно, по окончании лечения и через 6 мес. Включение анксиолитика Стрезама в комплексное лечение больных показало его хорошую переносимость и эффективность в комплексном лечении данного функционального расстройства. Уменьшение выраженности тревожности и вегетативной дисфункции имело более продолжительный характер при его включении в комплексное лечение.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Стрезам, тревожность, качество жизни, вегетативная дисфункция.

Strezam in the treatment of irritable bowel syndrome

M.F.Osipenko, E.E.Moiseenko, S.I.Cholin

Novosibirsk State Medical University

Summary. The group of 30 patients was formed to assess the efficiency and safety of an anxiolytic Strezam in treatment of irritable bowel syndrome. 15 patients received Strezam and spasmolitics as well, others were treated without anxiolytic. Besides the heaviness of clinical symptoms autonomic dysfunction, psycho-emotional state and quality of life were assessed. The course of treatment was one month long. Study of data was done before the treatment, at the end of treatment and in 6 months. Anxiolytic Strezam demonstrated good tolerability and efficiency in in complex treatment of patients with irritable bowel syndrome. Reduction severity of anxiety and autonomic dysfunction was more prolonged in the combined treatment.

Key words: irritable bowel syndrome, Strezam, anxiety, quality of life, autonomic dysfunction.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное хроническое нарушение деятельности кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт связаны с актом дефекации или изменениями в частоте и/или консистенции стула при отсутствии явных органических причин, их вызывающих [1]. Распространенность СРК в населении колеблется в пределах 10–15%. Эта патология снижает качество жизни (КЖ) больных, требует значительных затрат на обследование и лечение, приводит к нетрудоспособности. По данным разных авторов, от 70 до 90% пациентов с СРК страдают сопутствующими психическими расстройствами, в частности депрессиями (включая дистимию), тревожными расстройствами (включая панические атаки), шизофренией [2, 3], расстройствами эмоциональной сферы и тревожными нарушениями.

Больные с СРК уязвимы к воздействию стрессов: обнаружены корреляции между тяжестью СРК и числом психотравмирующих ситуаций в анамнезе пациентов.

Традиционная терапия СРК включает спазмолитики, антидиарейные препараты, осмотические слабительные, антихолинергические препараты, агонисты серотонинергических рецепторов, антидепрессанты и анксиолитики [4, 5]. К последней группе относится этифоксин (Стре-

зам), который используется на протяжении последних 17 лет для купирования тревожно-депрессивных расстройств [6]. С одной стороны, он вызывает стимуляцию γ -аминомасляных рецепторов (ГАМК-рецепторов). Стрезам повышает активность ГАМК, что приводит к открытию хлорных каналов и тем самым облегчает попадание в них ионов хлора. Соответственно, наблюдается гиперполяризация мембраны, что проявляется подавлением активности нейронов. Второй механизм действия препарата связан со стимуляцией выработки нейростероидов в глиальных клетках, которые опосредованно стимулируют ГАМК-рецептор, повышают ГАМК-Кергическую трансмиссию.

В ряде исследований показана эффективность Стрезама при купировании тревожных расстройств, в том числе и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта [6–10].

Цель исследования – оценить эффективность использования Стрезама в комплексном лечении СРК.

Материалы и методы исследования

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО НГМУ, методом случайной выборки включены 30 больных, подписавших информированное согласие. Дизайн исследования – когортное открытое сравнительное исследование в 2 группах. Диагноз СРК

Таблица 1. Динамика показателей в процессе лечения больных СРК в основной группе

Показатели		Исходно М±м	Через 1 мес М±м	Через 6 мес М±м	p – попарное сравнение, 95% ДИ. Исходно через 1 мес	p – попарное сравнение, 95% ДИ Исходно через 6 мес
Оценка ВД	Оценка врачом	39,5±0,9	20,8±0,7	30,7±0,8	0,006 (8,51–17,53)	0,047 (-0,6–4,1)
	Самостоятельная оценка	29,7±1,3	15,1±0,7	22,8±0,7	0,010 (2,26–14,8)	0,047 (-0,8–4,5)
Тревожность по шкале Спилбергера–Ханина	Ситуационная	52,9±5,8	30,2±5,4	38,3±6,7	0,011 (1,5–15,1)	0,03 (6,1–19,8)
	Личностная	57,6±5,2	42,4±5,9	50,7±3,7	0,012 (2,18–15,34)	0,028 (5,08–17,1)
	Тревожность	15,3±2,8	7,0±2,1	9,6±2,6	0,005 (3,52–7,28)	0,032 (5,3–12,1)
	Депрессия	15,5±2,6	8,3±2,9	14,6±2,7	0,007 (2,74–6,92)	0,206 (-2,1–6,3)
Жалобы: абдоминальные боли		3,5±0,4	1,4±0,6	1,8±0,9	0,001 (1,28–2,56)	0,03 (1,1–2,1)

Таблица 2. Динамика показателей (баллы) в процессе лечения больных СРК в группе сравнения

Показатели		Исходно М±м	Через 1 мес М±м	Через 6 мес М±м	p – попарное сравнение, 95% ДИ. Исходно через 1 мес	p – попарное сравнение, 95% ДИ. Исходно через 6 мес
Оценка ВД	Оценка врачом	37,6±1,0	32,8±0,9	31,0±0,9	0,057 (27,4–41,1)	0,035 (1,1–3,5)
	Самостоятельная оценка	27,4±0,9	25,1±1,3	28,5±0,8	0,038 (1,24–3,1)	0,184 (-1,3–3,2)
Тревожность по шкале Спилбергера–Ханина	Ситуационная	51,8±6,8	47,9±5,7	49,6±6,8	0,140 (-3,3–11,0)	0,137 (-2,0–9,1)
	Личностная	57,8±7,6	51,5±5,3	53,5±5,5	0,036 (1,31–3,3)	0,08 (-1,9–4,1)
Шкала HADS	Тревожность	14,7±1,7	13,6±1,1	13,3±2,2	0,111 (-4,1–7,4)	0,06 (-2,1–6,3)
	Депрессия	14,7±4,4	11,3±4,1	11,3±4,8	0,035 (1,1–3,4)	0,02 (2,8–7,1)
Жалобы: абдоминальные боли		3,6±0,4	1,7±0,5	3,4±0,3	0,0001 (2,1–3,3)	0,06 (-2,4–7,0)

(смешанный – по типу стула, с преобладанием боли) всем больным установлен на основе Римских критериев III и рекомендаций WGO [11]. Длительность заболевания составила от 1 до 5 лет и более.

Основная группа насчитывает 15 пациентов (12 женщин, 3 мужчин) в возрасте 27,2±7,32 года; группа сравнения – 15 (13 женщин, 2 мужчин) в возрасте 26,9±8,17 года. Исходно группы сопоставимы по возрасту, полу, выраженности симптомов, показателям вегетативной дисфункции (ВД), уровню тревожности. На всех больных заполнялась анкета с указанием симптомов и анамнеза. Исключалась паразитарная, глистная инвазия, а также глютеновая энтеропатия.

Оценка жалоб проводилась на основании данных, вносимых пациентами самостоятельно в разработанную нами карту пациента: интенсивность боли оценивалась по 4-балльной шкале Likert: 0 – отсутствие боли, 1 – слабая выраженность боли (можно не замечать, если не думать об этом), 2 – умеренная выраженность боли (не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон), 3 – сильная выраженность боли (нарушает дневную активность или сон), 4 – очень сильная боль (значительно нарушает дневную активность или сон); динамика кратности и качества стула, наличие тошноты, метеоризма и диссомнии.

Синдром ВД оценивался в баллах по предложенной А.М.Вейном (1991 г.) специальной анкете, включающей 24 вопроса. Опросник для выявления признаков вегетативных изменений заполнялся обследуемым и лечащим врачом. Положительный ответ на каждый вопрос оценивался от 3 до 10 баллов. При самостоятельном заполнении анкеты критерием ВД счита-

лось количество баллов более 15, при врачебном осмотре – более 25.

Оценка психоэмоционального состояния проводилась по шкале самооценки Спилбергера–Ханина, позволяющей определить коэффициент личностной и/или ситуационной тревожности. Величины коэффициента тревожности расценивались следующим образом: менее 41 – низкая тревожность, 41–45 – умеренная тревожность, 46 и более – высокая.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS составлена из 14 утверждений, обслуживающих 2 подшкалы: подшкала А – «тревога» и подшкала D – «депрессия». Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). При интерпретации данных учитывается суммарный показатель по каждой подшкале (А и D), при этом выделяются 3 области значений: 0–7 баллов – норма, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и более – клинически выраженная тревога/депрессия.

Для оценки КЖ использовался универсальный стандартизированный опросник, применяемый в популяционных и специальных исследованиях, – MOS SF-36. Опросник состоит из 36 вопросов и включает 8 шкал, которые можно подразделить на 2 группы:

1. Определяет физический компонент здоровья (Physical health – PH), включает шкалы «физическое функционирование» (ФФ) – ограничение выполнения физических нагрузок; «ролевое функционирование» (РФ) – выполнение будничной деятельности; «выраженность болевого синдрома» (ФБ) – интен-

Рис. 1. Динамика показателей КЖ в основной группе – исходно и через 1 мес.

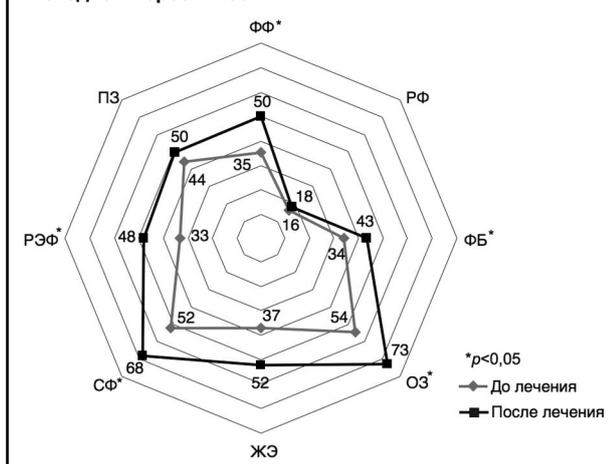


Рис. 2. Динамика показателей КЖ в группе сравнения – исходно и через 1 мес после лечения.

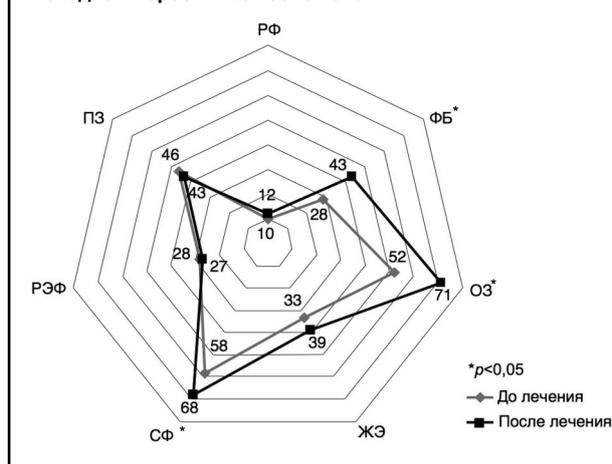


Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей в процессе лечения больных СРК основной группы и группы сравнения

Показатели		Через 1 мес			Через 6 мес		
		Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> между группами	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i> между группами
Оценка ВД	Оценка врачом	20,8±0,7	32,8±0,9	0,001 (5,60–7,74)	30,7±0,8	31,0±0,9	0,376 (-1,3–5,07)
	Самостоятельная оценка	15,1±0,7	25,1±1,3	0,0001 (6,48–10,18)	22,8±0,7	28,5±0,8	0,016 (1,1–5,07)
Тревожность по шкале Спилбергер-Ханина	Ситуационная	30,2±5,4	47,9±5,7	0,0001 (14,2–15,91)	38,3±6,7	49,6±6,8	0,003 (6,85–9,87)
	Личностная	42,4±5,9	51,5±5,3	0,03 (3,1–13,1)	50,7±3,7	53,5±5,5	0,149 (-1,9–8,41)
Шкала HADS	Тревожность	7,0±2,1	13,6±1,1	0,005 (5,8–11,3)	9,6±2,6	13,3±2,2	0,001 (7,04–8,63)
	Депрессия	8,3±2,9	11,3±4,1	0,008 (4,4–9,3)	14,6±2,7	11,3±4,8	0,06 (-1,1–5,7)
Жалобы: абдоминальные боли		1,4±0,5	1,7±0,5	0,331 (-2,2–1,9)	1,8±0,9	3,4±0,3	0,001 (3,02–3,29)

сивность боли; «общее состояние здоровья» (ОЗ) – оценка самочувствия в настоящее время.

2. Характеризует психологический компонент здоровья (Mental health – МН), включает следующие шкалы: «психическое здоровье» (ПЗ) – характеризует настроение; влияние эмоционального состояния на «ролевое эмоциональное функционирование» (РЭФ) – степень влияния эмоционального состояния на повседневную деятельность; «витальность», «жизненная активность» (ЖЭ) – ощущение себя полным сил; «социальное функционирование» (СФ) – степень ограничения социальной активности.

Ответы на вопросы выражаются в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов шкалы соответствует более высокому КЖ. Все пациенты получали спазмолитическую терапию: спазмолитик (гиосцина бутилбромид – 30 мг/сут). Пациентам основной группы наряду со спазмолитиком назначался Стрезам в дозе 150 мг/сут (по 50 мг 3 раза в день).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по t-критерию Стьюдента. Рассчитывались доверительные интервалы – показатели, позволяющие оценить, в каких пределах может находиться истинное значение параметра, диапазон колебаний истинных значе-

ний; 95% доверительный интервал (ДИ) означает, что истинное значение в 95% лежит в его пределах. Оценка состояния проводилась исходно, через 1 мес (по окончании курса терапии); через 6 мес осуществлялся опрос по телефону.

Результаты исследования

Исходно все больные имели признаки ВД, а также высокий уровень ситуационной и личностной тревожности. Клинически выраженная тревога по HADS зарегистрирована более чем у 80%, субклинически выраженная депрессия – почти у 90% больных (средние значения соответствующих показателей приведены в табл. 1 и 2).

Полученные данные подтверждают приводимую в литературе информацию, согласно которой около 70% больных, страдающих гастроэнтерологической патологией, имеют разные варианты тревожных состояний и нуждаются в их коррекции [12], что в наибольшей степени относится к пациентам с функциональными заболеваниями пищеварительной системы. Одним из часто встречающихся нарушений эмоциональной сферы у больных с гастроэнтерологической патологией являются именно непсихотические психические расстройства невротического регистра. Общая их черта – наличие тре-

воги, сопровождающейся выраженным вегетативным компонентом (реакция зрачков, учащенное дыхание, сухость во рту, потливость, диарея, колебания артериального давления, тахикардия, нарушения сна и аппетита, снижение либидо и потенции и др.). Различные проявления этих расстройств были выявлены и в нашем исследовании.

Терапия, направленная на купирование исключительно гастроэнтерологических симптомов, не всегда дает желаемый результат, поскольку не обеспечивает полную редукцию эмоциональных и вегетативных расстройств, как правило, являющихся звеньями патогенеза патологии. В подобных случаях психотерапия включает применение малых доз антидепрессантов и транквилизаторов, среди которых ведущее положение занимают бензодиазепины. Однако последние вызывают нежелательные явления (седативный, миорелаксирующий эффект, поведенческая токсичность и др.), что определило выбор этифоксина в качестве альтернативы традиционным транквилизаторам.

Согласно данным литературы [6, 8, 10] при приеме Стрезама наблюдается минимальный риск развития побочных эффектов. В нашем исследовании в группе, получавшей Стрезам, побочные эффекты зарегистрированы в виде дневной сонливости, прошедшей после уменьшения дозы препарата до 100 мг/сут, – у 1 (6,7%) пациента; диссомнии – у 1 (6,7%) пациента; аллергической реакции в виде крапивницы – у 1 (6,7%) пациента; астении – у 2 (13,4%) пациентов, совпавшей у 1 пациентки с началом менструации и прошедшей после ее окончания; ухудшения переносимости небольших доз алкоголя – у 2 (13,4%) пациентов. Отмена препарата потребовалась только в случае возникновения аллергической реакции.

На момент окончания курса лечения (через 1 мес) у больных 2 групп отмечено улучшение состояния (см. табл. 1, 2). При этом статистически значимо снизились выраженность боли, а также уровень ВД в группах, а уровни тревожности по всем шкалам – только в основной группе (см. табл. 1). В основной группе (табл. 3) отмечены также статистически значимое снижение показателей ВД, тревожности (по шкалам Спилбергера–Ханина и HADS), а также редукция депрессии. В этой группе улучшились показатели по шкалам «интенсивность боли», «общее здоровье» и «жизненная активность». Пациенты отмечали расширение социальных контактов, снижение раздражительности и страхов. Намечались тенденции к улучшению по шкале «ролевое функционирование» (стабилизация эмоционального фона) и психического здоровья (соответствует снижению тревожно-депрессив-

ных проявлений) – рис. 1. В группе сравнения через 1 мес приема спазмолитиков улучшились показатели по шкалам «социальное функционирование», «боль» и «общее здоровье» (рис. 2).

Спустя 6 мес от момента начала наблюдения статистически значимые различия с исходными данными были получены в 2 группах по уровню выраженности боли, ВД и уровню депрессии. При этом лишь в основной группе больных сохранялся статистически значимый, более низкий сравнительно с исходным уровень тревожности (см. табл. 1).

К числу преимуществ Стрезама, обеспечивающих его эффективное применение в гастроэнтерологической практике, относится выраженная специфическая анксиолитическая активность (гипнотическое, вегетостабилизирующее действие) при отсутствии влияния на психомоторные, когнитивные функции и мышечный тонус, а также таких нежелательных эффектов, как развитие толерантности, привыкания и синдрома отмены.

Литература

1. Longstreth G, Thompson W, Chey W et al. Functional bowel disorders gastroenterol 2006; 130: 1480–91.
2. Ruedert L, Quatero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10 (8). CD003460.
3. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32 (7): 1221–33.
4. Trinkle KE, Nabata MC. Treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36 (3): 275–82.
5. Grover M, Drossman DA. Centrally acting therapies for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40 (1): 183–206.
6. Папий ИГ, Резниченко ИГ, Севак НМ. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: особенности клинического течения и медикаментозной терапии. *Новости медицины и фармации*. 2007; 6 (210).
7. Spadone C, Glikman M. Etifoxine: a new look at the GABA receptor and anxiety. *Encephale* 2008; 34 (1): 1–11.
8. Mancini J, Thirion X, Masut A et al. Anxiolytics, hypnotics, and antidepressants dispensed to adolescents in a French region in 2002. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15 (7): 494–503.
9. Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21 (3): 139–49.
10. Успенский ЮП, Балукова ЕВ. Патоморфоз тревожных расстройств у больных с дисбиозом кишечника. *Лечащий врач*. 2009; 7: 704.
11. WGO Practice Guideline Irritable bowel syndrome 2009. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15232>
12. Осипенко М.Ф., Храмов Ю.А., Макарова Т.А., Вдовенко Е.Г. Роль Грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Терапевт. архив*. 2000; 72 (10): 23–7.
13. Levy R, Olden K, Naliboff B et al. Aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2006; 130: 1447–58.

Сведения об авторах

Осипенко Марина Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава РФ. E-mail: ngma@bk.ru

Моиссенко Елена Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава РФ. E-mail: elemo@ngs.ru

Холин Сергей Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава РФ. E-mail: chols60@ngs.ru

- ▶ **Выраженная** противотревожная активность⁽¹⁾
- ▶ **Управление симптомами тревоги**⁽¹⁾
- ▶ **Сохранение** внимания, концентрации и памяти⁽²⁾
- ▶ **Нет эффекта рикошета**⁽³⁾ и привыкания⁽³⁾

Стрезам®

этифоксина гидрохлорид

Подавляет тревогу, а не пациента



3–4 капсулы в день

- В зависимости от выраженности тревоги, курс от нескольких дней до 4–6 недель
- Максимальный непрерывный курс – 12 недель⁴

¹ Александровский Ю.А., Краснов В.Н., Незнанов Н.Г., Ромасенко Л.В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройством адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование // Российский психиатрический журнал, 2010. – № 1 – С. 80–84.

² Schlichter R. et al. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the nonbenzodiazepine anxiolytic etifoxine. *Neuropharmacology*. 2000; 39: 1523–1535.

³ Micallef J. et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnemonic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2001; 15: 209–216.

⁴ Shtatzberg AF. Anxiety and adjustment disorder. A treatment approach. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 20–4.