

Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами

Профессор Е.В. Голованова

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Лечение больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой довольно сложную задачу и часто оказывается недостаточно эффективным. Одной из причин неэффективности лечения является недооценка выраженности психоэмоциональных расстройств, присутствующих у пациентов, и необходимости их коррекции. При функциональных расстройствах ЖКТ наблюдается снижение активности стресслимитирующих систем, обусловленное, в частности, снижением уровня γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и, соответственно, активности ГАМК-ергической системы торможения. При этом начинает преобладать активность стрессреализующей системы и создаются условия для развития биологически отрицательного стресса (дистресса), а в дальнейшем — для формирования устойчивой патологии (тревожных состояний, депрессии и т. д.). Этим объясняется совокупность развивающихся при функциональных расстройствах ЖКТ симптомов: раздражительности, нервозности, дрожи, мышечного напряжения, головных болей напряжения, потливости, сердцебиения, головокружения в сочетании с дискомфортом в эпигастральной области и симптомами диспепсии. Таким образом, возмещение недостатка ГАМК будет способствовать коррекции систем торможения в центральной нервной системе. Одним из способов устранения дефицита ГАМК является применение фенильного производного ГАМК — аминифен[®] (аминофенилмасляной кислоты). В статье представлены два клинических случая применения лекарственного препарата Анвифен[®] (аминофенилмасляная кислота) у пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ.

Ключевые слова: функциональное расстройство, синдром раздраженного кишечника, ГАМК, аминифен[®], аминофенилмасляная кислота, тревожность, Анвифен.

Для цитирования: Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. РМЖ. 2020;6:45–48.

ABSTRACT

Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders

E.V. Golovanova

A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow

Management of functional gastrointestinal (GI) disorders is a complex task. In many patients, treatment efficacy is insufficient. Underestimation of the severity of psychological and emotional disorders and a need for their management is one of the causes of ineffective treatment. Functional GI disorders are associated with reduced activity of stress-limiting systems, in particular, decreased levels of γ -aminobutyric acid (GABA) and GABAergic system activity. Under these circumstances, stress-realizing system prevails thus providing the conditions for the development of biologically negative stress (distress) and, later, persistent diseases (i.e., anxiety, depression etc.). This accounts for a set of symptoms associated with functional GI disorders, i.e., irritability, nervousness, trembling, muscle tension, tension headache, hyperhidrosis, palpitation, dizziness coupled with epigastric discomfort and dyspeptic symptoms. Therefore, compensating GABA deficiency will correct inhibiting systems of the central nervous system. Aminophenylbutyric acid, phenyl derivative of GABA, compensates GABA deficiency. This paper describes two case histories of prescribing Anvifen[®] (aminophenylbutyric acid) for functional GI disorders.

Keywords: functional disorder, irritable bowel syndrome, GABA, aminophenylbutyric acid, anxiety, Anvifen.

For citation: Golovanova E.V. Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders. RMJ. 2020;6:45–48.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обусловлена высокой распространенностью патологии и выраженным снижением качества жизни больных. Сочетание двух и более функциональных расстройств за счет синдрома взаимного отягощения характеризуется увеличением интенсивности клинических симптомов, что в еще большей степени усугубляет тяжесть состояния больного [1, 2].

Лечение больных с функциональными расстройствами на различных уровнях ЖКТ и их сочетанием представляет собой довольно сложную задачу и часто оказывается недо-

статочно эффективным. Одной из причин неэффективности лечения является недооценка выраженности психоэмоциональных расстройств в виде тревожности и депрессии и необходимости их коррекции.

РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

По мнению исследователей, в развитии функциональных заболеваний всех уровней ЖКТ играют роль различные факторы, перечисленные в таблице 1. Наибольшее

Таблица 1. Факторы, влияющие на развитие функциональных расстройств ЖКТ [2, 3]

Факторы ранней жизни	Психосоциальные факторы	Физиологические факторы
Генетические	Стрессовые ситуации	Моторика ЖКТ
Социокультурные	Личностные черты	Сенситивность ЖКТ
Средовые	Психологический статус	Иммунная дисфункция
	Восприимчивость к стрессам	Изменения микробиоты
	Преодоление трудностей	Алиментарный фактор
	Социальная поддержка	

значение, по мнению исследователей, имеют психосоциальные факторы [3].

Именно дисфункция центральной нервной системы (ЦНС) чаще всего является основополагающей не только в возникновении, но и в прогрессировании функциональных расстройств ЖКТ. Предполагается, что комплексное воздействие психосоциальных, физиологических (повышенная висцеральная чувствительность) и средовых факторов с раннего возраста нарушает взаимодействие ЦНС с периферическим звеном нервной системы, которое обеспечивает деятельность органов ЖКТ (ось «головной мозг — ЖКТ») [4, 5]. Развившиеся в юном или молодом возрасте функциональные расстройства в последующем приводят к выраженным нарушениям в психоэмоциональной сфере, что сопровождается прогрессирующим нарастанием дисбаланса в работе ЖКТ. При этом эмоциональное состояние больного из-за фиксации на своем болезненном, «неизлечимом» состоянии на фоне неэффективного лечения традиционными препаратами прогрессивно ухудшается. Установлено, что примерно у 75–80% больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК) выявляются сопутствующие функциональные вегетативные нарушения, аффективные, тревожные, депрессивные или ипохондрические расстройства [6].

В последней редакции европейских рекомендаций по диагностике и лечению функциональных расстройств ЖКТ (Римский консенсус IV пересмотра, 2016) один из главных акцентов вновь сделан на выраженной взаимосвязи данной патологии с нарушениями нервной системы, что нашло отражение в обновлении терминологии [3]. Так, определение «функциональное расстройство» заменено на «нарушение церебро-интестинального взаимодействия», а «функциональная абдоминальная боль» теперь трактуется как «нарушение центрального восприятия гастроинтестинальной боли» [3, 4]. Очевидно, что коррекция этих нарушений патогенетически необходима для нормализации взаимодействия ЦНС и энтеральной нервной системы.

С целью коррекции психоэмоционального статуса при неэффективном лечении препаратами, нормализующими моторику ЖКТ, международные и отечественные эксперты рекомендуют применение антидепрессантов [4, 7, 8]. В последние годы в качестве альтернативы этим препаратам все чаще применяются анксиолитики (препараты с противотревожным действием), которые имеют преимущество в силу низких рисков развития побочных эффектов, а также препараты, обладающие анксиолитическим компонентом действия.

Известно, что при функциональных расстройствах ЖКТ имеется снижение активности стресслимитирующих систем, обусловленное, в частности, снижением уровня

γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и, соответственно, активности ГАМК-ергической системы торможения. При этом начинает преобладать активность стрессреализующей системы и создаются условия для развития биологически отрицательного стресса (дистресса), а в дальнейшем — для формирования устойчивой патологии (тревожных состояний, депрессии и т. д.). Этим объясняется совокупность развивающихся при функциональных расстройствах ЖКТ симптомов: раздражительность, чувство нервозности, дрожь, мышечное напряжение, головные боли напряжения, потливость, сердцебиение, головокружение в сочетании с дискомфортом в эпигастральной области и симптомами диспепсии [9]. Таким образом, возмещение недостатка ГАМК будет способствовать коррекции систем торможения в ЦНС.

Возможности коррекции дефицита ГАМК

Одним из способов устранения дефицита ГАМК является применение фенильного производного ГАМК — аминифенилмасляной кислоты (**Анвифен®**). Фенильное кольцо в β-положении в данной молекуле существенно повышает ее липофильность и позволяет ГАМК проникать через гематоэнцефалический барьер в ткань мозга. Важным отличием и преимуществом аминифенилмасляной кислоты в сравнении с бензодиазепиновыми и другими препаратами с исключительно седативным действием является то, что ведущим в спектре действия аминифенилмасляной кислоты является активирующий компонент.

Аминифенилмасляная кислота хорошо изучена и в течение многих лет активно применяется в неврологической практике у взрослых и детей. По результатам многочисленных экспериментальных и клинических исследований, в т. ч. двойного слепого плацебо-контролируемого [10], аминифенилмасляная кислота у больных с психоневрологическими расстройствами активирует интеллектуальную деятельность, увеличивает выносливость и переносимость физических нагрузок, снижает признаки астенизации, раздражительности, агрессии [11, 12]. Кроме этого, на фоне применения данного препарата повышается физическая и умственная работоспособность, что проявляется повышением внимания, улучшением памяти, скорости и точности сенсорно-моторных реакций [13, 14]. В реальной клинической практике показано, что при курсовом приеме аминифенилмасляной кислоты уменьшается выраженность либо полностью купируются вазовегетативные симптомы: головная боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональная лабильность, снижается чувство тревоги, напряженности и беспокойства, нормализуется сон [15, 16].

По данным отечественных исследователей, важным преимуществом аминифенилмасляной кислоты по сравнению с антидепрессантами является ее безопасность [11, 12]. Это обусловлено тем, что попытка увеличить дозу аминифенилмасляной кислоты приводит не к увеличению активности дофаминовых нейронов, а к их торможению (поскольку эффект активации может быть получен только при применении терапевтических доз) [12, 17]. Поэтому лица, использующие этот препарат самостоятельно и, возможно, даже без медицинских показаний, фактически не могут выйти за пределы терапевтического диапазона. В обзоре зарубежных экспертов отмечено, что серьезные нежелательные явления при длительном применении и превышении дозы развиваются достаточно редко, а летальные исходы не были зарегистрированы [18].

Таким образом, способность аминофенилмасляной кислоты улучшать функциональное состояние головного мозга, реализуемая за счет нормализации его метаболизма и влияния на мозговую кровоток, дает основание для применения аминофенилмасляной кислоты при функциональных неврологических расстройствах, в т. ч. при функциональных расстройствах ЖКТ и их перекрестах, с целью воздействия на важное патогенетическое звено развития и последующего стойкого существования болезни и, соответственно, повышения эффективности лечения.

Клинические наблюдения

Клинический пример 1. Больной М., 32 года, с диагнозом СРК наблюдается у разных гастроэнтерологов в течение 7 лет. Впервые клинические симптомы появились на фоне психотравмирующей ситуации, связанной с семейными проблемами. Больной жаловался на появление диареи до 3–4 р./сут, сопровождающейся болями в различных отделах живота схваткообразного характера, а также на головные боли, общее плохое самочувствие. Не обращался к врачу, симптоматика постепенно регрессировала. Однако в последующие годы отметил появление аналогичных симптомов при каждой стрессовой ситуации. Часто повторяющиеся эпизоды диареи с болевым синдромом заставили обратиться к врачу. При первичном обращении диагноз СРК с диареей выставлен без эндоскопического исследования. Были назначены противодиарейное средство и спазмолитик (мебеверин).

Проведенное лечение быстро купировало симптомы, однако не повлияло на частоту их рецидивов. При последующем обращении проведена колоноскопия, по результатам которой органической патологии не выявлено. Результаты анализов крови, мочи, кала были в пределах нормальных значений. Диагноз был подтвержден, и больному последовательно назначались различные спазмолитики (мебеверин, альверина цитрат, тримебутин, гиосцина бутилбромид) в сочетании с противодиарейными средствами. Со временем эффект от лечения становился менее выраженным и все чаще симптомы появлялись вновь и вновь. У больного появились навязчивые мысли о том, что врачи не провели ему полноценного обследования и диагноз неверный, поскольку лечение не помогает. Проводились неоднократные дополнительные обследования, в т. ч. повторное эндоскопическое исследование, по результатам которых органической патологии не выявлено. На этом фоне значительно ухудшилось эмоциональное состояние пациента: он практически постоянно жаловался на слабость, повышенную утомляемость, плохое настроение, головные боли. При очередном обращении к врачу больной настаивал на консультации психоневролога. Психоневролог порекомендовал добавить к стандартной терапии Анвифен® в дозе 250 мг 3 р./сут курсом 14 дней с целью нормализации психоэмоционального состояния. На фоне применения данного препарата больной отметил выраженное облегчение не только основных симптомов СРК (боль, нарушение стула), но и значительное улучшение сопутствующих симптомов: через неделю улучшилось



АНВИФЕН®

аминофенилмасляная кислота

Противотревожное средство с ноотропным эффектом

для взрослых и детей с 3-х лет



Снижает чувство тревоги, нормализует сон¹



Уменьшает проявления астении, повышает интерес и мотивацию¹



Показан при головокружениях¹



Улучшает умственную работоспособность (внимание, память, скорость реакций)¹

Без привыкания, седации и миорелаксации

РУ Анвифен — ЛСР-006779/09-250809

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Анвифен® от 25.01.2019

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для конференции

Реклама

настроение, регрессировала слабость, повысилась работоспособность. Необходимо отметить, что после курса лечения данным препаратом у больного длительно отсутствовали обострения, а при появлении очередного эпизода диареи с абдоминальной болью (через полгода после комбинированного лечения) повторная комплексная терапия с применением аминокислотной кислоты позволила вновь получить длительный положительный эффект. Таким образом, у данного пациента не удавалось достичь хорошего эффекта от стандартной терапии СРК, что сопровождалось прогрессированием патологии. Добавление аминокислотной кислоты в схему терапии позволило добиться нормализации эмоционального состояния, что, в свою очередь, способствовало выраженному клиническому эффекту и снижению частоты рецидивов. Необходимо отметить, что в представленном клиническом случае подобное комбинированное лечение могло быть назначено психоневрологом значительно раньше, что сократило бы частоту рецидивов и увеличило эффективность купирования симптомов.

Клинический пример 2. Больная С., 26 лет, впервые обратилась к гастроэнтерологу 2 года назад с жалобами на выраженное тягостное переполнение в эпигастриальной области после приема небольших количеств пищи, отрыжку воздухом, запоры с частотой дефекации реже 3 р./нед., сопровождающиеся болями в животе различной локализации, усиливающимися по мере наполнения кишечника. На этом фоне отмечала ухудшение общего самочувствия в виде снижения настроения и головных болей. Принимаемые самостоятельно слабительные средства (преимущественно стимулирующие) приводили к активной дефекации с еще более выраженным болевым синдромом и последующим повторным развитием запора. Пациентка отмечала, что симптомы появились в период обучения в университете, и связывала начало заболевания с изменением режима питания (редкие приемы пищи, частые перекусы в пунктах быстрого питания, отсутствие возможности посетить туалет в течение дня). При осмотре не обнаружено каких-либо симптомов органической патологии, результаты клинических анализов крови и мочи были в пределах нормальных значений. Эндоскопическое исследование нижних отделов ЖКТ позволило выявить гипомоторную дискинезию толстой кишки без органических изменений, при эндоскопии верхних отделов патологии не выявлено, *Helicobacter pylori*: реакция отрицательная. Пациентке был поставлен диагноз перекреста функциональной диспепсии (вариант постпрандиального дистресс-синдрома) и СРК с запором. На фоне первичного лечения, включающего коррекцию пищевого и водного режимов и восполнение дефицита пищевых волокон в рационе, отмечался кратковременный эффект. Назначение осмотического слабительного позволило добиться учащения дефекации до 5 р./нед., однако пациентка отмечала сохранение абдоминального болевого синдрома и чувства тягостного переполнения в эпигастрии после еды. Для купирования болевого синдрома были назначены спазмолитики, однако это вызвало урежение дефекаций и усиление болей. Применение прокинетики, а в последующем тримебутин также не привело к существенному положительному эффекту, симптомы сохранялись. В связи с неэффективным лечением эмоциональное состояние больной существенно ухудшилось, появились тревожные мысли о тяжелом заболевании. Назначение лекарственного препарата Анвифен® в суточной

дозе 750 мг после консультации психоневролога улучшило ситуацию. Лечение препаратом в течение 10 дней на фоне соблюдения диетических рекомендаций и приема по требованию осмотических слабительных позволило добиться полного купирования болевого синдрома и регресса эмоциональных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические ситуации подтверждают эффективность включения аминокислотной кислоты в схемы лечения функциональных расстройств ЖКТ на разных уровнях, а также их перекреста [2] у больных, которые ранее неоднократно проводили стандартное лечение в рамках клинических рекомендаций. Однако врачами не была назначена медикаментозная коррекция психоэмоциональных нарушений, что приводило к нарастанию частоты обострений и интенсивности клинических симптомов. Таким образом, эффективность и хорошая переносимость препарата Анвифен® позволяют активно использовать его в схемах лечения больных с функциональными расстройствами ЖКТ.

Благодарность

Автор и редакция благодарят закрытое акционерное общество «Фарм-Фирма «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Голованова Е.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства: подходы к коррекции психосоматических нарушений. РМЖ. 2019;27(5):24–29. [Golovanova E.V. Functional gastrointestinal disorders: approaches to the correction of psychosomatic disorders. RMJ. 2019;27(5):24–29 (in Russ.).]
2. Вялов С.С. Факторы патогенеза функциональных нарушений и overlap-синдрома желудочно-кишечного тракта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(2):68–71. [Vyvalov S.S. Factors of the pathogenesis of functional disorders and overlap syndrome of the gastrointestinal tract. RMJ. Medical Review. 2018;7(2):68–71 (in Russ.).]
3. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2019. pii: S0016–5085 (16) 00223–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
4. Vanner S., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. Gastroenterology. 2016. pii: S0016–5085 (16) 00184–0. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.018.
5. Пичугина И.М., Образцова В.С., Фролов Д.И. Нейрогастроэнтерология: преимущества междисциплинарного ведения пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(2):92–96. [Pichugina I.M., Obratsova V.S., Frolov D.I. Neurogastroenterology: benefits of interdisciplinary management of patients. RMJ. Medical Review. 2018;7(2):92–96 (in Russ.).]
6. Дорофеева Г.Д., Бондарь Л.С., Нофаль Али Нджм. Особенности вегетативного статуса, уровня серотонина и гистамина у детей с синдромом раздраженного кишечника. Украинский медицинский альманах. 2001;4(3):59–62. [Dorofeeva G.D., Bondar L.S., Nofal Ali Ndzhm. Features of vegetative status, serotonin and histamine levels in children with irritable bowel syndrome. Ukrainian medical almanac. 2001;4(3):59–62 (in Russ.).]
7. Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; pii: S0016–5085 (16) 00222–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
8. Camilleri M., Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(3):187–194. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.11.
9. Дробижев М.Ю., Федотова А.В., Кикта С.В. Рациональный выбор препарата на основе представлений о патогенезе психического расстройства и механизме его действия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;11:15–21. [Drobizhev M.Yu., Fedotova A.V., Kikta S.V. The rational choice of the drug based on ideas about the pathogenesis of mental disorder and its mechanism of action. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova. 2014;11:15–21 (in Russ.).]
10. Мехилане Л.С., Васар В.Э. Спектр клинического действия фенибуты. Ученые записки Тартуского государственного университета. Выпуск 687. Механизмы действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты. Труды по медицине. Тарту; 1984. [Mehilane L.S., Vasar V.E. The spectrum of clinical action of phenibut. Scientific notes of Tartu State University. Issue 687. Mechanisms of action and clinic of derivatives of gamma-aminobutyric acid. Annals of Medicine. Tartu; 1984 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>