

КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

Н. Корочанская, доктор медицинских наук, профессор,
С. Серикова, доктор медицинских наук,
Е. Васькова
Краевая клиническая больница №2, Краснодар
E-mail: serikovasn@mail.ru

Представлены результаты проспективного сравнительного исследования, в котором изучали разные методы лечения (стандартная терапия и стандартная терапия в сочетании с препаратом масляной кислоты) больных с синдромом раздраженной кишки (СРК). По данным исследования, применение масляной кислоты в комбинации со стандартной терапией повышает эффективность терапии болевого синдрома и позволяет контролировать диарею у пациентов с СРК.

Ключевые слова: гастроэнтерология, синдром раздраженной кишки, висцеральная гиперчувствительность, масляная кислота.

За последние десятилетия изменились темп и качество жизни населения. Стрессовые ситуации на работе и дома, рафинированные продукты питания, хроническое недосыпание или бессонница негативно сказываются на здоровье и могут способствовать развитию функциональных расстройств деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее подвержены этим влияниям, снижающим работоспособность и ведущим к временной ее утрате, молодежь и лица трудоспособного возраста.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) клинически характеризуется абдоминальной болью, как правило, уменьшающейся после дефекации, нарушением режима опорожнения кишечника и (или) изменением консистенции каловых масс, причем эти симптомы сохраняются ≥ 3 дней в течение 1 мес на протяжении последних 3 мес (в соответствии с Римскими критериями III). Консистенция кала (7 типов) оценивается по Бристольской шкале (рис. 1).

Согласно Римским критериям (2006), выделяют следующие варианты СРК [1] (см. рис. 1):

- с запорами (стул 1-го и 2-го типов – $>25\%$ всех актов дефекации, жидкий стул – $<25\%$);
- с диареей (стул 6-го и 7-го типов – $>25\%$ всех актов дефекации, твердый стул – $<25\%$);
- смешанный вариант (стул 1, 2, 6-го и 7-го типов – $>25\%$ всех актов дефекации);
- неклассифицируемый (неспецифический) вариант – нарушения стула, не соответствующие другим вариантам СРК.

Достоверные сведения о распространенности СРК отсутствуют, так как часть пациентов не обращаются за медицинской помощью. Согласно данным одного из последних

метаанализов, в мире СРК страдает 11,2% населения [2, 3], в России, исходя из некоторых региональных данных, – 15% [2, 4]. Женщины болеют в 1,5–3,0 раза чаще; до 50% больных моложе 35 лет [3].

Этиология СРК неизвестна. Многие пациенты отмечают нарастание симптомов в моменты эмоционального напряжения или после приема определенной пищи. К возможным причинам развития СРК относятся также избыточный бактериальный рост, некачественное питание, употребление большого количества газообразующих продуктов, жирной пищи, избыток кофеина, злоупотребление алкоголем, недостаток в рационе продуктов с пищевыми волокнами, переедание. Ключевую роль отводят кишечной инфекции и воспалению слизистой оболочки толстой кишки.

Эти факторы индуцируют 2 основных патогенетических механизма развития СРК: формирование висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) и нарушение моторики кишечника. ВГЧ – повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Поэтому при лечении СРК важно не только бороться со спазмом, но и снижать ВГЧ, что и продемонстрировано в ряде клинических исследований [6–9].

Масляная кислота запатентована в странах Европейского Союза как средство снижения ВГЧ [10]. В России с 2011 г. зарегистрирован препарат масляной кислоты Закофальк, содержащий масляную кислоту в виде бутирата кальция (250 мг) и инулин (250 мг) и характеризующийся таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку.

Нами изучена клиническая эффективность Закофалька, входящего в комплекс терапии при разных вариантах СРК.

В задачи исследования входила оценка влияния препарата Закофальк на болевой синдром (изменение интенсивности и частоты боли, ВГЧ) и другие симптомы: метеоризм, частота и консистенция стула.

В моноцентровое проспективное сравнительное исследование были включены 60 пациентов с СРК, проходившие



Рис. 1. Бристольская шкала стула

обследование и лечение в гастроэнтерологическом центре поликлиники Краевой клинической больницы №2 Краснодара.

Диагноз СРК ставили на основании исключения органической патологии ЖКТ по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе – фиброгастроскопии и фиброколоноскопии) и исходя из соответствия клинической картины Римским критериям III (2006).

В исследование не включали пациентов с органической патологией органов ЖКТ (воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органическая билиарная патология), тяжелой соматической патологией (сердечно-сосудистые заболевания, дыхательная недостаточность и др.), онкологическими заболеваниями любых органов и систем. Из итогового анализа исключали пациентов, которые в период исследования принимали нерекомендованные препараты (анальгетики, комбинации спазмолитиков, месалазин), не посещали врача в рекомендованные сроки и самовольно отменяли прием препаратов или изменяли режим терапии и дозу лекарств.

У включенных в исследование пациентов были разные типы СРК (с запором, диареей); табл. 1.

Исходя из проводимого лечения, пациентов разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 30 больных, получавших

такое лечение: при СРК с запором (n=15) – мебеверин – 200 мг 2 раза в день 2 нед, далее – в режиме по требованию при болях; псиллиум (Мукофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия) – в индивидуально подобранной дозе от 10 до 30 г/сут 4 нед; при СРК с диареей (n=15) – мебеверин – 200 мг 2 раза в день 2 нед, далее – в режиме по требованию; рифаксимин – 200–400 мг 3 раза в сутки + смектит диоктаэдрический – 3 г 3 раза в день в течение 7 дней, затем – лоперамида гидрохлорид 2 мг в индивидуально подобранной дозе в режиме по требованию.

Во 2-ю группу вошли 30 больных с соответствующими вариантами СРК (по 15 человек), получавших то же лечение в комбинации с препаратом масляной кислоты (Закофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 нед.

Длительность терапии составила 4 нед в обеих группах.

Дизайн исследования: 2 визита; при 1-м визите пациентов распределили на 2 группы по 30 человек в каждой, назначили лечение, выдали индивидуальные дневники, в которых больные ежедневно фиксировали свое самочувствие. Через 4 нед больных приглашали на 2-й визит (собирали индивидуальные дневники, проводили анализ полученных данных).

Ко 2-му визиту (через 4 нед) из 1-й группы выбыли 3 человека (2 не заполняли индивидуальный дневник, 1 самостоятельно изменил схему терапии), из 2-й группы – 2 пациента (самостоятельно изменили схему терапии). Таким образом, нами были проанализированы результаты лечения 55 пациентов с СРК в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст – 33,93 года). Женщин было 37 (67%), мужчин – 18 (33%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу СРК.

Эффективность терапии определяли по динамике клинических симптомов (полное купирование, улучшение, отсутствие эффекта), исходя из записей в индивидуальных дневниках пациентов.

Степень выраженности и интенсивность боли в животе оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 1 до 10 (0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимальная боль), метеоризм – тоже по ВАШ в баллах от 1 до 10 (0 баллов – метеоризм отсутствует, 10 баллов – максимально выражен; табл. 2). Оценивали также характер стула (частота в день и консистенция – по Бристольской шкале).

Пациенты определяли удовлетворенность терапией по 10-балльной шкале: 0 баллов – полностью удовлетворен, 3–7 баллов – частично удовлетворен; 10 баллов – не удовлетворен. Их просили также отмечать все нежелательные явления, возникающие на фоне терапии.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов, оценка динамики болевого синдрома проводились с использованием стандартного критерия χ^2 Пирсона.

До лечения абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов с СРК. В результате лечения положительный эффект отмечен в обеих группах: у 24 (89%) пациентов 1-й группы и у 25 (89%) – 2-й (табл. 3).

Полное купирование боли (0 баллов по ВАШ) достигнуто у значимо большего числа больных 2-й группы (у 16 – 57%), чем 1-й (у 10 – 37%; $p < 0,05$); рис. 2.

Были проанализированы темпы купирования абдоминальной боли в обеих группах. Как видно из рис. 3, абдоминальная боль во 2-й группе купировалась уже к 14-му дню терапии у 11 (69%) пациентов против 3 (30%) в 1-й группе.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от типа СРК; n (%)

Тип СРК	1-я группа	2-я группа	Итого
С диареей	17 (63)	18 (64)	35 (64)
С запором	10 (37)	10 (36)	20 (36)
Всего	27 (100)	28 (100)	55 (100)

Таблица 2

Оценка симптомов по ВАШ

Интенсивность симптома, баллы	Вербальная шкала оценки боли	Вербальная шкала оценки метеоризма
0	Отсутствует	Отсутствует
1–2	Минимальная	Минимальный
3–4	Слабая	Слабый
5–6	Средняя	Средний
7–8	Сильная	Сильный
9–10	Мучительная	Мучительный

Таблица 3

Динамика выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и при стандартной терапии, дополненной препаратом Закофальк; n (%)

Группа	Купирование	Улучшение	Отсутствие эффекта
1-я (n=27)	10 (37)	14 (52)	3 (11)
2-я (n=28)	16 (57)	9 (32)	3 (11)

Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ до лечения составила в 1-й группе 5,3 балла, во 2-й – 5,5 балла (умеренная боль). На фоне приема препарата Закофальк отмечалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов 2-й группы – 1,4 балла по ВАШ против 1,7 балла в 1-й группе (минимальная боль; $p < 0,02$); рис. 4.



Рис. 2. Динамика полного купирования боли у больных с СРК; * – достоверность различия числа пациентов с болью после лечения с таковым до лечения ($p < 0,05$)

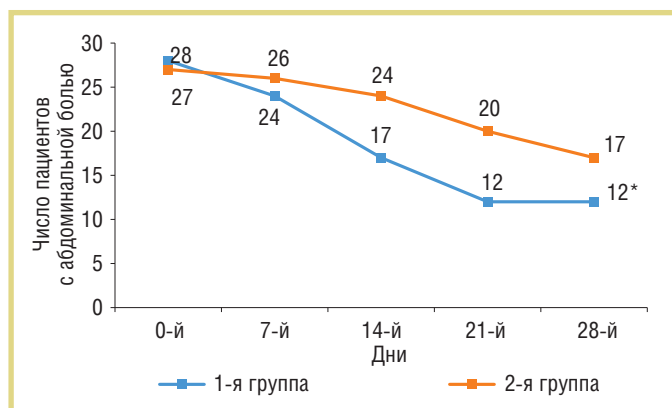


Рис. 3. Сроки купирования боли у больных с СРК; * – здесь и на рис. 4: достоверность различия числа пациентов с абдоминальной болью до и после лечения ($p < 0,02$)

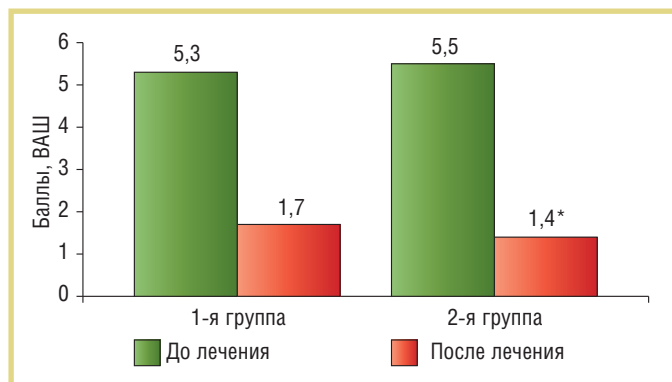


Рис. 4. Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных с СРК

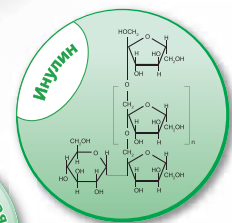
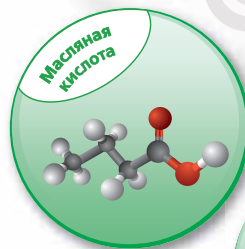
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.dralkpharma.ru

Таким образом, включение препарата Закофальк в терапию СРК в комбинации со спазмолитиками позволяет не только снизить интенсивность болевого синдрома, но и добиться более раннего ослабления боли.

Метеоризм до лечения отмечался у 22 (82%) пациентов 1-й группы и у 25 (89%) – 2-й. После лечения у всех пациентов отмечена положительная динамика: полное купирование или ослабление метеоризма. Метеоризм сохранялся у 15 (68%) больных 1-й группы и у 10 (40%) – 2-й, но выраженность его уменьшилась ($p < 0,001$).

Анализировали и влияние терапии на нормализацию стула у пациентов с разными типами СРК. При СРК с преобладанием запора в обеих группах достигнуто клиническое улучшение. Нормализация частоты и консистенции стула (3–4-й тип по Бристольской шкале) отмечена у всех больных обеих групп ($p > 0,05$). При СРК с преобладанием диареи также наблюдалось клиническое улучшение. Частота стула у пациентов 2-й группы после лечения уменьшилась до 1 раза в сутки, в 1-й составила 2–3 раза в сутки ($p < 0,05$). Консистенция стула у всех пациентов 2-й группы также нормализовалась, преобладал 3–4-й тип стула по Бристольской шкале, тогда как в 1-й группе сохранялся 5-й тип. Важно отметить, что пациентам с преобладанием диареи, получавшим терапию с препаратом Закофальк, не потребовался прием лоперамида: нормализация как частоты, так и консистенции стула отмечалась уже к концу 1-й недели у 90% пациентов.

Более выраженный положительный эффект в отношении симптомов СРК у больных, получавших Закофальк, нашел отражение и в субъективной оценке терапии пациентами (рис. 5). Большинство больных (16 – 57%) 2-й группы отметили полную удовлетворенность проведенной терапией против 12 (44%; $p < 0,0005$) в 1-й группе. После 4-недельного курса лечения всем пациентам 2-й группы было рекомендовано продолжить терапию препаратом Закофальк в поддерживающей дозе – 2 таблетки в сутки.

За время наблюдения каких-либо осложнений, побочных эффектов у пациентов, получавших Закофальк, не отмечено, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В нашем исследовании препараты базовой терапии (мебеверин, псиллиум, рифаксимин, смектит диоктаэдрический, лоперамида гидрохлорид) применялись для купирования ведущих симптомов СРК: боль, запор, метеоризм, диарея. Включение в состав базовой терапии препаратов, влияющих

на патофизиологические механизмы СРК (ВГЧ, воспаление, нарушение микрофлоры и др.), позволяет значительно повысить эффективность терапии, что и продемонстрировало исследование.

Рассмотрим некоторые механизмы действия препарата Закофальк, с помощью которых реализуется его эффект купирования абдоминальной боли. Как известно, масляная кислота, входящая в состав препарата Закофальк, является основным источником энергии для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов); кроме того, она регулирует различные клеточные функции и пролиферацию колоноцитов [11]. В последние годы активно изучалось влияние масляной кислоты на ВГЧ. В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании S. Vanhoutvin и соавт. [5] показано действие ректального введения масляной кислоты на ВГЧ у здоровых добровольцев. Введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась ВГЧ.

М.Д. Ардатская и соавт. [12] в интервенционном проспективном сравнительном исследовании показали клиническую эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК. На фоне комбинированной терапии с масляной кислотой лучше контролировался абдоминальный болевой синдром, раньше нормализовались частота и консистенция стула при СРК с диареей. В нашем исследовании Закофальк продемонстрировал сходные результаты, что, несомненно, доказывает его эффективность.

На сегодня выяснены 3 возможных молекулярных механизма, объясняющих влияние масляной кислоты на снижение ВГЧ и соответственно – на уменьшение болевых ощущений у пациентов [13]. Во-первых, бутират стимулирует выработку серотонина, который повышает адаптацию рецепторного аппарата кишки к растяжению; во-вторых, бутират повышает концентрацию внутриклеточного кальция, инактивируя активность в слизистой оболочке толстой кишки TRPV1-рецепторов, являющихся одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов; в-третьих, масляная кислота может снизить ВГЧ путем ингибирования гистондеацетилазы, что приводит к апоптозу микроглии и предотвращает повреждение рецепторного аппарата кишки.

Накоплено и достаточно данных о прямом противовоспалительном действии масляной кислоты. Под действием бутирата снижается секреция провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , оксида азота, γ -интерферона, интерлейкинов – ИЛ (ИЛ2, ИЛ12, ИЛ8), уменьшается кишечная экспрессия TLR-4, избыточная продукция которого приводит к воспалению кишечника. Бутират стимулирует также высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ10 [14].

Одно из важных преимуществ препарата Закофальк – его инновационная лекарственная форма, позволяющая доставлять и высвобождать действующее вещество в толстой кишке на всем ее протяжении, в том числе – в дистальные отделы, где у пациентов с СРК и выявляются признаки минимального воспаления (по результатам проведенных нами эндоскопических исследований).

Масляная кислота – один из регуляторов водно-электролитного обмена в толстой кишке. Поэтому при применении препарата Закофальк повышается всасывание воды, благодаря чему улучшается консистенция стула и снижается его частота у пациентов с СРК с преобладанием диареи, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

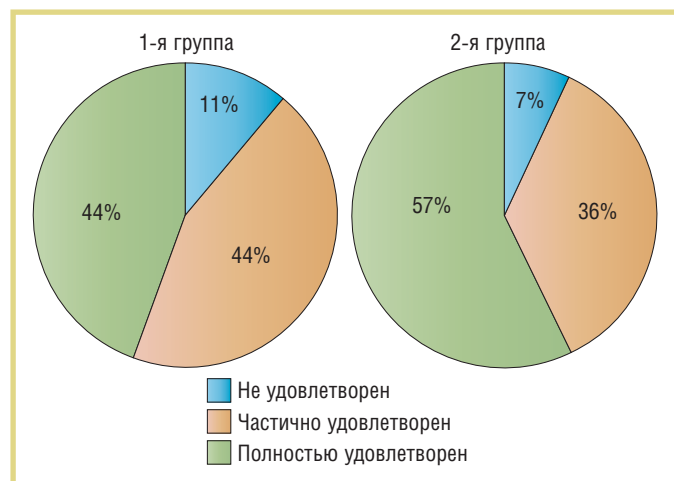


Рис. 5. Удовлетворенность больных лечением

У больных с СРК, как показано во многих исследованиях, практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки той или иной степени. Закофальк благодаря входящему в его состав инулину стимулирует рост собственной микрофлоры, продуцирующей бутират, что способствует эндогенной продукции масляной кислоты в дальнейшем, а значит, поддержанию ремиссии.

Таким образом, Закофальк воздействует на основные патофизиологические механизмы СРК: ВГЧ, субклиническое воспаление, нарушение микробиоты, водно-электролитный дисбаланс, что повышает эффективность базовой терапии СРК.

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать следующие выводы:

- применение комбинации стандартной терапии с препаратом Закофальк у пациентов с разными типами СРК обеспечивает в сравнении с эффектом только стандартной терапии:
 - достоверно большую (в 1,6 раза) частоту полного купирования абдоминальной боли;
 - достоверно более раннее, уже на 2-й неделе терапии, полное купирование абдоминальной боли у 69% пациентов (против 30% на фоне только на стандартной терапии);
 - достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (минимальная боль по ВАШ);
 - нормализацию частоты и консистенции стула при СРК с диареей (3–4-й типы по Бристольской шкале кала);
- Закофальк хорошо переносится пациентами с СРК, нежелательных реакций и побочных эффектов не отмечено;
- полученные в ходе исследования данные в отношении купирования абдоминальной боли позволяют рекомендовать Закофальк уже на старте терапии СРК, особенно у пациентов с выраженным болевым синдромом.

Литература

1. <http://www.romecriteria.org/criteria>
2. Самсонов А.А., Андреев Д.И., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. – 2014; 18: 7–13.

3. Lovell R., Ford A. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012; 10 (7): 712–21.

4. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Применение миотропного спазмолитика Дицетел в терапии синдрома раздраженного кишечника // Мед. совет. – 2012; 3: 32–7.

5. Vanhoutvin S., Troost F., Kilkens T. et al. The effect of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009; 21 (9): 952–76.

6. Banasiewicz T. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patient with irritable bowel syndrome // Colorectal Dis. – 2013; 15 (2): 204–9.

7. Tarnowski W. et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report // Gastroenterol. Prakt. – 2011; 1: 43–8.

8. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015; 6: 60.

9. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. и др. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клин. перспективы гастроэнтерол. – 2015; 5: 40–6.

10. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>

11. Kendall C., Emam A., Jenkins D. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // J. Clin. Gastroenterol. – 2006; 40: 235–43.

12. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощина Ю.Н. и др. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // Лечащий врач. – 2015; 12: 79.

13. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N.Sengupta. Colonic butyrate – algescic or analgesic? // Neurogastroenterol. Motil. – 2011; 23 (11): 975–9.

14. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: 104–19.

COMBINATION DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Professor **N. Korochanskaya, MD**; **S. Serikova, MD**; **E. Vaskova**
Territorial Clinical Hospital Two, Krasnodar

The paper gives the results of a prospective comparative study of different treatments (standard therapy and standard therapy in combination with a butyric acid preparation) in patients with irritable bowel syndrome (IBS). The study has demonstrated that the use of butyric acid in combination with standard therapy enhances the efficiency of therapy for pain syndrome and allows diarrhea control in patients with IBS.

Key words: gastroenterology, irritable bowel syndrome, visceral hypersensitivity, butyric acid.