

Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника

В.И.Симаненков✉, З.Р.Сундукова, О.И.Соловьева

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
✉visimanenkov@mail.ru

Представлен современный взгляд на комплексную терапию синдрома раздраженного кишечника (СРК), которая включает использование миотропных спазмолитиков, объемных слабительных, антидиарейных, психотропных средств. Рассматриваются особенности патогенетического лечения больных с СРК. Подчеркивается, что в лечении СРК особое место занимает использование препаратов, корригирующих микрофлору кишечника: кишечных антисептиков, про- и пребиотиков, а также оказывающих противовоспалительное действие, регулирующие тонус и моторику желудочно-кишечного тракта, – Иберогаст®.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские критерии IV, кишечные антисептики, Иберогаст.

Для цитирования: Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Соловьева О.И. Возможности мультитаргетной терапии больных с синдромом раздраженного кишечника. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 37–44. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44

REVIEW

Complex therapy of irritable bowel syndrome

V.I.Simanenkov✉, Z.R.Sundukova, O.I.Solovyeva

I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41
✉visimanenkov@mail.ru

Abstract

The article presents modern view on the complex therapy of irritable bowel syndrome (IBS), which includes the use of miotropic spasmolytics, bulk laxatives, antimotility agents and psychotropic drugs. The features of pathogenetic treatment of patients with IBS. It is emphasized that the use of drugs correcting intestinal microflora – intestinal antiseptics, probiotics, prebiotics, including anti-inflammatory, regulating tone and motility of the gastrointestinal tract Iberogast®.

Key words: irritable bowel syndrome, Rome IV criteries, intestinal antiseptics, Iberogast.

For citation: Simanenkov V.I., Sundukova Z.R., Solovyeva O.I. Complex therapy of irritable bowel syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 37–44. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.37-44

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных заболеваний внутренних органов. Во всем мире, согласно обобщенным данным популяционных исследований, распространенность СРК колеблется в пределах между 10 и 25%. По нашим данным, в Санкт-Петербурге СРК страдают 8,4% взрослого населения. В целом в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст – 24–41 год [1, 7]. Симптомы СРК наблюдаются в течение долгого времени, могут налагаться на другие функциональные расстройства (overlap syndrome) и существенно ухудшают качество жизни больного.

Патогенез СРК включает следующие факторы:

- измененную моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- висцеральную гиперчувствительность, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг–кишка»;
- вегетативные и гормональные изменения;
- генетические факторы и факторы окружающей среды;
- последствия перенесенных кишечных инфекций и психосоциальные расстройства [12].

Для установления диагноза СРК используют критерии диагностики Римского консенсуса IV (2016 г.). Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на 52-й Американской гастроэнтерологической неделе (г. Сан-Диего, США) [30, 31]. В новых согласительных документах по функциональным гастроинтестинальным

заболеваниям изменено определение понятия «функциональные гастроинтестинальные расстройства» (ФГИР). Римские критерии IV определяют ФГИР как «расстройство взаимодействия желудочно-кишечного тракта – центральной нервной системы» – ЦНС (disorders of gut-brain interaction), «кишка–головной мозг», что нашло отражение в названии классификационных категорий (табл. 1).

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг–кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции. Ось «головной мозг–кишечник» представляет собой двунаправленную разветвленную коммуникационную сеть, которая посредством нейроиммуноэндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с кишечными механизмами, координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека. Под контролем этой разнонаправленной оси протекают все основные процессы, происходящие в кишечнике: моторика, секреция, всасывание, микроциркуляция, местная иммунная защита, пролиферация клеток. Патологическая активность данной системы и нарушения функциональных связей между ее структурами составляют патофизиологическую основу СРК.

С. Кишечные расстройства	С.1. СРК	СРК с преобладанием запора
		СРК с преобладанием диареи
		СРК смешанного типа
		Неклассифицируемый СРК
	С.2. Функциональный запор	
	С.3. Функциональный понос	
	С.4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
	С.5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство	
	С.6. Опиоидиндуцированный запор	

Диагностические критерии СРК	
Римские критерии III	Римские критерии IV
Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков: 1) улучшение после дефекации 2) начало, связанное с изменением частоты стула 3) начало, связанное с изменением формы стула	Рецидивирующая абдоминальная боль по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 мес, связанная с 2 или более из нижеследующих признаков: 1) связанная с дефекацией 2) связанная с изменением частоты стула 3) связанная с изменением формы стула

Важным звеном в патогенезе СРК является развитие каскада патологических взаимосвязей между ЖКТ и механизмами восприятия боли на всех уровнях от периферии до ЦНС, приводящее к сенсорно-моторной дисфункции кишечника, что в корреляции с нарушениями серотонинергической передачи приводит к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК. Серотониновые рецепторы, в частности 5-HT₃ и 5-HT₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая при патологии такие проявления, как абдоминальные боли, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, измененные сенсомоторные рефлексы.

Патофизиологическую (морфологическую и биохимическую) основу развития симптомов СРК составляют:

- нарушения синтеза мозговых и кишечных пептидов, генетическая предрасположенность к провоспалительному ответу;
- повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера и избыточная рецепторная чувствительность слизистой оболочки;
- трансформация иммунореактивности, энтероэндокринные изменения;
- субклиническое (низкоактивное) местное воспаление;
- нарушение системы распознавания эпителиоцитами сигналов со стороны кишечной микрофлоры.

В Римских критериях IV общее определение СРК существенно не изменилось. СРК по-прежнему предлагается определять как хроническое функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе облигатно связана с дефекацией или изменениями характера и консистенции стула, и это отличает его от функциональной диареи или запора, где боли отсутствуют, и от функционального вздутия, которое не сопровождается модификациями характеристик испражнений. Основные изменения, внесенные в диагностические критерии СРК, представлены в табл. 2:

1. Термин «дискомфорт» изъят из нынешнего определения и из диагностических критериев СРК. Таким образом, в Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК – боль в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения пациента.

2. Изменена пороговая частота проявления симптомов, требуемая для соответствия критерию. Нынешнее определение включает изменение в частоте абдоминальной боли, утверждая, что пациенты должны иметь симптомы абдоминальной боли хотя бы 1 день в неделю в последние 3 мес. Необходимость в повышении частоты абдоминальной боли основана на данных из доклада о Римских нормативах, базирующихся на проверках информативности симптома.

3. Изменена трактовка связи боли с дефекацией. Фраза «улучшение после дефекации» изменена в новых диагностических критериях СРК на «связано с дефекацией», так как большей подкласс пациентов с СРК не отмечают улучшения в отношении абдоминальной боли после дефекации, а некоторые сообщают об ухудшении.

4. Удалена ассоциация абдоминальной боли на начальных этапах заболевания с изменениями частоты и формы стула в подразделах 2 и 3, так как не все пациенты с СРК сообщают, что абдоминальная боль прямо связана с изменениями частоты или формы стула.

5. Изменена идентификация клинических вариантов СРК. В Римских критериях IV сохранена, по существу, прежняя классификация субтипов СРК, но рекомендована их принципиально новая трактовка. В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать пропорцию измененного стула по Бристольской шкале (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) только в дни с по меньшей мере одним ненормальным кишечным выделением. Это, по мнению экспертов Римского фонда, позволит существенно уменьшить число больных с неклассифицируемым субтипом СРК. Исследователи и практические врачи при постановке диагноза СРК и разделении больных на клинические варианты должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула и использовать 1 и 2-й типы формы кала для идентификации запора и 6 и 7-й типы выделяемых испражнений – для идентификации диареи. При этом следует руководствоваться правилом 25% (табл. 3).

Из-за характерной неустойчивости и непостоянства симптомов, как и прежде, эксперты рекомендуют термины «СРК с запором» или «СРК с диареей» заменять на «СРК с преобладанием запора» и «СРК с преобладанием диареи». В обновленных рекомендациях акцентируется внимание врачей на особенностях течения СРК: склонность к персистенции (от лат. per-sisto – постоянно пребывать, оставаться) клинической картины (как правило, на протяжении первых 2 лет от начала заболевания), рецидивирующему течению с частыми обострениями (особенно в первые 3 мес после постановки диагноза), одновременное наличие (изначально или появление в последующем) симптомов иных функциональных заболеваний, потенциальная возможность трансформации СРК в клинику других ФГИР.

В Римских критериях IV впервые официально утвержден термин «синдром перекреста функциональных нарушений» (overlap syndrome) – синхронное течение нескольких функциональных состояний. При этом подчеркивается, что у пациентов с исходно низким общим качеством жизни и повышенным уровнем жизненных стрессоров достоверно чаще возникает перекрест клинической симптоматики ФГИР взаимодействия ЖКТ–ЦНС.

Таблица 3. Диагностические критерии клинических вариантов СРК
Преобладающая форма стула по Бристольской шкале формы кала в дни с по меньшей мере однократным ненормальным опорожнением кишечника

1	СРК с преобладанием запора	≥25% испражнений 1 или 2-го типа по Бристольской шкале и ≤25% испражнений 6 или 7-го типа по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием запора (1, 2-й тип)
2	СРК с преобладанием диареи	≥25% испражнений 6 или 7-го типа по Бристольской шкале и ≤25% испражнений 1 или 2-го типа по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием диареи (6, 7-й тип)
3	Смешанный СРК	≥25% испражнений 1 или 2-го типа по Бристольской шкале и ≥25% испражнений 6 или 7-го типа по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о нарушении стула по типу запора и диареи
4	Неклассифицируемый СРК	Пациенты, отвечающие диагностическим критериям СРК, но патологическая консистенция кала не соответствует критериям 1, 2, 3-го субтипов	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики – сообщение пациента о частой смене формы кала

При постановке диагноза СРК, как и в предыдущих версиях, не только остается важным сопоставление соответствия выявленных симптомов Римским диагностическим критериям IV, но и обязательно должны быть исключены симптомы «тревоги». Они не претерпели существенных изменений по сравнению с Римскими критериями III.

Анализируя распространенность, заболеваемость и обр-щаемость при СРК, эксперты Римского комитета вновь вернулись к анализу широко известного эпидемиологического «феномена айсберга» (Римские критерии II). Заключается он в том, что большинство людей с симптомами кишечной дисфункции либо никогда не обращаются за медицинской помощью, либо, однажды пройдя обследование и убедившись в отсутствии «серьезного» заболевания, в дальнейшем хорошо адаптируются к своему состоянию, самостоятельно справляются с проявлениями болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь может существенно не влиять на качество жизни. Эта группа пациентов именуется как *po consultants*, в отечественной литературе – «не пациенты с СРК». В мире, по данным разных исследований, доля людей с таким поведением составляет от 10 до 30%. Те же, кто прибегает к консультативной помощи, отнесены в группу *consulters*, или «пациенты с СРК».

Постановка диагноза СРК зависит от тщательно выверенной интерпретации временных соотношений абдоминальной боли с преобладающим типом изменений характеристики фекалий. При этом авторы Римских критериев IV подчеркивают, что, хотя основной целью разработки критериев было предоставление готовой, легко применимой в практической работе структуры постановки диагноза СРК, по-прежнему нет идеального специфического только для данного заболевания теста. Но есть много заболеваний, проявляющихся симптомами, которые могут имитировать СРК (например, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, лактозная или фруктозная непереносимость, микроскопический колит), проведение целенаправленного исследования обычно помогает в их распознавании. В то же время пациенты с типичными симптомами СРК при отсутствии тревожных признаков обычно не нуждаются в проведении дополнительных обследований или нужда в их проведении минимальная. Следует подчеркнуть, что позиция Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по этому вопросу принципиально отлична от описанной. В документах РГА неоднократно подчеркивается, что **диагноз функционального расстройства пищеварительной системы – это всегда диагноз исключения**. В качестве обоснования этой позиции приводятся данные, согласно которым у 1/4 пациентов при проведении дифференциально-диагностического поиска выявляются органические страдания ЖКТ.

Диагностика СРК в соответствии с Римскими критериями IV базируется на 3 ключевых пунктах:

- 1) клиническая картина и анализ истории заболевания;
- 2) физикальный осмотр с соблюдением методологии пропедевтики;
- 3) проведение минимального количества лабораторных тестов и инструментальных исследований, индивидуализированных в соответствии с клиническими особенностями каждого пациента.

Лечение больных с СРК остается очень сложной и индивидуализированной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, наличием в большинстве случаев коморбидности за счет сопутствующих заболеваний и так называемого синдрома перекреста функциональных заболеваний, наиболее частым из которых является перекрест СРК и функциональной диспепсии, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов [10, 12]. В свою очередь полифармакотерапия увеличивает вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий и побочных реакций.

В Римских критериях IV даны подробные рекомендации по лечению больных с СРК в зависимости от характера и тяжести симптомов, их корреляции с приемом пищи и дефекацией, наличием социальной дезадаптации и психологической коморбидности. Поэтому при планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, средне-тяжелым и тяжелым течением ФГИР.

Легкое течение

Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу. Жалобы обычно ограничиваются гастроинтестинальной дисфункцией (диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни, как правило, не страдает или меняется незначительно. Для купирования симптомов в периоде обострения назначаются миотропные спазмолитики, слабительные или антидиарейные средства по показаниям.

Течение средней тяжести

Таких пациентов несколько меньше – около 30–35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения, проводимого в зависимости от преобладающих симптомов (табл. 4). Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение первых 2 нед терапии с целью идентификации возмож-

Таблица 4. Лекарственные препараты, рекомендуемые для купирования основных клинических симптомов СРК		
Клинический симптом	Препарат	Доза
Диарея	Опиоидные агонисты	Лоперамид 2–4 мг, при необходимости увеличение дозы до 16 мг
	Диета	Снижение (исключение) глютеина. Low-Foodmap-диета
	Секвестранты желчных кислот (не зарегистрированы в РФ)	Холестирамин 9 г 2–3 раза в сутки Колестипол 2 г 1–2 раза в сутки Колесевелам 625 мг 1–2 раза в сутки
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Антибиотики	Рифаксимин 550 мг 3 раза в сутки 14 дней Нифуроксазид 200 мг 3–4 раза
	5-HT ₃ -антагонисты (не зарегистрированы в РФ, применимы только при тяжелых формах СРК с преобладанием диареи)	Алосетрон 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки Ондансетрон 4–8 мг 3 раза в сутки Рамосетрон 5 мг 1 раз в сутки
	Псилиум	Более 30 г в день, разделенные на несколько доз
	Полиэтиленгликоль	17–34 г в день
	Активатор хлоридных каналов (не зарегистрирован в РФ, применим только у женщин с СРК с преобладанием запора)	Лубипростон 8 мкг 2 раза в сутки
	Агонист гуанилатциклазы (не зарегистрирован в РФ)	Линаклотид 290 мкг утром до завтрака, доза 145 мкг для лечения хронического запора
Абдоминальная боль	Спазмолитики	Дидцикломина гидрохлорид 10–20 мг 1 раз в сутки Отилония бромид 40–80 мг 2 раза в сутки Мебеверин 135 мг 3 раза в сутки
	Масло мяты перечной	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день (данная лекарственная форма не зарегистрирована в РФ)
	Трициклические антидепрессанты	Дезипрамин гидрохлорид (25–100 мг) Амитриптилин (10–50 мг)
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин 10–40 мг Сертралин 25–100 мг Циталопрам 10–40 мг

ных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них. Кроме того, этим пациентам рекомендуется психотерапевтическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

Тяжелое течение

Около 20–25% больных имеют выраженные и нередко – рефрактерные симптомы. У них обычно имеется и зачастую доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются за консультациями к врачам разных специальностей и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усилить ответственность больного за эффективность лечения и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психотерапевтическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

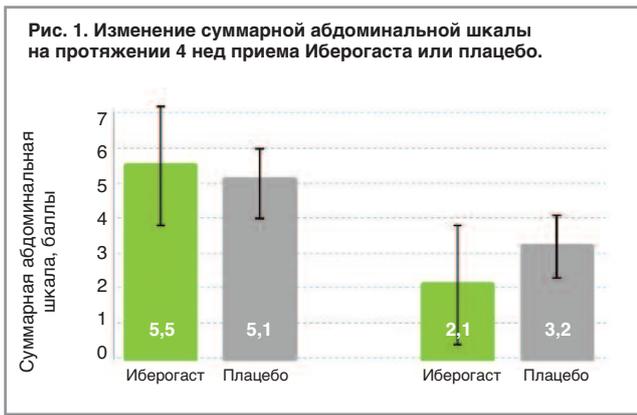
В Римских критериях IV существенно расширен список лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения СРК. Появились препараты, селективно действующие на определенные клетки, участвующие в формировании симптомов заболевания. Но, к сожалению, многие из новых рекомендованных лекарственных средств пока недоступны к применению в России. Согласно Римским критериям IV одним из важнейших направлений лечения СРК является антибактериальная и спазмолитическая терапия.

Впервые для лечения СРК рекомендованы антибактериальные препараты. Так, для стартового лечения СРК с преобладанием диареи широко применяются невсасываю-

щиеся антимикробные препараты. Их преимуществами по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; минимальное влияние на нормальную микрофлору; незначительная частота развития системных побочных реакций; отсутствие лекарственного взаимодействия, так как они не оказывают влияния на ферменты системы цитохрома P450. Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома СРК по-прежнему остаются гладкомышечные релаксанты. В Римских критериях IV рекомендуются следующие спазмолитические средства: дидцикломин, отилония бромид, мебеверин и масло перечной мяты. Спазмолитики используются для лечения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК. Метаанализ с участием 12 разных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК.

Следует отметить растущий интерес к изучению влияния на клинические проявления СРК так называемой комплементарной и альтернативной медицины и, в частности, фитотерапии, в качестве основной или дополнительной терапии заболевания. При этом эффективность современной фитотерапии оценивается по критериям «медицины, основанной на доказательствах» (Evidence-based medicine – ЕВМ) [3, 20].

Многофакторность СРК послужила основанием для разработки уникального комбинированного фитопрепарата Иберогаст® (Iberogast®), в состав которого включено 9 экстрактов травяных растений. Иберогаст® первоначально использовался для лечения функциональной диспепсии в Германии. В последующем данный фитопрепарат стал с успехом применяться при СРК [22, 26]. В настоящее время проводятся исследования по изучению эффективности Иберогаста при overlap syndrome. При разработке данного фитопрепарата была впервые реализована идея мульти-



таргетности (многоцелевого воздействия). Необходимо подчеркнуть, что при проведении мультитаргетной терапии речь идет не просто о суммации лечебных эффектов отдельных лекарственных растений, но и об их синергизме и взаимопотенцировании.

Иберогаст® существует на европейском рынке уже более 30 лет и представляет собой фиксированную комбинацию растительных компонентов – препарат SWT 5. В его состав входят 15 мл экстракта иберийки горькой (1:2, экстрагент этанол 50%) и экстракты (1:3, экстрагент этанол 30%) корня дягиля лекарственного (10 мл), расторопши пятнистой (10 мл), плодов тмина обыкновенного (10 мл), чистотела майского (10 мл), ромашки аптечной (20 мл), солодки голой (10 мл), мелиссы лекарственной (10 мл) и мяты перечной (5 мл) на 100 мл раствора [24]. Согласно данным многочисленных клинических исследований, действие препарата является высокоэффективным и хорошо переносимым. При этом эффективность данного фитопрепарата при лечении СРК и функциональной диспепсии подтверждена на высшем уровне клинических доказательств.

В качестве примеров приведем результаты ряда клинических исследований, посвященных изучению клинической эффективности указанного препарата при СРК. Первая работа проведена в Германии у 208 пациентов с СРК с разными вариантами течения синдрома. Дизайн исследования полностью отвечал критериям ЕВМ. Это было 4-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. В этой работе продемонстрировано, что применение препарата значительно улуч-

шало состояние пациентов с СРК и существенно влияло на болевой абдоминальный синдром, уменьшая его (рис. 1) [15].

Правомерность концепции мультитаргетного лечебного эффекта препарата подтверждает рис. 2. Сочетание 9 лекарственных растений оказалось достоверно более эффективным, чем влияние отдельных компонентов.

Отдельно нужно отметить доказанную безопасность Иберогаста. Все токсикологические исследования были проведены в соответствии с текущими международными рекомендациями (ICH, OECD, FDA/Jap. MWDH) для авторизации на рынке медицинских препаратов (New chemical entity – NCE). Данные исследования не выявили каких-либо токсических или мутагенных эффектов, еще раз подтверждая безопасность препарата.

Иберогаст® является единственным безрецептурным фитопрепаратом немецкого фармакологического рынка, одобренным для лечения СРК и функциональной диспепсии, а также внесенным в Рекомендации Немецкого общества пищеварительных и метаболических заболеваний (Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten – DGVS) [3, 6].

Эффективность и безопасность Иберогаста в лечении функциональных заболеваний ЖКТ были доказаны в большом числе и других клинических исследований с высоким уровнем доказательности на более чем 7 тыс. взрослых участниках. Суммируя их результаты, можно констатировать следующее: данное лекарственное средство характеризуется выраженной эффективностью при лечении функциональных заболеваний ЖКТ (СРК и функциональная диспепсия); эквивалентной эффективностью по отношению к болевому синдрому и нарушениям транзита в сравнении с прокинетическими препаратами. Переносимость препарата не отличается от плацебо, у данного фитопрепарата отличный профиль безопасности. Для него также характерно раннее и прогнозируемое начало действия – устранение симптомов в течение 15–30 мин после приема. Это имеет и существенное практическое значение, поскольку расширяет сферу применения препарата, позволяя использовать его не только в режиме курсовой терапии, но и в режиме «по требованию» [10].

Как отмечалось выше, в Рекомендациях РГА подчеркивается, что диагноз СРК – это диагноз исключения. Процесс дифференциальной диагностики может протекать до-

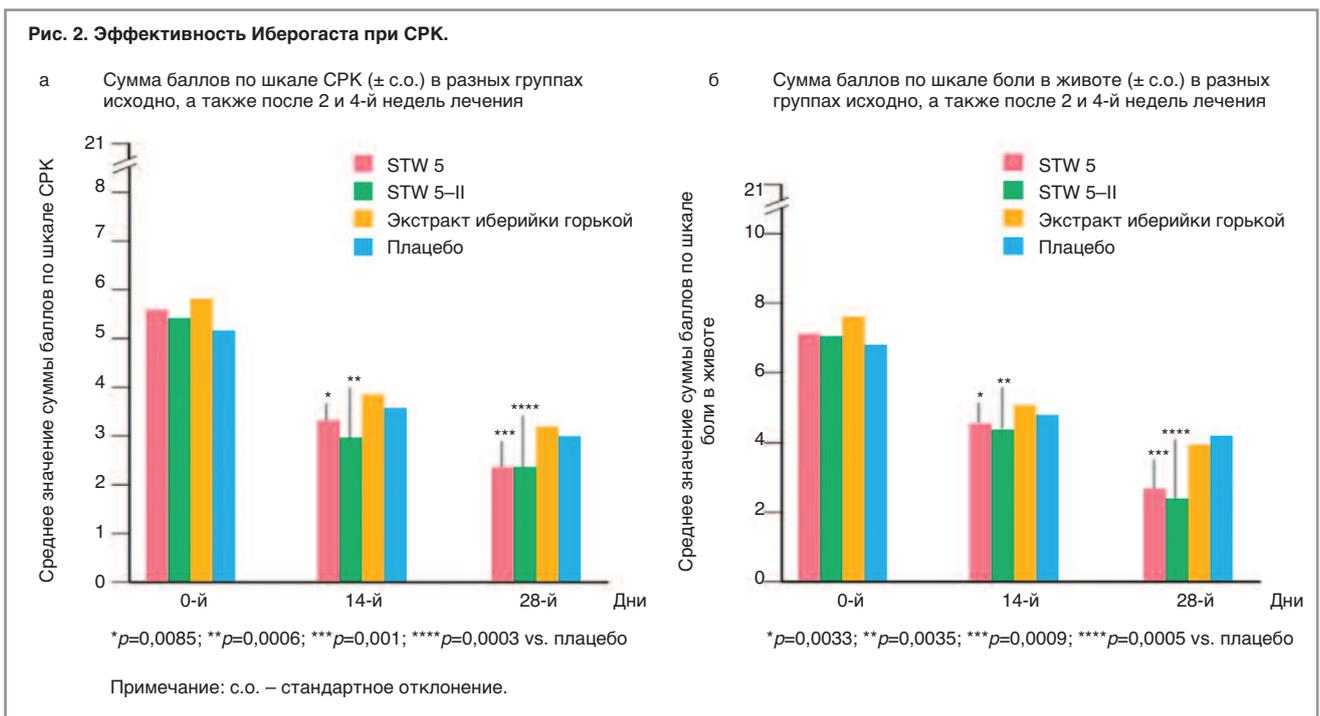


Таблица 5. Действие каждого растительного компонента Иберогаста на функциональные расстройства кишечника при СРК [34]

Функциональное расстройство	Гипокинезия	Гиперкинезия	Секреция кислот	Воспаление	Оксидативный процесс
Экстракт					
Иберийка горькая	Умеренный эффект	Слабый эффект	Умеренный эффект	Сильный эффект	Слабый эффект
Дягиль лекарственный	Нет эффекта	Сильный эффект	Умеренный эффект	Слабый эффект	Умеренный эффект
Тмин обыкновенный	Нет эффекта	Слабый эффект	Умеренный эффект	Сильный эффект	Слабый эффект
Расторопша пятнистая	Нет эффекта	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект
Чистотел майский	Умеренный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта	Умеренный эффект	Умеренный эффект
Солодка голая	Нет эффекта	Умеренный эффект	Слабый эффект	Сильный эффект	Слабый эффект
Ромашка аптечная	Умеренный эффект	Сильный эффект	Сильный эффект	Слабый эффект	Умеренный эффект
Мелисса лекарственная	Нет эффекта	Слабый эффект	Умеренный эффект	Умеренный эффект	Сильный эффект
Мята перечная	Нет эффекта	Умеренный эффект	Слабый эффект	Сильный эффект	Сильный эффект

статочное длительное время. В связи с этим перед клиницистом встает неизбежный вопрос об оптимальной, безопасной и эффективной терапии на этапе диагностического поиска. Представляется, что применение Иберогаста в этой ситуации является оптимальным решением, поскольку купирование симптоматики приведет к улучшению самочувствия пациента и в то же время не будет создавать препятствия для дальнейшей дифференциальной диагностики.

Указанные клинические эффекты Иберогаста обусловлены следующими ключевыми механизмами действия препарата:

1. Влияние на серотониновые (5-НТ₃ и 5-НТ₄), мускариновые (M₃) и опиоидные рецепторы сопровождается нормокинетическим влиянием на моторику ЖКТ. Показано, что этот препарат обладает спазмолитическим действием и тем самым устраняет гиперкинез/гипертонус. Кроме того, препарат активирует желудочно-кишечную мускулатуру и нормализует кишечный транзит, действует прокинетически при гипокинезе, снижает гиперчувствительность, уменьшая возбудимость нервных волокон и снимая боль.

2. Цитопротективные эффекты опосредованы влиянием на простагландиную систему (в частности, Иберогаст® повышает концентрацию простагландина E₂ в желудке).

3. Просекреторный эффект Иберогаста проявляется в основном благодаря экстракту дягиля лекарственного и в меньшей степени – экстрактам мяты перечной и мелиссы. Их эффекты основаны на активации сАМР- и Са²⁺-активируемых Cl⁻-каналов, что оказывает положительное влияние на нормализацию запоров [29].

4. Антиоксидантные эффекты Иберогаста обусловлены наличием в его составе растительных флавоноидов и фенол-карбоновых кислот. К примеру, антиапоптотический эффект оказывается посредством влияния веществ из экстракта дягиля лекарственного на уровень экспрессии антиапоптотических белков семейства Bcl [30].

5. Иберогаст® обладает ветрогонным действием. Доказано, что сочетание экстрактов мяты перечной и тмина обыкновенного обеспечивает максимальную эффективность в снижении газообразования в кишечнике [31].

6. Противовоспалительный эффект Иберогаста основан на способности веществ экстракта мяты перечной снижать уровень провоспалительных цитокинов и интерлейкина-8 [32].

7. Выявлено значительное влияние Иберогаста на микробиом кишечника. В экспериментах *in vitro* было показано, что препарат снижает активность микроорганизмов из числа условно-патогенной микрофлоры кишечника [33].

Помимо перечисленных, Иберогаст® обладает рядом других не менее важных эффектов, влияющих на функционирование кишечника (табл. 5).

Выводы

• Суммируя материалы статьи, нужно отметить, что СРК является широко распространенным функциональным расстройством ЖКТ, имеющим биопсихосоциальный многофакторный генез.

• Диагноз СРК базируется на наличии Римских критериев IV, однако их наличие не исключает углубленной дифференциальной диагностики. Практический врач всегда должен помнить, что СРК – это диагноз исключения.

• Лечение СРК является многоуровневым и обращенным к разным звеньям оси «мозг–кишка». Необходимость полифармакотерапии создает предпосылки для нежелательных лекарственных взаимодействий и увеличения количества нежелательных эффектов.

• Одной из реальных возможностей оптимизации лечения является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием.

• Приведенные клинические данные позволяют утверждать, что арсенал терапевтов и гастроэнтерологов пополнился высокоэффективным и безопасным комбинированным фитопрепаратом для лечения функциональных расстройств ЖКТ.

• При этом речь идет как об изолированных расстройствах отдельных зон пищеварительного тракта (в данной статье анализировались особенности СРК), так и о синдромах перекреста, или наложения.

Литература/References

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А.. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. Методическое пособие. М., 2016. / Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheravyy Iu.A.. Sindrom razdrzhenhogo kishhechnika. Rimskie kriterii IV. O roli visteral'noi giperchuvstvitel'nosti i sposobakh ee korrektsii. Metodicheskoe posobie. M., 2016. [in Russian]
2. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (5): 99–103. / Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A. Rimskie kriterii sindroma razdrzhenhogo kishhechnika IV peresmotra: est' li printsipial'nye izmeneniia? Natsional'naia shkola gastroenterologov, gepatologov. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 26 (5): 99–103. [in Russian]
3. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2009; 104 (1): 1–35.
4. Lacy BE, Mearin FTn, Lin Chang et al. Bowel Disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1393–407.
5. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 2014; 6: 71–80.
6. Chaudhary NA, Trulove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. Q J Med 1962; 31: 307–22.
7. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. Am J Gastroenterol 2008; 103: 1229–39.

8. Ford AC et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (5): 401–9.
9. Halder SL, Locke GR 3rd, Schleck CD et al. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 799–807.
10. Irritable bowel syndrome. *Br Med J* 1972; 1 (5794): 197–8. Noauthorslisted.
11. Kim HG et al. G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18 (2): 205–10.
12. Kruse FH. Functional disorders of the colon: the spastic colon, the irritable colon, and mucous colitis. *Cal West Med* 1933; 39 (2): 97–103.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480–91.
14. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–21.
15. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271–9.
16. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2 (6138): 653–4.
17. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990; 300: 439–40.
18. Oliver Grudmann and Saunjo L. Yoon Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: An integrative view. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (2): 346–62.
19. Palsson O, Heymen S, Whitehead WE. Abdominal pain versus abdominal discomfort: implications for diagnostic assessment of irritable bowel syndrome (IBS). *United Eur Gastroenterol J* 2014; 2: 405.
20. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 401–8.
21. Saito YA, Locke GR, Talley NJ et al. A comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigations of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (10): 2816–24.
22. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN et al. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl. 5): 51–5.
23. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl. 2): II43–II47.
24. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1268–75.
25. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–407.
26. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: 775–85.
27. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Осадчук А.М., Буторова Л.И. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016): что нового? Клиническая медицина. / Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M., Butorova L.I. Rimskie kriterii sindroma razdrzhenного kishhechnika IV peresmotra (2016): chto novogo? Klinicheskaia meditsina. [in Russian]
28. Батунова Л.И., Томила Г.М. Синдром раздраженного кишечника: основные принципы диагностики и лечения в поликлинической практике. М.: Прима Принят, 2014. / Baturova L.I., Tomilina G.M. Sindrom razdrzhenного kishhechnika: osnovnyye printsipy diagnostiki i lecheniya v poliklinicheskoi praktike. M.: Prima Priniat, 2014. [in Russian]
29. Allam S et al. Extracts from peppermint leaves, lemon balm leaves and inparticular angelica roots mimic the pro-secretory action of the herbal preparation STW5 in the human intestine. *Phytomedicine* 2015; 22: 1063–70.
30. Mohamed T. Khayyala et al. A multi-component herbal preparation, STW 5, shows anti-apoptotic effects in radiation induced intestinal mucositis in rats. *Phytomedicine* 2014; 21: 1390–9.
31. Hames N, James KC, Pugh WK. Antifoaming and carminative actions of volatile oils. *J Clin Pharmacy* 1978; 2: 171–7.
32. Ulrich-Merzenich G, Shcherbakova A, Kelber O, Abdel-Aziz H. Multitargeting of STW 5 – the contribution of its components to the anti-inflammatory activity. *Digestive Disease Week, Chicago* 2017.
33. Koskinen K. Interaction between the herbal preparation on STW 5 and human intestinal bacteria in vitro. *Digestive Disease Week, Chicago* 2017.
34. Vinson B. Development of Iberogast: Clinical Evidence for Multicomponent Herbal Mixtures. In: Cooper R, Kronenberg F, editors. *Botanical medicine: from bench to bedside. New Rochelle: Mary Ann Liebert, 2009; p. 167–89.*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Симаненков Владимир Ильич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: visimanenkov@mail.ru

Сундукова Зарина Руслановна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: zarina.sundukova@gmail.com

Соловьева Ольга Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»