

КАК ПОМОЧЬ БОЛЬНОМУ

С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ОВЕРЛАП-СИНДРОМОМ

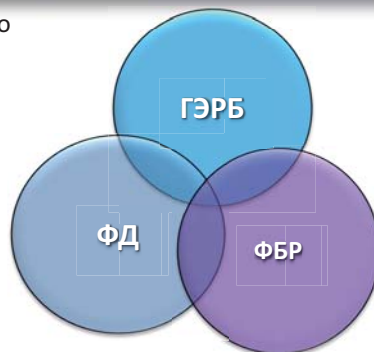
В мае 2016 г. в Сан-Диего проходила очередная Американская гастрошелея. На ней был представлен новый консенсус по функциональным расстройствам (ФР) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который носит название «Римские критерии IV». Впервые в этом консенсусе значительное внимание было уделено синдрому перекреста (overlap-syndrome). Следует признать, что терапевтическая тактика при таких расстройствах разработана крайне недостаточно. В предлагаемой презентации рассматривается одна из возможностей оптимизации лечения синдрома перекреста.

Ключевые слова: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста, многоцелевая терапия, фитотерапия, Иберогаст.

Что такое синдром перекреста? Ключевым является наличие общих патогенетических механизмов. Одним из самых распространенных вариантов синдрома перекреста является сочетание функциональных билиарных расстройств (ФБР), синдрома функциональной диспепсии (ФД) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Предполагается, что таргетная терапия, направленная на общие ключевые патогенетические механизмы, может способствовать редукции всей клинической симптоматики.

Синдром перекреста (overlap-syndrome)

- Сочетание заболеваний одного или нескольких органов с общими механизмами патогенеза (доказанными или предполагаемыми)
- Применение патогенетического средства в разной степени способно повлиять на течение всех заболеваний перекреста



Miyachi K. et al. Clinical studies on overlap syndrome. *Ryumochi*. 1973; 13(3): 289-93.
Kim H.G. et al. G-Protein Beta3 Subunit CR25T Polymorphism in Patients With Overlap Syndrome of Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(2):205-10.

Частота сочетания ФД и ГЭРБ, по данным разных авторов, может достигать 16–47%. С точки зрения патофизиологии можно предполагать, что нарушение фундальной аккомодации и антродуоденального перехода, наблюдающееся при ФД, может отражать общие патогенетические механизмы нарушений моторики эзофагогастро-дуоденальной зоны. Кроме того, повышение интрагастрального давления также может способствовать гастроэзофагеальному рефлюксу.

Функциональная диспепсия и ГЭРБ

Частота перекрестных симптомов ГЭРБ и ФД	Тип исследования	Число больных	Год	Автор
16%	Одномоментное сравнительное	3318	2005	F. Guillemot et al.
25%	Одномоментное сравнительное	263	2007	D.R. De Vries et al.
46,9%	Кросс-секционное	2680	2010	M.Kaji et al.
41,9%	Проспективное эндоскопическое	2388	2010	Y.W. Noh et al.

Не менее частым вариантом overlap-syndrome является сочетание ФД и синдрома раздраженного кишечника (СРК). Ведущую роль здесь играют системная гиперсенситивность, а также психиатрическая коморбидность (высокая частота тревожно-депрессивных расстройств). Висцеральная гиперсенситивность достаточно детально изучена при таком широко распространенном варианте СРК, как постинфекционный СРК (ПИ-СРК). По нашим данным, у 15% больных, перенесших острые кишечные инфекции, развивается ПИ-СРК.

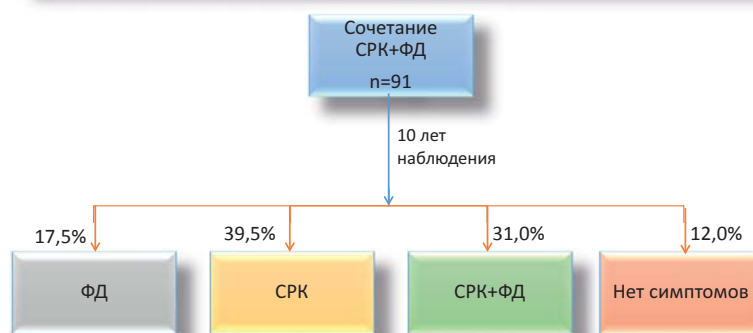
ФД и СРК – синдром перекреста

- ФД и СРК обычно рассматриваются как две отдельных нозологических формы.
- В то же время перекрест симптомов и общие патофизиологические механизмы свидетельствуют, что ФД и СРК могут быть разными проявлениями одного и того же расстройства.
- Популяционные исследования свидетельствуют, что у двух третей больных с СРК имеются симптомы, относящиеся к ФД.
- Ключевым патофизиологическим механизмом и при СРК, и при ФД является висцеральная гиперсенситивность. Это наглядно видно у пациентов с ПИ-СРК
- Для ФД и СРК характерна психиатрическая коморбидность. Об этом же свидетельствует эффективность психофармакологических средств.
- Различий в психологическом статусе в подгруппах ФД-ПДС+СРК и ФД-ЭБС + СРК не выявляется

Cremonini F, Talley NJ, 2004; Placentino D et al., 2011

Весьма интересные данные были получены в ходе 10-летнего проспективного наблюдения за больными, имевшими синдром перекреста в виде сочетания СРК и ФД. Было показано, что стойкой ремиссии удалось достичь только у 12% больных. В то же время при изолированном СРК через 10 лет ремиссия отмечалась у 1/3 больных. Это позволяет утверждать, что наличие overlap-syndrome ухудшает прогноз ФР ЖКТ.

Естественное течение синдрома перекреста



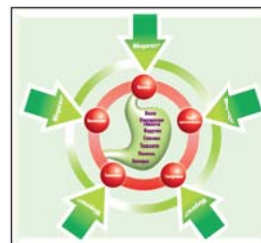
A.C. Ford, D. Forman, A.G. Bailey. Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. Am J Gastroenterol 2007;103:1229–1239

Необходимо обратить внимание на возможность применения фитопрепарата Иберогаст при синдроме перекреста. Отметим три ключевые особенности препарата:

- это мультитаргетный (многоцелевой) препарат;
- девять лекарственных растений, входящих в Иберогаст, обладают селективным синергизмом;
- это единственный комбинированный фитопрепарат, исследование которого проведено по критериям «медицины, основанной на доказательствах» (EBM). При этом уровень доказанности соответствует 1а. Это означает, что клиническая эффективность Иберогаста была показана в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Это особенно важно по отношению к ФР ЖКТ, поскольку плацебо-эффект может достигать 43%.

Принцип многоцелевой терапии

- Симптомы функциональных расстройств ЖКТ могут быть следствием множества различных причин, сосуществующих параллельно друг другу
- Этому соответствует лечение, нацеленное одновременно на данные причины, то есть многоцелевая терапия
- Иберогаст обладает рядом механизмов действия, направленных на причины обоих функциональных заболеваний – СРК и ФД



Allescher et al., 2006, Allescher und Wagner 2007

Показания к применению Иберогаста – это основные симптомы ФД и СРК. Другими словами, уже в инструкции по применению присутствует симптоматика синдрома перекреста. Какие же лекарственные растения объединяет Иберогаст? Это:

1. Иберийка горькая усиливает желудочно-кишечную моторику (прокинетики), повышает силу сокращений гладкомышечной мускулатуры ЖКТ, оказывает противовоспалительное действие.
2. Корень дягиля лекарственного оказывает спазмолитическое действие, преимущественно в отношении желудка.
3. Цветы ромашки обладают антибактериальным, противовоспалительным, спазмолитическим эффектом.
4. Плоды тмина оказывают антимикробное, спазмолитическое и ветрогонное действие.
5. Плоды расторопши обладают способностью снижать повышенную моторику ЖКТ, цитопротективными эффектами.
6. Листья Melissa наряду с ветрогонным и спазмолитическим действием вызывают мягкую седацию, что весьма актуально при ФР ЖКТ.

Иберогаст, показания к применению

- Функциональные расстройства ЖКТ, в том числе СРК
- Тяжесть в эпигастриальной области
- Спазмы желудка или кишечника
- Отрыжка
- Тошнота
- Метеоризм
- Запор/диарея или их чередование
- В составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и 12ПК

Инструкция по применению

7. Мята перечная – одно из наиболее широко используемых в функциональной гастроэнтерологии лекарственных растений. Листья этого растения вызывают ветрогонный и спазмолитический эффекты, а также стимулируют желчеобразование.
8. Трава чистотела обладает спазмолитическим эффектом в отноше-

нии ЖКТ и желчных протоков. Кроме того, она стимулирует перистальтику желудка.

9. Корень солодки содержит такие активные компоненты, как глициризиновая кислота, флавоноиды, кумарины и фитостеролы. Их синергистическое действие обеспечивает спазмолитические и противовоспалительные эффекты.

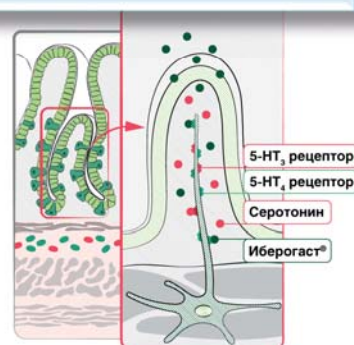
В настоящее время достаточно полно изучены медиаторные эффекты Иберогаста. Установлено, что активные компоненты этого мультитаргетного фитопрепарата взаимодействуют с серотонинэргическими рецепторами 4-го типа и мускариновыми рецепторами 3-го типа. Именно такое сочетанное медиаторное действие и обеспечивает нормокинетические эффекты, а также феномен снижения висцеральной гиперчувствительности.

Иберогаст® взаимодействует с рецепторами, влияющими на моторику и чувствительность

Серотонин является важным нейромедиатором нервной системы кишечника. Он регулирует как чувствительность, так и моторную функцию ЖКТ. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-HT), оказывает эффект посредством специфических рецепторов 5-HT₃ и 5-HT₄.

Отдельные экстракты, содержащиеся в Иберогасте®, специфически связываются с рецепторами 5-HT₄ в ЖКТ (*in vitro*).

Растительные экстракты Иберогаста® демонстрируют высокую аффинность по отношению к мускариновым рецепторам M₃ (*in vitro*). Это позволяет объяснить положительный эффект Иберогаста® на гиперчувствительность ЖКТ и нарушение моторики¹.



Кишечная стенка в разрезе: Иберогаст® связывается с рецепторами серотонина, участвующими в контроле моторики и чувствительности

¹ Simmen U, Kellner O, Olkany S, Jaeggi R, Buetter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₃, muscarinic M₃, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:S1-5

Иберогаст®



СИЛА РАСТЕНИЙ В ДЕЙСТВИИ

Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью (класс 1A)² для многоцелевой терапии функциональной диспепсии³ и СРК⁴



- Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой
- Уменьшает основные симптомы СРК (спастические боли, чередование запоров и диареи)⁵ и функциональной диспепсии (боль и дискомфорт в эпигастрии)⁶
- Снижает висцеральную гиперчувствительность⁷
- Начинает действовать уже через 15 минут⁸



L.RU.MKT.CC.07.2015.0857

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 6 июля 2015 года.
2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGVS 2005 – Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12: 2005
3. Melzer J., Rusch W., Reichling J., et al. Мета-анализ: фитотерапия функциональной диспепсии с применением растительного препарата STW 5 (Иберогаст)
4. Klein-Galczynsky C., Sasson I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаста в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракт) 1999, 125: (с. 25)
5. Holtmann G., Adam B., Vinson B. Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст. Венская медицинская газета 2004, N. 154, с. 21-22
6. Препарат STW 5 (Иберогаст). Фитопрепарат для пациентов, страдающих функциональной диспепсией: результаты мультицентрового, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования Ulrike von Arnim, M.D., Ulrich Peltz, M.D., Bettina Vinson, M.D., PhD., Peter Malttertheiner, M.D., PhD. Американский журнал гастроэнтерологии 2007 ISSN 0002-9270, стр. 1268.
7. Шентулин А.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы видим «внутри хрустального шара»? РМЖ: гастроэнтерология. 2014, с. 3-7
8. Vinson B. R., Holtmann G. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника. Гастроэнтерология. N. 144, с. 682 MO 1881

Торговое название Иберогаст® (Iberogast®). МНН или группировочное название: - Лекарственная форма: капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тоне и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. В эксперименте in vitro ингибирует рост 6 штаммов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкоцитов, усиливает продукцию муцина, повышает концентрацию мукополисахаридов в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастриальной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) - (из-за недостаточности клинических данных). **Способ применения и дозы.** Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Иберогаст способствует редукции всех основных симптомов ФД за счет улучшения антродуоденального перехода, фундальной релаксации и редукции болевого синдрома. Некоторое значение может иметь и кислотоу-прессивный эффект Иберогаста.

Влияние Иберогаста® на патогенетические механизмы функциональной диспепсии

Функциональные нарушения	Иберогаст®:
1. Гиперкинез/Гипертонус	расслабляет гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = спазмолитический эффект
2. Гипокинез	активирует гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = нормализация транзита, прокинетик
3. Гиперчувствительность	снижение гиперчувствительности = уменьшает возбудимость нервных волокон, обезболивающий эффект
4. Повышенное кислотообразование	снижает кислотообразование

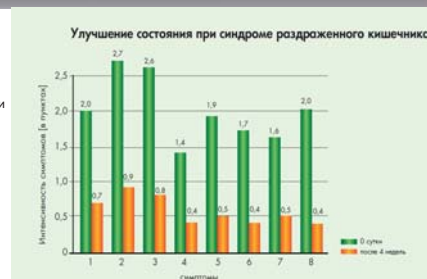
1. Simmen U, Kellner O, Okpanyi SM, Jaeggi R., Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT₄, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*. 2006;13 Suppl 5:S1-5

Важным исследованием оценки эффективности и переносимости препарата Иберогаст при СРК была наблюдательная программа, в ней приняло участие уже более 2500 пациентов. Улучшение после применения препарата Иберогаст при большинстве симптомов СРК составило 65–80%, при этом более 98% врачей и пациентов оценили переносимость препарата как «хорошую» и «очень хорошую». Такие цифры следует оценить как весьма высокие, поскольку, по литературным данным, около половины больных с СРК недовольны лечением.

Наблюдательная программа - 2548 пациентов с синдромом раздраженного кишечника

- Эффективность лечения измеряли с помощью суммарного показателя профиля абдоминальных симптомов
- Рекомендованная дозировка составляла 20 капель 3 раза в день
- Средняя продолжительность лечения – 4 недели

- Улучшение в отношении отдельных жалоб составило от 65% до 80%.
- Переносимость Иберогаста оценена как «хорошая» или «очень хорошая» 98% опрошенных врачей и пролеченных пациентов.



1. Нерегулярность стула
2. Метеоризм / вздутие живота
3. Чувство напряжения / ощущение тяжести
4. Ощущение неполного опорожнения кишечника
5. Боли в верхнем отделе живота
6. Боли в нижнем отделе живота
7. Флексорные боли толстой кишки
8. Спазмы в животе

Выводы:

- Среди ФР ЖКТ наибольшее значение имеют ФД, БД и СРК.
- ФР ЖКТ имеют мультифакторный генез.
- Феномен перекреста (наложения) характерен для ФР ЖКТ.
- Характер моторных расстройств при синдроме перекреста может быть различен в верхних и нижних отделах пищеварительного тракта.
- Это существенно затрудняет терапию overlap-syndrome, приводит к полифармакотерапии и увеличивает частоту нежелательных явлений.
- Одним из перспективных направлений в лечении функциональных гастроинтестинальных overlap syndrome является использование мультитаргетной терапии.
- В качестве примера такой терапии может рассматриваться ОТС фитопрепарат Иберогаст.

Влияние Иберогаста® на патогенетические механизмы синдрома перекреста

Функциональные нарушения	Иберогаст®:
1. Гиперкинез/Гипертонус	расслабляет гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = спазмолитический эффект
2. Гипокинез	активирует гладкомышечную мускулатуру ЖКТ = нормализация транзита, прокинетик
3. Гиперчувствительность	снижение гиперчувствительности = снижает возбудимость нервных волокон, обезболивающий эффект
4. Повышенное газообразование	снижение газообразования = ветрогонное действие
5. Воспаление	антиоксидантное действие = противовоспалительный, обезболивающий эффект

В отличие от абсолютного большинства фитопрепаратов он имеет доказательную базу, отвечающую критериям EBM (1a).

Эффективность и безопасность позволяют успешно использовать Иберогаст как при изолированных ФД и СРК, так и при их сочетании.