

Е.И. САС^{1,2}, д.м.н., профессор, Ю.П. УСПЕНСКИЙ¹, д.м.н., профессор

¹ Санкт-Петербургский государственный университет им. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет

ВОЗМОЖНОСТИ МНОГОЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) значительный сегмент представлен функциональной патологией. Эта достаточно большая и гетерогенная группа заболеваний объединяет самые различные по патогенезу нозологические формы (функциональная абдоминальная боль, функциональный запор, синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный метеоризм и т. д.), общность которых основана на их функциональной природе.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, функциональные расстройства, комбинированные растительные препараты.

E.I. SAD^{1,2}, MD, Prof., Y.P. USPENSKY¹, MD, Prof.

¹ Pavlov Saint-Petersburg State University

² Saint-Petersburg State Pediatric University

POSSIBILITIES OF MULTI-TARGETED THERAPY OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL TRACT DISTURBANCES

A considerable segment in the structure of gastrointestinal tracts diseases is represented by the functional pathology. This sufficiently large and heterogeneous group of diseases unites nosologic forms different by pathogenesis (functional abdominal pain, functional constipation, irritable bowel syndrome (IBS), functional flatulency etc.) different by pathogenesis, the similarity of which is based on their functional nature.

Keywords: gastrointestinal tract, functional disturbances, combined herbal drugs.

Данные о распространенности функциональных расстройств ЖКТ довольно противоречивы. Исследования, проведенные в странах, значительно отличающихся по экономическим, социальным, этнографическим показателям, выявили различную частоту встречаемости ФПК – от 14–22 до 38–48%. Сложность диагностики функциональной патологии ЖКТ определяется, прежде всего, сходной клинической симптоматикой, необходимостью большого числа исследований (функциональные заболевания, как правило, «заболевания исключения»), а также высокой их стоимостью. Поэтому врачу обычно приходится основываться в диагностике данных состояний прежде всего на клинической симптоматике. Согласно предыдущим Римским критериям III в функциональных нарушениях кишечника (3 С) выделяют:

- 3.1. С1. Синдром раздраженного кишечника.
- 3.2. С2. Функциональное вздутие живота.
- 3.3. С3. Функциональный запор.
- 3.4. С4. Функциональная диарея.
- 3.5. С5. Неспецифическое функциональное расстройство кишечника.

СРК как отдельная нозологическая форма, в силу своей широкой распространенности и во многом благодаря наибольшей изученности является своего рода ключом к пониманию патогенеза функциональных заболеваний органов пищеварения. СРК определяется как функцио-

нальное заболевание кишечника, в клинической картине которого боль в животе или эквивалентный ей дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула.

Всего в общей популяции около 10–20% взрослого населения имеют симптомы, соответствующие СРК, и, по данным подавляющего большинства исследований, женщины страдают ориентировочно в два раза чаще мужчин [1, 2]. Средний возраст пациентов с СРК составляет 25–43 года. Пациентам с первично выставленным диагнозом СРК следует особенно тщательно исключать органические заболевания, и в первую очередь колоректальный рак, дивертикулез, полипоз, ишемический колит и др. Среди лиц более старшей возрастной категории (60–85 лет) распространенность СРК уменьшается до 10,9%, что в значительной мере определяется развитием органической патологии, а также трансформацией биосоциальных аспектов.

Симптомы СРК, как правило, сохраняются длительное время, часто сочетаются с другими функциональными расстройствами [1] и практически всегда значимо снижают качество жизни пациентов [1, 3, 4]. Заболевание наносит значительный финансовый урон обществу как по показателям прямых затрат на медицинское обследование и лечение, так и по показателям не прямых расходов, вследствие необходимости компенсировать длительные периоды вынужденной временной нетрудоспособности пациентов [1–3].

Римские критерии III сохранили, по существу, прежнюю классификацию вариантов СРК. Тем не менее рассматривается несколько иная трактовка:

1. СРК с запорами (твердый или комковатый стул составляет более 25%, а жидкий стул – менее 25% всех опорожнений кишечника).
2. СРК с диареей (кашицеобразный или жидкий стул составляет более 25%, а твердый стул – менее 25% всех опорожнений кишечника).
3. Смешанный вариант СРК (соответственно и твердый, комковатый стул, и жидкий стул составляют более 25% всех опорожнений кишечника).
4. Неклассифицируемый вариант СРК (недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из трех основных вариантов).

Закономерно, что и подходы к терапии пациентов с СРК требуют использования не одного, а сразу нескольких препаратов. Это невольно приводит к повышению риска развития побочных эффектов применяемых препаратов, увеличению стоимости лечения, к снижению комплаенса со стороны пациентов

Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и моторной активности кишечника. При этом имеются основания рассматривать гиперчувствительность как основу всей функциональной патологии ЖКТ.

Третьим фактором, находящимся в настоящее время в зоне внимания исследователей, являются выраженные нейро-эндокринно-иммунные повреждения, которые формируются в т. ч. и после инфекционных заболеваний кишечника, приводя к формированию рецепторно-двигательной дисфункции. В основе патогенеза постинфекционного СРК лежит ускоренный кишечный транзит, измененная висцеральная чувствительность, нарушение гепато-энтеральной циркуляции желчных кислот и повышенная проницаемость кишечной стенки, повышение уровня провоспалительных цитокинов [2, 5], а также увеличение количества клеток хронического воспаления [1, 6, 7] в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки [7–9].

Таким образом, формирование СРК в настоящее время рассматривается как результат взаимодействия многих биологических и психосоциальных факторов. В зависимости от исходных особенностей человека в развитие СРК в различной степени оказываются вовлеченными генетические факторы, измененная двигательная функция кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство адекватного ответа лимбической нервной системы, вегетативные и эндокринные дисфункции и факторы окружающей среды, постинфекционные последствия и психосоциальные расстройства [11, 12].

Закономерно, что и подходы к терапии пациентов с СРК требуют использования не одного, а сразу нескольких препаратов. Это невольно приводит к повышению риска развития побочных эффектов применяемых препаратов, увеличению стоимости лечения, к снижению комплаенса со стороны пациентов. Все чаще практикующий врач сталкивается с негативной реакцией пациента на рекомендации по использованию нескольких лекарственных средств. На этом фоне отмечается все большая приверженность пациентов к лекарственным средствам растительного происхождения, равно как и к натуральному растительному сырью. Возможность комбинации сразу нескольких растительных препаратов, например: иберийки горькой (*Iberis amara* L., Cruciferae), дягиля лекарственного (*Angelica archangelica* L., Umbelliferae), ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L., Compositae), тмина обыкновенного (*Carum carvi* L., Umbelliferae), расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn., Compositae), Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L., Labiatae), мяты перечной (*Mentha piperita* L., Labiatae) и других – в одном лекарственном средстве за счет синергизма действия усиливает клинический эффект. Данное сочетание растительных препаратов обладает выраженным противомикробным, противовоспалительным, тонизирующим и спазмолитическим действием и успешно используется в комплексном лечении заболеваний органов пищеварения.

В проспективных контролируемых клинических исследованиях было показано развитие последовательного положительного клинического результата при использовании комбинированного растительного препарата STW 5 для лечения функциональных нарушений ЖКТ как верхней, так и нижней части живота. Эффективность препарата превзошла эффективность плацебо и была эквивалентной или даже большей в сравнении с препаратом стандартной терапии цизапридом (Roesch et al., 2002). Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, которое включало 315 пациентов с функциональной диспепсией, Von Arnim et al. показали не только эффективность лечения препарата STW 5 при 4- и 8-недельной длительности терапии, но и длительное безрецидивное течение заболевания в течение полугода [13].

Согласно современным представлениям, СРК является биопсихосоциальным заболеванием, в основе развития которого лежит взаимодействие двух основных патологических механизмов: негативного психосоциального воздействия и рецепторно-двигательной дисфункции

Три следующих исследования на пациентах с функциональной диспепсией (Buchert D., Madisch A. и Braden B) показали в основном аналогичные результаты, т. е. статистически значимое клиническое превосходство препарата STW 5 по сравнению с плацебо: клиническая симптома-

тика уменьшалась на 65–80% уже к концу первой недели приема препарата. Переносимость препарата оценивалась врачами и пациентами как «очень хорошая» или «хорошая» у 88 и 96% больных соответственно [14–16].

Мультицелевой подход, лежащий в основе лечебного эффекта препарата STW 5, представляется более успешным и перспективным, чем использование лекарственных средств, направленных на отдельные звенья патогенеза заболеваний

В исследовании Braden В. было доказано, что нормализация моторной активности желудка обусловлена не только прямым прокинетическим эффектом препарата, но и более сложными процессами, отражающими многогранный фармакологический профиль препарата. Отдельные составляющие препарата создают различный эффект в составе общего действия комбинации травяных экстрактов, что определяется воздействием на различные рецепторы: 5-HT₃, 5-HT₄ и МЗ. Эффективность препарата включает в себя подавляющее воздействие на секрецию желудочной кислоты, а также стимулирующее и ингибирующее действие на моторику (в зависимости от базальной активности), в т. ч. противовоспалительный эффект и влияние на автономную афферентную функцию желудочно-кишечного тракта. Так, в исследовании Rösch W. на 637 пациентах с функциональной диспепсией была показана прокинетическая эффективность препарата STW 5, сопоставимая с цизапридом в дозировке 3 × 20 мг/сут, с лучшей переносимостью препарата [17].

Безусловно, одним из наиболее наглядных показателей эффективности препарата, используемого для лечения функциональных расстройств ЖКТ, является его эффективность в терапии пациентов с СРК. Исследования Madisch А. и Klein-Galczinsky С., суммарно включавшие 2 548 пациентов с СРК, показали не только высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо, но и хорошую переносимость препарата STW 5 при 4-недельном приеме препарата, а также длительный безрецидивный период [18, 19].

Лечение функциональных расстройств ЖКТ остается серьезной проблемой вследствие сложности патогенетических механизмов их формирования. Таким образом, мультицелевой подход, лежащий в основе лечебного эффекта препарата STW 5, представляется более успешным и перспективным, чем использование лекарственных средств, направленных на отдельные звенья патогенеза заболеваний [20]. Множественный механизм действия, опосредованный взаимодействием с различными мишенями, может способствовать развитию положительного клинического ответа у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. Препарат показал свою эффективность не только в плацебо-контролируемых, но и в прямых сравнительных исследованиях с метоклопрамидом, цизапридом и спазмолитическими препаратами. Высокая безопасность препарата STW 5 определяет возможность длительного использования в терапии данной категории пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. *Consilium medicum*, 2000, 2(7).
2. Locke GR, III, Zinsmeister A, Talley NJ, Fett SL, Melton J. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc*, 2000, 75: 907-912.
3. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. *Consilium medicum*, 2002, 4(9).
4. Costanza C, Longstreth G, Liu A. Chronic abdominal wall pain: clinical features, health care costs, and long-term outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004, 2: 395-399.
5. Маев И.В., Черемушкин С.В. Заболевания кишечника. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. *Consilium medicum*, 2007, 09(1).
6. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, et al. Effect of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*, 2004, 53: 958-964.
7. Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents 1. *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17: 643-653.
8. Keefer L, Sanders K, Sykes MA, Blanchard EB, Lackner JM, Krasner S. Towards a better understanding of anxiety in irritable bowel syndrome: a preliminary look at worry and intolerance of uncertainty. *J Cognitive Psychother*, 2005, 19: 163-172.
9. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 2004, 53: 829-837.
10. Longstreth GF, Drossman DA. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3: 397-400.
11. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 1994, 42: 223-241.
12. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut*, 2004, 53: 1452-14.
13. von Arnim U, Peitz U, Vinson B. 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.
14. Buchert D. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast bei Patienten mit gesicherter Non Ulcus Dyspepsie. *Z Phytotherapie*, 1994, 15(1): 45-6.
15. Madisch A, Melderis H, Mayr G. Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. *Z Gastroenterologie*, 2001, 39: 1-8.
16. Braden B, Caspary W, Börner N. Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil*, 2009 21(6): 632-8.
17. 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(6): 401-8.
18. Madisch A, Holtmann G, Plein K. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 19(3): 271-9.
19. Klein-Galczinsky C, Sassin I. Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast® in der Therapie des Colon irritabile. *Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*, 1999, 125.
20. Wagner H. Multitarget therapy: the future of treatment for more than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 2006, 13(Suppl. 5): 122-99.