



А. Э. Дорофеев¹, Н. Н. Руденко¹, Е. А. Кирьян²,
И. А. Деркач³, А. Ю. Бутова³

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

² Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

³ Донецкий национальный медицинский университет
имени Максима Горького, Лиман

Место месалазина и псиллиума в лечении синдрома раздраженного кишечника с запорами

Цель — оценить эффективность комбинированной терапии псиллиумом и месалазином у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами (СРК-З).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 100 пациентов (32 мужчины, 68 женщин, средний возраст — $(38,2 \pm 4,2)$ года), у которых модификация образа жизни оказалась неэффективной. Диагноз СРК-З устанавливали в соответствии с Римскими критериями III. Исследование носило характер простого открытого.

Результаты. Выявлена высокая эффективность (94,0%) комбинированного применения препаратов «Мукофальк» и «Салофальк» у больных с СРК-З. Частота дефекации увеличилась почти в 2 раза. Нормализация консистенции каловых масс (до 3–5-го типа по Бристольской шкале) сопровождалась уменьшением как длительности натуживания, так и ощущения неполного опорожнения кишечника.

Выводы. Преимуществами комбинации препаратов «Мукофальк» и «Салофальк» являются уменьшение интенсивности клинической симптоматики (абдоминальная боль, дискомфорт, вздутие) и безопасность. Сочетание этих препаратов можно рекомендовать для лечения больных с СРК-З.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, симптомы, лечение.

Актуальной проблемой современной гастроэнтерологии являются запоры. В среднем каждый седьмой житель планеты испытывает запор, хотя к врачу обращаются только 3–5% [10, 16, 18]. Хотя у большинства пациентов с запорами продолжительность жизни не изменена, ее качество может значительно ухудшиться [20]. Кроме того, запоры являются серьезной экономической проблемой для здравоохранения [7]. Чаще всего запоры носят функциональный характер. При отсутствии болей во время дефекации устанавливают диагноз «функциональный запор», а при их наличии — «синдром раздраженной кишки с запорами». Как известно, синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и встречается у 5–15% населения [1, 10]. СРК — полиэтиологическое биопсихосоциальное заболевание с генетической предрасположенностью,

расстройством взаимодействия в системе «головной мозг–кишечник», нарушением вегетативного и гормонального баланса. В патогенезе СРК большое значение имеют изменение кишечной моторики, секреции, проницаемости, центральная и периферическая гиперчувствительность. Хотя традиционно СРК относят к функциональным заболеваниям ЖКТ, в последнее десятилетие накопилось много данных о наличии при этом заболевании органических изменений в кишечнике.

В настоящее время все большее внимание уделяется изучению роли хронического воспаления в слизистой оболочке (СО) кишечника при СРК. Выделена особая форма СРК — постинфекционная, то есть связанная с перенесенной кишечной инфекцией. Установлено, что инфекция увеличивает риск развития заболевания в 3,5 раза. Заболеваемость составляет около 10%, а распространенность — от 3 до 17% [11, 17]. Предполагают, что хронизация воспаления может быть связана с изменением кишечной микрофлоры. У

таких пациентов в 2–84 % случаев выявляли синдром избыточного бактериального роста. Показано, что у больных с СРК с запорами (СРК-3) преобладает метаногенный вариант микробиоты. Морфологически у пациентов с постинфекционным СРК выявляется лимфоцитарная инфильтрация СО кишечника клетками CD45RO⁺; CD4⁺ и CD4⁺CD8⁺, в то же время доля CD19⁺-клеток уменьшается по сравнению со здоровыми лицами [21]. Также в СО обнаружено увеличение энтерохромаффинных и тучных клеток [17]. У пациентов с СРК с воспалением выявлена соматическая и висцеральная гиперчувствительность, а также нарушение моторики [14]. Основное внимание уделяется изучению роли микровоспаления в генезе СРК с диареей, хотя нами показано его значение и у больных с СРК-3 [9].

Диагностика СРК-3 основана на Римских критериях III [15]. Согласно современным руководствам, диагноз СРК правомерен при наличии трех основных критериев:

1. Хронические (длящиеся более 3 мес) симптомы (боль и вздутие) со стороны кишечника, сопровождающиеся изменением дефекации.

2. Интенсивность симптоматики снижает качество жизни пациента и заставляет его обратиться за медицинской помощью.

3. Отсутствуют альтернативные заболевания, позволяющие объяснить данные симптомы [1].

При обследовании больных с СРК необходимо обращать внимание на хорошо известные «симптомы тревоги», свидетельствующие о наличии органической патологии. Отсутствие таких симптомов делает ненужным дополнительные обследования, поскольку в большинстве случаев запоры носят функциональный характер. Выделяют ряд симптомов, подтверждающих функциональный характер патологии у пациентов, так называемые симптомы желтых флагов [12]:

- длительность симптомов более 6 мес;
- наличие периодов отсутствия симптомов;
- множественные жалобы на другие органы и системы;
- выраженная эмоциональная окраска жалоб.

Лечение больных СРК — сложная задача. Как и при всякой функциональной патологии, в первую очередь, необходимо убедить больного в отсутствии у него заболеваний, угрожающих жизни и здоровью. В доступной форме следует объяснить механизмы возникновения симптомов, взаимосвязь их со стрессами, психологическим статусом, характером питания. Всем больным рекомендуется соблюдение индивидуально подобранной диеты с устранением непереносимых продуктов и ежедневные аэробные физические

упражнения. Режим и диета при СРК — мероприятия, которым приходится следовать всю жизнь. Длительность медикаментозной терапии — обычно 4–12 нед [12]. Лечение при СРК симптомонаправленное, то есть нацелено на облегчение имеющихся у данного пациента симптомов [1, 2].

Однако, к сожалению, упомянутые мероприятия в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показали весьма низкую эффективность [10]. Более того, изменение привычного образа жизни часто приводит к ухудшению ее качества. В связи с этим многие пациенты отказываются от немедикаментозных мероприятий и начинают принимать слабительные. Так, по данным популяционного исследования, слабительные используют 16–40 % лиц с запорами, причем около 96 % начинают прием препаратов самостоятельно, без врачебного назначения [13].

Для лечения СРК используют более полутора десятков групп препаратов. Эффективность большинства из них — весьма умеренная, а уровень доказательств — невысокий [10]. Лучшей доказательной базой обладают антидепрессанты (устранение симптомов СРК) и линаклотид (при СРК-3), несколько слабее доказательства эффективности растительных волокон (в первую очередь псиллиума) и масла перечной мяты (в устранении симптомов СРК), рифаксимины и алосетрона (при СРК с диареей), лубипростона (при СРК-3) [10]. Другие группы препаратов (спазмолитики, пробиотики, полиэтиленгликоль и др.) имеют слабую степень доказательств и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, для лечения СРК-3 в нашей стране доступно всего несколько групп препаратов с доказанной эффективностью. В первую очередь — это препараты псиллиума, а также антидепрессанты.

Традиционно в Украине лечение СРК-3 начинают с комбинации спазмолитиков и слабительных (чаще всего — растительных волокон), которые в большинстве стран зарегистрированы в качестве пищевых добавок. Нерастворимые волокна на основе целлюлозы часто вызывают вздутие и усиление абдоминальной боли, что особенно нежелательно у больных с СРК [10]. В нескольких РКИ показано преимущество объемобразующих слабительных средств на основе растворимых волокон, приготовленных из оболочки семян подорожника — псиллиума [5, 10, 19]. В метаанализе 12 РКИ не было получено однозначных доказательств преимущества использования псиллиума у больных СРК-3 над плацебо в облегчении симптоматики заболева-

ния [6]. Тем не менее в североамериканском руководстве (2014) только псиллиум рекомендован для облегчения симптомов СРК-3 [10].

Учитывая наличие воспаления в СО кишечника у больных СРК, перспективно использование групп препаратов противовоспалительного действия. Поскольку глюкокортикоиды не показали реального облегчения симптомов СРК, основное внимание стали уделять препаратам 5-аминосалициловой кислоты (5-АСА), в частности месалазину [4]. В небольшом РКИ было показано, что месалазин уменьшает воспалительную инфильтрацию, но не симптоматику при СРК [8]. В дальнейшем в нескольких небольших РКИ у больных с СРК с диареей выявили нормализацию кишечной микрофлоры и достоверное облегчение симптоматики под воздействием месалазина [2, 3]. В небольшом РКИ [22] в аналогичной группе пациентов не подтверждена клиническая эффективность месалазина.

В Украине одним из основных и наиболее исследованных препаратов псиллиума является «Мукофальк». Главный действующий компонент препарата — оболочка семян подорожника, обладающая объемобразующим слабительным действием и мукопротекторным эффектом.

Препаратом месалазина, который представлен на украинском фармацевтическом рынке более 20 лет и доказал свою эффективность у больных воспалительными заболеваниями кишечника, является «Салофальк».

Неоднозначность литературных данных об эффективности псиллиума и месалазина при лечении СРК, особенно у пациентов с запорами, послужила основанием для проведения данного исследования.

Цель работы — оценить эффективность комбинированной терапии псиллиумом и месалазином у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами.

Материалы и методы

Изучена эффективность комбинированной терапии препаратами «Мукофальк» и «Салофальк» у больных с СРК-3. Под нашим наблюдением находилось 100 пациентов (32 мужчины, 68 женщин, средний возраст — $(38,2 \pm 4,2)$ года), у которых модификация образа жизни оказалась неэффективной. Диагноз СРК-3 устанавливали в соответствии с Римскими критериями III [15]. Исследование носило характер простого открытого.

У всех больных исходно и через 3 нед лечения оценивали форму кала по Бристольской шкале, определяли частоту дефекации в неделю, сте-

пень метеоризма (по коэффициенту ультразвуковой доступности (КУД) посредством сонографического исследования органов брюшной полости) и полуколичественно (в сантиметрах по 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкале) — выраженность клинических симптомов (боль, вздутие, необходимость и длительность натуживания при дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника после нее). Всем пациентам за 14 дней до начала исследования отменяли принимаемые ранее слабительные и прокинетики. За 2 нед до и во время исследования они находились на стандартной диете (стол № 3 по Певзнеру). «Мукофальк» назначали ежедневно по 3 пакетика (обычная начальная дозировка), при отсутствии достаточного клинического эффекта в течение 5 суток дозу увеличивали вдвое. Пациенты запивали «Мукофальк» 200 мл жидкости (согласно инструкции по применению препарата). «Салофальк» назначали в дозе 1,5 г/сут в три приема (по 1 таблетке 500 мг 3 раза в сутки). Длительность приема комбинированной терапии составила 21 день.

Результаты и обсуждение

До начала лечения у пациентов отсутствовали патологические изменения в общеклинических и биохимических анализах крови, мочи и кала. До терапии форма кала по Бристольской шкале соответствовала 1–2-му типу. Частота дефекации составляла $(1,9 \pm 0,2)$ раза в неделю, КУД — $(46,2 \pm 4,2)$ %. Суммарный индекс клинических симптомов — $(7,2 \pm 1,1)$ см. На 5-е сутки приема препаратов достаточный клинический эффект отмечен у 48 (48,0 %) пациентов. У 52 (52 %) больных потребовалось увеличение дозы в 2 раза, что способствовало положительному клиническому эффекту у 46 из них. У 4 пациентов доза «Мукофалька» была снижена на 30 % (до 1–2 пакетиков в сутки) из-за развития диареи.

Таким образом, на фоне комбинированного лечения положительный клинический эффект отмечен у 94,0 % пациентов.

На 21-е сутки лечения достигнутый эффект сохранялся, о чем свидетельствовало повышение частоты дефекации ($(3,4 \pm 0,2)$ раза; $p < 0,05$). Кроме того, у 67 (67,0 %) лиц зафиксирована нормализация консистенции каловых масс (3–5-й тип по Бристольской шкале), а также уменьшение времени натуживания и ощущения неполного опорожнения кишечника. Субъективно больные отмечали уменьшение боли, выраженности дискомфорта и вздутия живота, что подтверждалось снижением индекса клинических симптомов до $(4,1 \pm 0,6)$ см ($p < 0,05$). Не-

смотря на суб'єктивне зменшення явищ вздутия, напирания живота, КУД достовірно не змiнявся ($56,3 \pm 7,5$ %). На фонi лeчeння не отмечено таких побочних ефектiв, як профузная диарея, метеоризм, а також змiнень лабораторних показателiв, в том числi вiдсiржання електролитiв в кровi.

Наше дослідження продемонструвало високу ефективність (94,0 %) комбiнованого застосування препаратiв «Мукофальк» i «Салофальк» у пацієнтiв з СРК-З. Частота дефекації у цих хворих збільшилася майже в 2 рази, отмечена нормалізація консистенції калових мас (до 3–5-го типу за Бристольською шкалою), що супроводжалося зменшенням як тривалості напруження, так і почування неповного опорожнення кишечника. К несомненим досто-

інствам такої комбiнації належить зменшення інтенсивності клінічної симптоматики (абдоминальна біль, дискомфорт, вздутие). Факт «ненаростання» метеоризма об'єктивно підтверджено даними сонографії (вiдсуттвiє достовірного змiнення КУД на фонi лeчeння).

Выводи

По даним нашого дослідження, слабительний препарат «Мукофальк» показав високу клінічну ефективність, а додаткове застосування препарату «Салофальк» сприяло зменшенню інтенсивності болю i абдоминального дискомфорту. Така комбiнація препаратiв продемонструвала високу безпеку i може бути рекомендована у хворих з синдромом подразненого кишечника з запорами.

Список литературы

- Andresen V., Keller J., Pehl C. et al. Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome—the main recommendations // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2011. — Bd. 108 (44). — S. 751–760.
- Andrews C.N., Griffiths T.A., Kaufman J. et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34 (3). — P. 374–383.
- Bafutto M., Almeida J.R., Leite N.V. et al. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with mesalazine and/or *Saccharomyces boulardii* // *Arq. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 50 (4). — P. 304–309.
- Barbara G., Stanghellini V., Cremon C. et al. Aminosaliclates and other anti-inflammatory compounds for irritable bowel syndrome // *Dig. Dis.* — 2009. — Vol. 27, suppl. 1. — P. 115–121.
- Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W. et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial // *BMJ.* — 2009. — Vol. 339.
- Chouinard L.E. The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome // *Can. J. Diet Pract. Res.* — 2011. — Vol. 72 (1). — P. e107–114.
- Choung R.S., Branda M.E., Chitkara D. et al. Longitudinal direct medical costs associated with constipation in women // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33 (2). — P. 251–260.
- Corinaldesi R., Stanghellini V., Cremon C. et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30 (3). — P. 245–252.
- Dorofeyev A.E., Kiriyana E.A., Vasilenko I.V. et al. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 4. — P. 141–153.
- Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109, suppl. 1. — P. S2–26.
- Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review: post-infectious functional dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2014 Oct 27 [Epub. ahead of print].
- Häuser W., Lauer P., Henningsen P., Kruis W. Functional bowel disorders in adults // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2012. — Bd. 109 (5). — S. 83–94.
- Johanson J.F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25 (5). — P. 599–608.
- Liu L., Liu B.N., Chen S. et al. Visceral and somatic hypersensitivity, autonomic cardiovascular dysfunction and low-grade inflammation in a subset of irritable bowel syndrome patients // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* — 2014. — Vol. 15 (10). — P. 907–914.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of, and risk factors for, irritable bowel syndrome. — P. a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 712–721.
- Schmulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R. et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review // *Rev. Gastroenterol. Mex.* — 2014. — Vol. 79 (2). — P. 96–134.
- Suares N.C., Ford A.C. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106 (9). — P. 1582–1591.
- Suares N.C., Ford A.C. Systematic review: The effects of fibre in the management of chronic idiopathic constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33 (8). — P. 895–901.
- Sun S.X., Dibonaventura M., Purayidathil F.W. et al. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: An Analysis of the National Health and Wellness Survey // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56 (9). — P. 2688–2695.
- Sundin J., Rangel I., Kumawat A.K. et al. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 49 (9). — P. 1068–1075.
- Tuteja A.K., Fang J.C., Al-Suqi M. et al. Double-blind placebo-controlled study of mesalazine in post-infective irritable bowel syndrome: a pilot study // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 47 (10). — P. 1159–1164.
- Wald A., Scarpignato C., Mueller-Lissner S. et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28 (7). — P. 917–930.

А. Е. Дорофеев¹, М. М. Руденко¹, О. О. Кир'ян², І. А. Деркач³, А. Ю. Бутова³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Українська медична стоматологічна академія, Полтава

³ Донецький національний медичний університет імені Максима Горького, Лиман

Місце месалазину та псиліуму в терапії синдрому подразненого кишечника із закрепами

Мета — оцінити ефективність комбінованої терапії псиліумом та месалазином у хворих на синдром подразненого кишечника із закрепами (СПК-3).

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням перебували 100 хворих (32 чоловіки, 68 жінок, середній вік — $(38,2 \pm 4,2)$ року), в яких модифікація способу життя виявилась неефективною. Діагноз СПК-3 встановлювали згідно з Римськими критеріями III. Дослідження мало характер простого відкритого.

Результати. Виявлено високу ефективність (94,0%) комбінованого застосування препаратів «Мукофальк» та «Салофальк» у хворих на СПК-3. Частота випорожнення збільшилася майже вдвічі. Нормалізація консистенції калових мас (до 3–5-го типу за Бристольською шкалою) супроводжувалась зменшенням як тривалості натузжування, так і відчуттям неповного випорожнення кишечника.

Висновки. Перевагами комбінації препаратів «Мукофальк» та «Салофальк» є зменшення інтенсивності клінічної симптоматики (абдомінальний біль, дискомфорт, здуття) та безпечність. Поєднання цих препаратів можна рекомендувати для лікування хворих на СПК-3.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, симптоми, лікування.

A. E. Dorofeyev¹, M. M. Rudenko¹, O. O. Kirijan², I. A. Derkach³, A. Yu. Butova³

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

³ Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Lyman

Mesalazine and psyllium in the treatment of irritable bowel syndrome with constipations

Objective — to investigate efficacy of psyllium and mesalazine in the combined treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS) with constipations (C).

Materials and methods. The observations involved 100 patients, 32 male and 68 female, mean age 38.2 ± 4.2 years, for whom the modification of life style was ineffective. IBSC diagnosis was established in accordance with Rome criteria III. The study was open-labeled.

Results. The high the efficacy (94.0%) of combination of *Mucofalk* and *Salofalk* has been established in the treatment of patients with IBSC. The defecation frequency was increased almost twice. The normalization of stool consistency (up to 3–5th type according to Bristol scale) was accompanied with the reduction of both duration of the straining and feeling of the incomplete bowel emptying.

Conclusions. Combination of *Mucofalk* and *Salofalk* demonstrated advantages in terms of reduction of clinical symptoms (abdominal pain, discomfort, bloating) and safety. Combination of these preparations can be recommended for the treatment of patients with IBSC.

Key words: irritable bowel syndrome, symptoms, treatment.

Контактна інформація

Дорофеев Андрій Едуардович, д. мед. н.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 27 січня 2016 р.