

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ С ЗАПОРАМИ.

(ВитоЛакс)

Хайрнасов Р.Н., БИК-Киев, директор, к.мед.н.

Синдром раздраженной кишки (СРК) относится к одному из наиболее частых гастроэнтерологических заболеваний, являясь шестым по распространенности среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта и самым частым проявлением функциональной гастроинтестинальной патологии. Хотя распространенность СРК в разных странах варьирует, в целом считается, что в среднем им страдает около 10% всей взрослой популяции. СРК представляет собой хроническое состояние, которое после своего дебюта в большинстве случаев сохраняется длительное время, нередко – всю оставшуюся жизнь. Не являясь опасным для жизни заболеванием, тем не менее, СРК значительно ухудшает качество жизни многочисленных больных. Ведение больных СРК связано с существенными экономическими затратами, поскольку пациенты с СРК используют на 50% больше различных медицинских ресурсов, чем пациенты без СРК. Каких-либо надежных биомаркеров или диагностических тестов, на основании которых сразу можно поставить диагноз СРК, до настоящего времени нет. Таким образом, диагностика СРК по-прежнему базируется на оценке имеющейся симптоматики и исключении органических заболеваний со сходными симптомами.

По мнению большинства гастроэнтерологов, при отсутствии тревожных симптомов органической патологии или биохимических аномалий, которые могли бы насторожить врача и потребовать проведения дополнительных исследований, первичный диагноз СРК в настоящее время должен устанавливаться анамнестически на основании Римских критериев III, которые обеспечивают правильный диагноз в подавляющем большинстве случаев [10].

Согласно Римским критериям III, диагноз СРК можно заподозрить, если на протяжении 12 недель в течение последних 6 месяцев абдоминальный дискомфорт или боль сочетаются с двумя из трех симптомов: 1) облегчение после дефекации и/или; 2) изменение частоты стула и/или; 3) изменение консистенции стула. Три или более из следующих симптомов подтверждают наличие СРК: 1) изменение частоты стула (более 3-х раз в день или менее 3-х раз в неделю); 2) изменение формы стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) > ¼ дефекаций; 3) нарушение акта дефекации (затруднение, недержание или чувство неполной дефекации) > ¼ дефекаций; 4) выделение слизи с калом > ¼ дефекаций; 5) чувство вздутия и распираания в животе > ¼ дефекаций. Подразделение СРК на субтипы основывается не на частоте, а на консистенции стула (согласно Бристольской шкале). Выделяют СРК с диареей (СРК-Д, около 39% всех случаев), СРК с запорами (СРК-З, 31% всех случаев), СРК-смешанный тип (СРК-См, 6% всех случаев) и СРК-неопределенный тип (24% всех случаев). (Рис.1)

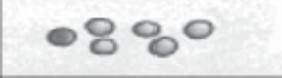
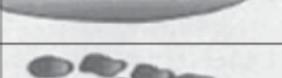
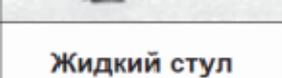
	Тип 1. Трудно отделяемый, комковатый «овечий» кал
	Тип 2. Комковатый, но сосископодобный
	Тип 3. Сосископодобный, но с бороздками на поверхности
	Тип 4. Похожий на сосиску или хот-дог, гладкий и мягкий
	Тип 5. Мягкий комковатый с чистыми ровными краями
	Тип 6. Пушистые кусочки с неровными краями, кашецеобразный кал
<b>Жидкий стул</b>	Тип 7. Водянистый кал, без твердой фазы

Рис. 1. Бристольская шкала консистенции стула

Учитывая вышеприведенные критерии, современное определение СРК звучит следующим образом: «Синдром раздраженной кишки – это распространенная биопсихосоциальная функциональная патология, диагностика которой основывается на клинической оценке устойчивой совокупности симптомов (Римские критерии III), относящихся к дистальным отделам кишечника, ограниченная исключением симптомов «тревоги», органических заболеваний и необходимостью повторного пересмотра диагноза по результатам первичного курса лечения».

Учитывая достаточно хорошую изученность основных патогенетических факторов СРК, его лечение в настоящее время проводится с учетом преобладающего клинического синдрома и патофизиологического механизма (таблица 1). В лечении СРК также выделяют лечение первой линии, лечение второй линии (применение резервных препаратов) и противорецидивное лечение.

Таблица 1. Фармакотерапия СРК в зависимости от патофизиологических механизмов и преобладающего симптома

Преобладающий патофизиологический механизм	Лечение	
	Запор	Диарея
Нарушение моторики или транзита	Пищевые волокна Слабительные Любипростон Линаклотид	Лоперамид Спазмолитики* Алосетрон ТЦА*
Висцеральная гиперчувствительность или абдоминальная боль	Любипростон Линаклотид СИОЗС/СИОЗН Поведенческая терапия	ТЦА* Спазмолитики* Рифаксимин СИОЗС/СИОЗН Поведенческая терапия
Психосоциальные симптомы	СИОЗС/СИОЗН Поведенческая терапия	СИОЗС/СИОЗН Поведенческая терапия Высокие дозы ТЦА

*Примечание:* \* могут применяться и при других субтипах СРК; ТЦА – трициклические антидепрессанты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного

захвата серотонина; СИОЗН - селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина.

#### Лечение первой линии при СРК

В случаях СРК с преобладанием запора препаратами первого ряда являются набухающие (псиллиум, *plantago ovata*) или осмотические (лактолоза, полиэтиленгликоль) слабительные, при преобладании диареи – лоперамид и рифаксимин, при преобладании боли и метеоризма – пробиотики и спазмолитики, назначаемые чаще всего.

*Пищевые волокна и слабительные.* В качестве препаратов первой линии для лечения СРК-З рекомендуют пищевые волокна, набухающие (псиллиум/исфагула, метилцеллюлоза) или осмотические слабительные (полиэтиленгликоль 3350). Недавний систематический обзор и мета-анализ, которые оценивали эффективность пищевых волокон в лечении СРК, включили 12 рандомизированных клинических испытаний (РКИ) и 591 пациента. В целом, 52% пациентов, получавших клетчатку, имели стойкие симптомы или отсутствие улучшения симптомов после лечения по сравнению с 57% пациентов, которым назначалось плацебо или диета с низким содержанием клетчатки (ОР - 0,87; 95%ДИ - 0,76-1,0,  $P = 0,05$ ). После детальной статистической обработки только 7 из проведенных 12 исследований были признаны качественными и включены в мета-анализ. Они показали, что пограничная польза лечения с использованием клетчатки не была очевидной (ОР персистирующих симптомов 0,90; 95% ДИ 0,75-1,08).

Кроме того, в рамках 6 исследований (321 пациент) оценивались растворимая исфагула/псиллиум по сравнению с плацебо. Псиллиум улучшал общую симптоматику при СРК-З в 4 из 6 исследований с относительным риском отсутствия улучшения 0,78 (95% ДИ – 0,63-0,96). Исфагула была эффективной для улучшения общих симптомов СРК (ОР персистирующих симптомов или отсутствия улучшения 0,78; 95% ДИ 0,63-0,96). В недавнем сравнительном исследовании оценивалась относительная эффективность псиллиума, 10 г (n = 85); отрубей, 10 г (n = 97) или рисовой муки (плацебо) (n = 93), употребляемых два раза в день (смешанные с пищей, предпочтительно йогуртом) в течение 12 недель. После 1 месяца 57% пациентов, принимающих псиллиум, испытывали облегчение симптомов по сравнению с 40% пациентов, принимающих отруби и 35% пациентов, получавших плацебо. Хотя употребление псиллиума привело к значительному улучшению после первого-второго месяца, эффективность лечения уже не была такой значительной через 3 месяца лечения. Наоборот, применение отрубей привело к значительному улучшению только после 3 месяцев лечения. Более 60% пациентов, рандомизированных в отношении приема псиллиума или отрубей, сообщали об умеренных побочных эффектах, наиболее распространенными из которых были запоры и диарея.

*Психотерапия* рассматривается как наиболее эффективный резервный метод лечения СРК, независимо от его субтипа. Безусловным преимуществом психотерапии является отсутствие побочных эффектов, недостатком – отсутствие необходимых ресурсов для ее широкого применения.

Суммируя все вышеизложенное, можно заключить, что характерной особенностью СРК является циклическое течение с периодами усиления и ослабления симптоматики. Современные препараты, рекомендуемые к

использованию у пациентов с СРК, имеют глубоко дифференцированные механизмы действия и соответствующие мишени при различном наборе симптомов. Соответствующие стратегии ведения больных направлены как на абдоминальную боль, являющуюся визитной карточкой СРК, так и на облегчение симптомов, связанных с нарушением функций кишечника в соответствующих подгруппах пациентов.

В настоящее время происходит активный поиск дополнительных альтернативных решений для лечения СРК с запорами, включая комбинированные средства и диетические добавки.

Препарат «ВитоЛакс» (VitoLax), производства "Tulip Lab Pvt. Ltd", также, с большим успехом, может использоваться в лечении СРК-3. В ее суммарный состав (1000 мг) входят: PLANTAGO OVATA (Исфагула) - 7000 мг; TRIFALA - экстракт терминалии белерики (Бибхитаки), терминалия Чебули, Филлантус эмблики – 500 мг; CASSIA ANGUSTIFOLIA (Сенна александрийская) – 200 мг., вспомогательные вещества- 1610 мг.

Наибольший интерес в составе данного препарата, безусловно, вызывает «Trifala». Результаты проведенного исследования по применению «Trifala» у пациентов с функциональными запорами были опубликованы в IRANIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, Razi Institute for Drug Research (RIDR) IJPT 5:51-54, 2006 [1]. Проспективное исследование должным образом подтвердило терапевтическую эффективность «Triphala» у пациентов данной группы. В других исследованиях улучшение частоты дефекации и характера стула было значительно лучше в комбинации «Plantago ovata, trifala, cassia angustifolia» по сравнению с сочетанием «Plantago ovata и cassia angustifolia» и «Plantago ovata, лактулоза, cassia angustifolia» [2,3-8].

В 2008 году было проведено рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование препарата «ВитоЛакс». Исследование проводилось для оценки эффективности и безопасности "ВитоЛакс" у пациентов, страдающих от функциональных запоров. В исследование были включены 34 пациента, соответствующих диагностическим Римским критериям III для функциональных запоров. Пациентам рекомендовали смешивать 10 г препарата в 200 мл воды, хорошо перемешивать и употреблять раз в день перед сном в течение 14 дней. Также, пациентов просили прекратить использовать исследуемый препарат после 14 дней лечения. От 14 до 21 дня пациенты наблюдались (без использования исследуемого препарата) на предмет рецидивов симптомов функциональных запоров. Ни один пациент не был исключен или отозван в связи с неблагоприятными осложнениями или неблагоприятными реакциями. Наблюдение во время лечения не вызывало значительных изменений в жизненно важных показателях, таких как, частота пульса, температура тела, частота дыхания и изменений артериального давления. Во время всего периода исследования участникам не рекомендовались конкретные модификации диеты. Пациенты вызывались на обследование на 7, 14, и 21 день после начального визита. Статистический анализ данных исследования был проведен независимым статистиком с использованием статистического программного обеспечения SPSS 10.0.

В среднем частота дефекаций в неделю у пациентов в начале исследования была  $10,19 \pm 05,64$  и значительно увеличилась до  $16,77 \pm 05,98$  (64,6 %) и  $18,29 \pm 05,72$  (79,5 %) на 7 день и 14 день соответственно. Средняя еженедельная частота

дефекаций увеличилась от исходного уровня до  $12.06 \pm 06,61$  (18,4 %) на 21-й день (Таблица 1).

Таблица 1 Изменения средней частоты стула	
Длительность в днях	Средняя частота стула за неделю ( $x \pm SD$ )
День 0	$10,19 \pm 05,64$
День 7	* $16,77 \pm 05,98$
День 14	* $18,29 \pm 05,72$
День 21	$12,06 \pm 06,61$
* $P < 0,05$ значительно по t-критерию Стьюдента по сравнению со значениями исходного уровня (день 0)	

Изменения консистенции стула были оценены по Бристольской шкале и выражались в виде средней еженедельной оценки в пределах от 1 до 7. Средний балл еженедельной консистенции стула значительно увеличился на всех трех контрольных визитах (Таблица 2).

Таблица 2 Изменения средней оценки консистенции стула по Бристольской шкале	
Длительность в днях	Средняя форма стула ( $x \pm SD$ )
День 0	$02,97 \pm 00,48$
День 7	* $04,55 \pm 00,89$
День 14	* $04,61 \pm 00,84$
День 21	* $03,77 \pm 01,09$
* $P < 0,05$ значительно по t-критерию Стьюдента по сравнению со значениями исходного уровня (день 0)	

В начале исследования средний балл усилий при дефекации был  $45.45 \pm 19.22$  и значительно снизился в  $17,94 \pm 17,31$  (60,5 %) и  $13,58 \pm 13,91$  (70,1%) на 7 день и 14 день соответственно. На 21 день, средний балл усилий во время дефекации показал значительное снижение по сравнению с исходным -  $31,19 \pm 22,37$  (31,4%), как показано в таблице 3. Ощущение неполного опорожнения и ощущение аноректального блока были оценены по VAS (Визуальная аналоговая шкала) в пределах от 0 до 100 мм. Средний балл "ощущения неполного опорожнения" показал значительное снижение ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными  $43,19 \pm 19,21$  до  $21,87 \pm 21,62$  (49,4 %),  $19,65 \pm 16,88$  (54,5%) и  $33.29 \pm 21.98$  (22.9 %) на 7 день, 14 день и 21 день соответственно. Средний балл

"ощущения аноректального блока" показал значительное снижение ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями  $34,32 \pm 22,64$  до  $11,71 \pm 16,78$  (65,9 %),  $11,32 \pm 14,39$  (67,0 %) и  $23,13 \pm 24,71$  (32,6 %) на 7 день, 14 день, и 21 день соответственно (Таблица 3).

Длительность в днях	Средняя частота стула	Ощущение аноректального блока	Консистенция стула	Среднее время, проведенное в туалете	Усилия при дефекации	Ощущение неполного опорожнения
День 0	$10,19 \pm 05,64$	$34,32 \pm 22,64$	$02,97 \pm 00,48$	$11,02 \pm 05,43$	$45,45 \pm 19,22$	$43,19 \pm 19,21$
День 7	$*16,77 \pm 05,98$	$*11,71 \pm 16,78$	$*04,55 \pm 00,89$	$*08,49 \pm 04,11$	$*17,94 \pm 17,31$	$*21,87 \pm 21,62$
День 14	$*18,29 \pm 05,72$	$*11,32 \pm 14,39$	$*04,61 \pm 00,84$	$*08,70 \pm 04,72$	$*13,58 \pm 13,91$	$*19,65 \pm 16,88$
День 21	$12,06 \pm 06,61$	$*23,13 \pm 24,71$	$03,77 \pm 01,09$	$09,61 \pm 04,86$	$*31,19 \pm 22,37$	$*33,29 \pm 21,98$
* $P < 0,05$ значительно						

Глобальная оценка общей эффективности оценивалась как: отличное улучшение ( $> 90\%$  ремиссии из признаков и симптомов функциональных запоров), хорошее улучшение (от 75 до 90 % ремиссии из признаков и симптомов функциональных запоров), удовлетворительное улучшение (от 50 до 74% ремиссии из признаков и симптомов функциональных запоров), среднее улучшение (от 25 до 49% ремиссии из признаков и симптомов функциональных запоров), и плохое улучшение ( $< 25\%$  ремиссии из признаков и симптомов функциональных запоров). Выводы, сделанные исследователями и пациентами, были едины (Таблица 4).

Степень улучшения	День 14, к-во пациентов (%)	День 21, к-во пациентов (%)
-------------------	-----------------------------	-----------------------------

Отличное улучшение	6 (19,4)	01 (03,2)
Хорошее улучшение	12 (38,7)	* 06 (19,4)
Удовлетворительное улучшение	12 (38,7)	15 (38,4)
Среднее улучшение	01 (03,2)	08 (25,8)
Плохое улучшение	-	01 (12,9)

Ни один из пациентов не сообщил о каких-либо неблагоприятных событиях во время всей длительности исследования (Таблица 5).

Таблица 5 Изменения средних значений лабораторных параметров в конце исследуемого лечения	
Параметры	Исходные показатели
Полная гемограмма	
Общее количество лейкоцитов	6736,18±1661,27
Нейтрофилы	59,01±08,41
Лимфоциты	29,16±06,06
Моноциты	06,25±01,56
Эозинофилы	04,67±03,60
Базофилы	00,47±00,21
Общее количество эритроцитов	4,67±0,62
Гемоглобин	13,29±02,03
Гематокрит	40,27±05,89
Средний объем эритроцита	85,94±08,01
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	28,39±03,15
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	32,99±01,03
Ширина распределения эритроцитов по объему	14,80±01,26
Тромбоциты	2,47±0,65
Ширина распределения тромбоцитов по объему	20,68±24,91

Все исследуемые пациенты (то есть, 100 %) сообщили про отличную переносимость исследуемого препарата. Кроме того, не было никаких статистически значимых изменений во всех лабораторных показателях безопасности в конце лечения.

Употребление "ВитоЛакс" в течение 14 дней показало значительное увеличение средних еженедельных дефекаций от 10,19 ± 05,64 до 18,29 ± 05,72 (P<0,05). Среднее время, проведенное в туалете для опорожнения кишечника, значительно снизилось с 11,02 ± 05,43 минут (исходное значение) до 08,70 ± 04,72 минут на 14-й день (p<0,05). Средняя оценка формы стула, оцениваемая по Бристольской шкале формы стула, увеличилась с 02,97 ± 00,48 (исходное значение) до 04,61 ± 00,84 (P<0,05) на 14-й день. Значительное улучшение (P <0,05) было также отмечено в усилении во время дефекации, ощущении неполного опорожнения, ощущении аноректального запора и других сопутствующих симптомах функционального запора. Значительное улучшение в большинстве из перечисленных выше симптомов длилось в течение одной недели во время

наблюдательного периода после курса лечения. Все пациенты во время исследования показали отличную переносимость исследуемого препарата [9].

В настоящее время в Украинско-немецком гастроэнтерологическом центре «ВУК-Киев», являющийся клинической базой кафедры внутренней медицины №1 Национального медицинского университета имени Богомольца А.А., проводится исследование по эффективности применения препарата «ВитоЛакс» у добровольцев с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, которым необходима ультрасонография внутренних органов. Добровольцы принимают 5 гр. препарата «Витолак» на ночь, накануне исследования для уменьшения флатуленции и повышенного газообразования в кишечнике, что значительно затрудняет осмотр внутренних органов. Предварительный анализ демонстрирует хорошую переносимость препарата добровольцами, отсутствие побочных эффектов и значительное улучшение визуализации внутренних органов.

Таким образом, все вышеперечисленное дает возможность утверждать, что "ВитоЛакс" является эффективным, безопасным, и не вызывающим привыкание травяным слабительным средством для лечения функциональных запоров.

#### Список литературы

1. PULOK K, MUKHERJEE, SUJAY RAI, SAUVIK BHATTACHARYYA, PRATIP KUMAR DEBNATH, TUHIN KANTI BISWAS, UTPALENDU JANA, SRIKANTA PANDIT, BISHNU PADA SAHA, PRADIP K. PAUL. Clinical Study of 'Triphala' – A Well Known Phytomedicine from India. IRANIAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS Copyright © 2006 by Razi Institute for Drug Research (RIDR) IJPT 5:51-54, 2006.
2. Shiv Prakash, Kilambi Pundarikakshudu., inventors. LAXATIVE FORMULATION. International patent WO 2007/ 013093 A2. 2007. Feb 01
3. Marlett J.A, Li Bu, Patrow CJ, Bass P. Comparative Laxation of Psyllium with and without Senna in an Ambulatory Constipated Population. Am J Gastroenterol. 1987;82:333–7. [PubMed]
4. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: A comparison of lactulose and a senna-fibre combination. BMJ. 1993;307:769–71. [PMC free article][PubMed]
5. Rouse M, Chapman N, Mahapatra M, Grillage M, Atkinson SN, Prescott P. An open, randomized, parallel group study of lactulose versus ispaghula in the treatment of chronic constipation in adults. Br J Clin Pract. 1991;45:28–30. [PubMed]
6. Fenn GC, Wilkinson PD, Lee CE, Akbar FA. A general practice study of the efficacy of Regulan<sup>®</sup> in functional constipation. Br J Clin Pract. 1986;40:192. [PubMed]
7. 22. Passmore AP, Davies KW, Flanagan PG, Stoker C, Scott MG. A Comparison of Agiolax and Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. Pharmacology. 1993;47(Suppl 1):249–52. [PubMed]
8. 23. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, Scott ME. Chronic constipation in long stay elderly patients: A comparison of lactulose and a senna-fibre combination. BMJ. 1993;307:769–71. [PMC free article][PubMed]
9. Renuka Munshi, Supriya Bhalerao, Pravin Rathi,<sup>1</sup> V. V. Kuber,<sup>2</sup> S. U. Nipanikar,<sup>2</sup> and K. P. Kadbhane<sup>2</sup> · An open-label, prospective clinical study to evaluate the efficacy and safety of TLPL/AY/01/2008 in the management of functional constipation. J Ayurveda Integr Med. 2011 Jul-Sep; 2(3): 144–152.
10. С.М. Ткач. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника // Здоров'я України. - № 18 (319).- 2013 р.- Стр. 45-47.
11. С.М. Ткач, В.Г. Передерий// Современные рекомендации по ведению больных с синдромом раздраженной кишки, основанные на данных доказательной медицины. - Сучасна гастроентерологія.- № 5 (61) • 2011ю-98-107.