

## КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

**Н. Корочанская**, доктор медицинских наук, профессор,  
**С. Серикова**, доктор медицинских наук,  
**Е. Васькова**  
Краевая клиническая больница №2, Краснодар  
E-mail: serikovasn@mail.ru

*Представлены результаты проспективного сравнительного исследования, в котором изучали разные методы лечения (стандартная терапия и стандартная терапия в сочетании с препаратом масляной кислоты) больных с синдромом раздраженной кишки (СРК). По данным исследования, применение масляной кислоты в комбинации со стандартной терапией повышает эффективность терапии болевого синдрома и позволяет контролировать диарею у пациентов с СРК.*

**Ключевые слова:** синдром раздраженной кишки, висцеральная гиперчувствительность, масляная кислота.

За последние десятилетия изменились темп и качество жизни населения. Стрессовые ситуации на работе и дома, рафинированные продукты питания, хроническое недосыпание или бессонница негативно сказываются на здоровье и могут способствовать развитию функциональных расстройств деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее подвержены этим влияниям, снижающим работоспособность и ведущим к временной ее утрате, молодежь и лица трудоспособного возраста.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) клинически характеризуется абдоминальной болью, как правило, уменьшающейся после дефекации, нарушением режима опорожнения кишечника и (или) изменением консистенции каловых масс, причем эти симптомы сохраняются  $\geq 3$  дней в течение 1 мес на протяжении последних 3 мес (в соответствии с Римскими критериями III). Консистенция кала (7 типов) оценивается по Бристольской шкале (рис. 1).

Согласно Римским критериям (2006), выделяют следующие варианты СРК [1] (см. рис. 1):

- с запорами (стул 1-го и 2-го типов –  $>25\%$  (всех актов дефекации, жидкий стул –  $<25\%$ );
- с диареей (стул 6-го и 7-го типов –  $>25\%$  всех актов дефекации, твердый стул –  $<25\%$ );
- смешанный вариант (стул 1, 2, 6-го и 7-го типов –  $>25\%$  всех актов дефекации);
- неклассифицируемый (неспецифический) вариант – нарушения стула, не соответствующие другим вариантам СРК.

Достоверные сведения о распространенности СРК отсутствуют, так как часть пациентов не обращаются за медицинской помощью. Согласно данным одного из последних

метаанализов, в мире СРК страдает 11,2% населения [2, 3], в России, исходя из некоторых региональных данных, – 15% [2, 4]. Женщины болеют в 1,5–3,0 раза чаще; до 50% больных моложе 35 лет [3].

Этиология СРК неизвестна. Многие пациенты отмечают нарастание симптомов в моменты эмоционального напряжения или после приема определенной пищи. К возможным причинам развития СРК относятся также избыточный бактериальный рост, некачественное питание, употребление большого количества газообразующих продуктов, жирной пищи, избыток кофеина, злоупотребление алкоголем, недостаток в рационе продуктов с пищевыми волокнами, переедание. Ключевую роль отводят кишечной инфекции и воспалению слизистой оболочки толстой кишки.

Эти факторы индуцируют 2 основных патогенетических механизма развития СРК: формирование висцеральной гиперчувствительности (ВГЧ) и нарушение моторики кишечника. ВГЧ – повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. Поэтому при лечении СРК важно не только бороться со спазмом, но и снижать ВГЧ, что и продемонстрировано в ряде клинических исследований [6–9].

Масляная кислота запатентована в странах Европейского Союза как средство снижения ВГЧ [10]. В России с 2011 г. зарегистрирован препарат масляной кислоты Закофальк, содержащий масляную кислоту в виде бутирата кальция (250 мг) и инулин (250 мг) и характеризующийся таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку.

Нами изучена клиническая эффективность Закофалька, входящего в комплекс терапии при разных вариантах СРК.

В задачи исследования входила оценка влияния препарата Закофальк на болевой синдром (изменение интенсивности и частоты боли, ВГЧ) и другие симптомы: метеоризм, частота и консистенция стула.

В моноцентровое проспективное сравнительное исследование были включены 60 пациентов с СРК, проходившие



Рис. 1. Бристольская шкала стула

обследование и лечение в гастроэнтерологическом центре поликлиники Краевой клинической больницы №2 Краснодара.

Диагноз СРК ставили на основании исключения органической патологии ЖКТ по данным клинических и лабораторно-инструментальных исследований (в том числе – фиброгастроскопии и фиброколоноскопии) и исходя из соответствия клинической картины Римским критериям III (2006).

В исследование не включали пациентов с органической патологией органов ЖКТ (воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, органическая билиарная патология), тяжелой соматической патологией (сердечно-сосудистые заболевания, дыхательная недостаточность и др.), онкологическими заболеваниями любых органов и систем. Из итогового анализа исключали пациентов, которые в период исследования принимали нерекомендованные препараты (анальгетики, комбинации спазмолитиков, месалазин), не посещали врача в рекомендованные сроки и самовольно отменяли прием препаратов или изменяли режим терапии и дозу лекарств.

У включенных в исследование пациентов были разные типы СРК (с запором, диареей); табл. 1.

Исходя из проводимого лечения, пациентов разделили на 2 группы: 1-ю группу составили 30 больных, получавших

такое лечение: при СРК с запором (n=15) – мебеверин – 200 мг 2 раза в день 2 нед, далее – в режиме по требованию при болях; псиллиум (Мукофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия) – в индивидуально подобранной дозе от 10 до 30 г/сут 4 нед; при СРК с диареей (n=15) – мебеверин – 200 мг 2 раза в день 2 нед, далее – в режиме по требованию; рифаксимин – 200–400 мг 3 раза в сутки + смектит диоктаэдрический – 3 г 3 раза в день в течение 7 дней, затем – лоперамида гидрохлорид 2 мг в индивидуально подобранной дозе в режиме по требованию.

Во 2-ю группу вошли 30 больных с соответствующими вариантами СРК (по 15 человек), получавших то же лечение в комбинации с препаратом масляной кислоты (Закофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия) по 1 таблетке 3 раза в день в течение 4 нед.

Длительность терапии составила 4 нед в обеих группах.

Дизайн исследования: 2 визита; при 1-м визите пациентов распределили на 2 группы по 30 человек в каждой, назначили лечение, выдали индивидуальные дневники, в которых больные ежедневно фиксировали свое самочувствие. Через 4 нед больных приглашали на 2-й визит (собирали индивидуальные дневники, проводили анализ полученных данных).

Ко 2-му визиту (через 4 нед) из 1-й группы выбыли 3 человека (2 не заполняли индивидуальный дневник, 1 самостоятельно изменил схему терапии), из 2-й группы – 2 пациента (самостоятельно изменили схему терапии). Таким образом, нами были проанализированы результаты лечения 55 пациентов с СРК в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст – 33,93 года). Женщин было 37 (67%), мужчин – 18 (33%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу СРК.

Эффективность терапии определяли по динамике клинических симптомов (полное купирование, улучшение, отсутствие эффекта), исходя из записей в индивидуальных дневниках пациентов.

Степень выраженности и интенсивность боли в животе оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в баллах от 1 до 10 (0 баллов – отсутствие боли, 10 баллов – максимальная боль), метеоризм – тоже по ВАШ в баллах от 1 до 10 (0 баллов – метеоризм отсутствует, 10 баллов – максимально выражен; табл. 2). Оценивали также характер стула (частота в день и консистенция – по Бристольской шкале).

Пациенты определяли удовлетворенность терапией по 10-балльной шкале: 0 баллов – полностью удовлетворен, 3–7 баллов – частично удовлетворен; 10 баллов – не удовлетворен. Их просили также отмечать все нежелательные явления, возникающие на фоне терапии.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов, оценка динамики болевого синдрома проводилась с использованием стандартного критерия  $\chi^2$  Пирсона.

До лечения абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов с СРК. В результате лечения положительный эффект отмечен в обеих группах: у 24 (89%) пациентов 1-й группы и у 25 (89%) – 2-й (табл. 3).

Полное купирование боли (0 баллов по ВАШ) достигнуто у значимо большего числа больных 2-й группы (у 16 – 57%), чем 1-й (у 10 – 37%;  $p < 0,05$ ); рис. 2.

Были проанализированы темпы купирования абдоминальной боли в обеих группах. Как видно из рис. 3, абдоминальная боль во 2-й группе купировалась уже к 14-му дню терапии у 11 (69%) пациентов против 3 (30%) в 1-й группе.

Таблица 1

**Распределение больных в зависимости от типа СРК; n (%)**

Тип СРК	1-я группа	2-я группа	Итого
С диареей	17 (63)	18 (64)	35 (64)
С запором	10 (37)	10 (36)	20 (36)
Всего	27 (100)	28 (100)	55 (100)

Таблица 2

**Оценка симптомов по ВАШ**

Интенсивность симптома, баллы	Вербальная шкала оценки боли	Вербальная шкала оценки метеоризма
0	Отсутствует	Отсутствует
1–2	Минимальная	Минимальный
3–4	Слабая	Слабый
5–6	Средняя	Средний
7–8	Сильная	Сильный
9–10	Мучительная	Мучительный

Таблица 3

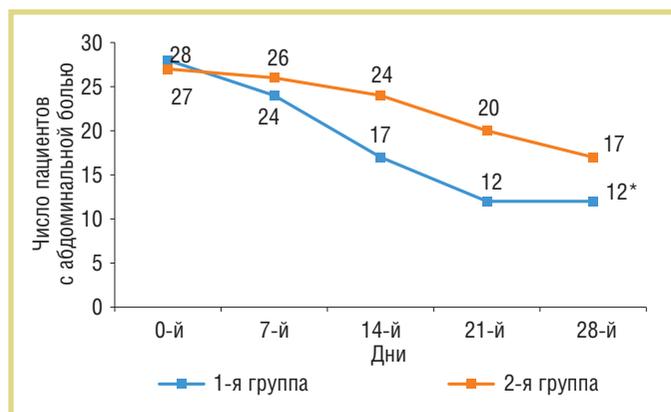
**Динамика выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и при стандартной терапии, дополненной препаратом Закофальк; n (%)**

Группа	Купирование	Улучшение	Отсутствие эффекта
1-я (n=27)	10 (37)	14 (52)	3 (11)
2-я (n=28)	16 (57)	9 (32)	3 (11)

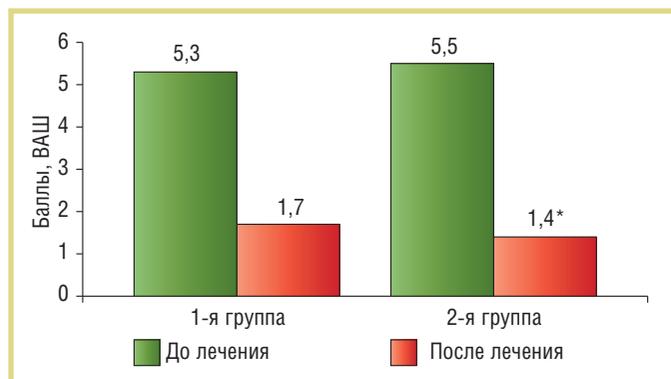
Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ до лечения составила в 1-й группе 5,3 балла, во 2-й – 5,5 балла (умеренная боль). На фоне приема препарата Закофальк отмечалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов 2-й группы – 1,4 балла по ВАШ против 1,7 балла в 1-й группе (минимальная боль;  $p < 0,02$ ); рис. 4.



**Рис. 2.** Динамика полного купирования боли у больных с СРК; \* – достоверность различия числа больных с болью после лечения с таковым до лечения ( $p < 0,05$ )



**Рис. 3.** Сроки купирования боли у больных с СРК; \* – здесь и на рис. 4: достоверность различия числа больных с абдоминальной болью до и после лечения ( $p < 0,02$ )



**Рис. 4.** Динамика интенсивности абдоминальной боли по ВАШ у больных с СРК

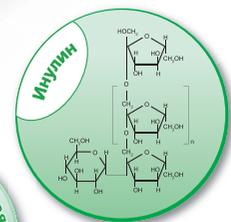
## МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

[www.mucofalk.ru](http://www.mucofalk.ru)

## ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

[www.zacofalk.ru](http://www.zacofalk.ru)

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

Представительство компании  
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.dralkpharma.ru

Таким образом, включение препарата Закофальк в терапию СРК в комбинации со спазмолитиками позволяет не только снизить интенсивность болевого синдрома, но и добиться более раннего ослабления боли.

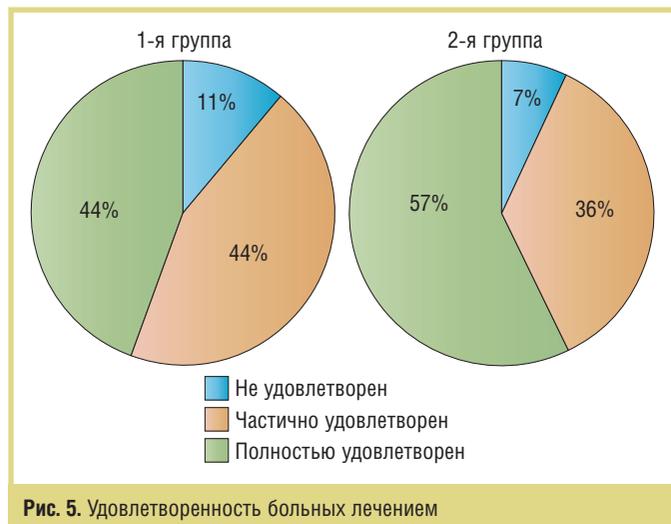
Метеоризм до лечения отмечался у 22 (82%) пациентов 1-й группы и у 25 (89%) – 2-й. После лечения у всех пациентов отмечена положительная динамика: полное купирование или ослабление метеоризма. Метеоризм сохранялся у 15 (68%) больных 1-й группы и у 10 (40%) – 2-й, но выраженность его уменьшилась ( $p < 0,001$ ).

Анализировали и влияние терапии на нормализацию стула у пациентов с разными типами СРК. При СРК с преобладанием запора в обеих группах достигнуто клиническое улучшение. Нормализация частоты и консистенции стула (3–4-й тип по Бристольской шкале) отмечена у всех больных обеих групп ( $p > 0,05$ ). При СРК с преобладанием диареи также наблюдалось клиническое улучшение. Частота стула у пациентов 2-й группы после лечения уменьшилась до 1 раза в сутки, в 1-й составила 2–3 раза в сутки ( $p < 0,05$ ). Консистенция стула у всех пациентов 2-й группы также нормализовалась, преобладал 3–4-й тип стула по Бристольской шкале, тогда как в 1-й группе сохранялся 5-й тип. Важно отметить, что пациентам с преобладанием диареи, получавшим терапию с препаратом Закофальк, не потребовался прием лоперамида: нормализация как частоты, так и консистенции стула отмечалась уже к концу 1-й недели у 90% пациентов.

Более выраженный положительный эффект в отношении симптомов СРК у больных, получавших Закофальк, нашел отражение и в субъективной оценке терапии пациентами (рис. 5). Большинство больных (16 – 57%) 2-й группы отметили полную удовлетворенность проведенной терапией против 12 (44%;  $p < 0,0005$ ) в 1-й группе. После 4-недельного курса лечения всем пациентам 2-й группы было рекомендовано продолжить терапию препаратом Закофальк в поддерживающей дозе – 2 таблетки в сутки.

За время наблюдения каких-либо осложнений, побочных эффектов у пациентов, получавших Закофальк, не отмечено, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

В нашем исследовании препараты базовой терапии (мебеверин, псиллиум, рифаксимин, смектит диоктаэдрический, лоперамида гидрохлорид) применялись для купирования ведущих симптомов СРК: боль, запор, метеоризм, диарея.



Включение в состав базовой терапии препаратов, влияющих на патофизиологические механизмы СРК (ВГЧ, воспаление, нарушение микрофлоры и др.), позволяет значительно повысить эффективность терапии, что и продемонстрировало исследование.

Рассмотрим некоторые механизмы действия препарата Закофальк, с помощью которых реализуется его эффект купирования абдоминальной боли. Как известно, масляная кислота, входящая в состав препарата Закофальк, является основным источником энергии для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов); кроме того, она регулирует различные клеточные функции и пролиферацию колоноцитов [11]. В последние годы активно изучалось влияние масляной кислоты на ВГЧ. В двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании S. Vanhoutvin и соавт. [5] показано действие ректального введения масляной кислоты на ВГЧ у здоровых добровольцев. Введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась ВГЧ.

М.Д. Ардатская и соавт. [12] в интервенционном проспективном сравнительном исследовании показали клиническую эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК. На фоне комбинированной терапии с масляной кислотой лучше контролировался абдоминальный болевой синдром, раньше нормализовались частота и консистенция стула при СРК с диареей. В нашем исследовании Закофальк продемонстрировал сходные результаты, что, несомненно, доказывает его эффективность.

На сегодня выяснены 3 возможных молекулярных механизма, объясняющих влияние масляной кислоты на снижение ВГЧ и соответственно – на уменьшение болевых ощущений у пациентов [13]. Во-первых, бутират стимулирует выработку серотонина, который повышает адаптацию рецепторного аппарата кишки к растяжению; во-вторых, бутират повышает концентрацию внутриклеточного кальция, инактивируя активность в слизистой оболочке толстой кишки TRPV1-рецепторов, являющихся одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов; в-третьих, масляная кислота может снизить ВГЧ путем ингибирования гистондеацетилазы, что приводит к апоптозу микроглии и предотвращает повреждение рецепторного аппарата кишки.

Накоплено и достаточно данных о прямом противовоспалительном действии масляной кислоты. Под действием бутирата снижается секреция провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- $\alpha$ , оксида азота,  $\gamma$ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ)-2, -12, -8), уменьшается кишечная экспрессия TLR-4, избыточная продукция которого приводит к воспалению кишечника. Бутират стимулирует также высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ10 [14].

Одно из важных преимуществ препарата Закофальк – его инновационная лекарственная форма, позволяющая доставлять и высвобождать действующее вещество в толстой кишке на всем ее протяжении, в том числе – в дистальные отделы, где у пациентов с СРК и выявляются признаки минимального воспаления (по результатам проведенных нами эндоскопических исследований).

Масляная кислота – один из регуляторов водно-электролитного обмена в толстой кишке. Поэтому при применении препарата Закофальк повышается всасывание воды,

благодаря чему улучшается консистенция стула и снижается его частота у пациентов с СРК с преобладанием диареи, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

У больных с СРК, как показано во многих исследованиях, практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки той или иной степени. Закофальк благодаря входящему в его состав инулину стимулирует рост собственной микрофлоры, продуцирующей бутират, что способствует эндогенной продукции масляной кислоты в дальнейшем, а значит, поддерживает ремиссию.

Таким образом, Закофальк воздействует на основные патофизиологические механизмы СРК: ВГЧ, субклиническое воспаление, нарушение микробиоты, водно-электролитный дисбаланс, что повышает эффективность базовой терапии СРК.

Данные, полученные в ходе исследования, позволяют сделать следующие выводы:

- применение комбинации стандартной терапии с препаратом Закофальк у пациентов с разными типами СРК обеспечивает в сравнении с эффектом только стандартной терапии:
  - достоверно большую (в 1,6 раза) частоту полного купирования абдоминальной боли;
  - достоверно более раннее, уже на 2-й неделе терапии, полное купирование абдоминальной боли у 69% пациентов (против 30% на фоне только на стандартной терапии);
  - достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (минимальная боль по ВАШ);
  - нормализацию частоты и консистенции стула при СРК с диареей (3–4-й типы по Бристольской шкале кала);
- Закофальк хорошо переносится пациентами с СРК, нежелательных реакций и побочных эффектов не отмечено;
- полученные в ходе исследования данные в отношении купирования абдоминальной боли позволяют рекомендовать Закофальк уже на старте терапии СРК, особенно у пациентов с выраженным болевым синдромом.

## Литература

1. <http://www.romecriteria.org/criteria>
2. Самсонов А.А., Андреев Д.И., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии // Фарматека. – 2014; 18: 7–13.

3. Lovell R., Ford A. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012; 10 (7): 712–21.

4. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Применение миотропного спазмолитика Дицетел в терапии синдрома раздраженного кишечника // Мед. совет. – 2012; 3: 32–7.

5. Vanhoutvin S., Troost F., Kilkens T. et al. The effect of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009; 21 (9): 952–76.

6. Banasiewicz T. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patient with irritable bowel syndrome // Colorectal. Dis. – 2013; 15 (2): 204–9.

7. Tarnowski W. et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome – preliminary report // Gastroenterol. Prakt. – 2011; 1: 43–8.

8. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015; 6: 60.

9. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. и др. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клини. перспективы гастроэнтерол. – 2015; 5: 40–6.

10. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>

11. Kendall C., Emam A., Jenkins D. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // J. Clin. Gastroenterol. – 2006; 40: 235–43.

12. Ардатская М.Д., Топчий Т.Б., Лощина Ю.Н. и др. Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // Лечащий врач. – 2015; 12: 79.

13. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N.Sengupta. Colonic butyrate – algescic or analgesic? // Neurogastroenterol. Motil. – 2011; 23 (11): 975–9.

14. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: 104–19.