

Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника

(Результаты наблюдательного исследования)

В.Т. Ивашкин¹, Е.А. Полуэктова¹, Д.В. Рейхарт³, О.С. Шифрин¹,
А.Г. Бениашвили², О.С. Ляшенко¹, А.В. Белостоцкий³

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и научно-исследовательский отдел Инновационной терапии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Лаборатория психофармакологии «Научный центр психического здоровья» РАН, г. Москва, Российская Федерация

³Кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results

V.T. Ivashkin¹, Ye.A. Poluektova¹, D.V. Reykhart³, O.S. Shifrin¹, A.G. Beniasvili²,
O.S. Lyashenko¹, A.V. Belostotsky³

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Laboratory of psychopharmacology «Scientific center of mental health», Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

³ Chair of medicinal production management and distribution, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО Инновационной терапии, врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Poluektova Yelena A. — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of chronic bowel and pancreatic diseases department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, University clinical hospital No 2, «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation. Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld, 1

Поступила: 22.05.16

Received: 22.05.15

Цель исследования. Оценить частоту назначения регуляторов моторики и пробиотиков пациентам с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На основании результатов анализа жалоб с помощью Опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) определить эффективность этих препаратов при лечении больных с синдромом функциональной диспепсии (СФД), синдромом раздраженного кишечника (СРК) и сочетанием данных заболеваний.

Материал и методы. Обследованы 502 пациента в возрасте 18–65 лет, которым на основании соответствия их жалоб «Римским критериям III» и отсутствия «симптомов тревоги» был установлен предварительный диагноз функционального заболевания ЖКТ — СРК, СФД или сочетания этих заболеваний. Во время первого визита к врачу пациенту предлагали заполнить Опросник «7×7» для исходной оценки наличия и выраженности симптомов, характерных для СФД и СРК. В дальнейшем всем больным проводили комплекс лабораторных и инструментальных исследований, выполнение которых считается необходимым согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению функциональной диспепсии» Российской гастроэнтерологической ассоциации. После обследования 108 больных были исключены из исследования в связи с изменением диагноза. Результаты анализа первичной документации 11 больных оказались непригодными для статистических расчетов. Проведен анализ первичной документации и результатов Опросника «7×7» 383 пациентов, у которых был подтвержден диагноз функционального заболевания ЖКТ. Кроме того, были проанализированы схемы лечения, их соответствие установленному диагнозу и эффективность.

Результаты. Регулятор моторики тримебутин был назначен 258 (67,4%) пациентам с различными заболеваниями: 30 (60%) больным с СРК, 67 (73,6%) пациентам с СФД и 157 (64,8%) больным с сочетанием этих заболеваний. Схемы лечения, в которые был включен тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые включали спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности всех симптомов заболевания (согласно данным, полученным с помощью Опросника «7×7»), за исключением запора и нарушения консистенции кала (твердый кал): эффективность схем с тримебутином в отношении этих симптомов оказалась сравнимой с таковой схем со спазмолитиками.

Пробиотические препараты различного состава в комбинации с препаратами других групп были назначены 127 пациентам: 29 (22,3%) больным с СФД, 20 (14,5%) пациентам с СРК и 78 (60%) больным с сочетанием этих заболеваний. Установлено, что наличие пробиотика в схеме терапии приводит к достоверному уменьшению выраженности основных симптомов, характерных как для СФД, так и для СРК (по данным Опросника «7×7»).

Aim of investigation. To estimate the frequency of prescription of motility regulators and probiotics in the functional gastrointestinal diseases. To define efficacy of these agents according to results of «7×7» questionnaire (7 symptoms per 7 days) at treatment of *functional dyspepsia* (FD), *irritable bowel syndrome* (IBS) and combination of these diseases.

Material and methods. Overall 502 patients aged 18 to 65 with symptoms complying to the «Rome-III» criteria and absence of «alarm symptoms» with the preliminary diagnosis of the functional gastrointestinal disorder: IBS, FD or combination of these diseases were started. During the first visit to the doctor patient was proposed to complete «7×7» questionnaire for baseline assessment of presence and severity of symptoms typical for FD and IBS. Later all patients underwent a set of laboratory and instrumental tests required according to «Guidelines on diagnostics and treatment of the irritable bowel syndrome in adults» of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology and to «Clinical guidelines on diagnostics and treatment of the functional dyspepsia» of the Russian gastroenterological association. After primary investigation 108 patients were excluded from the study due to diagnosis change. Primary documentation data of 11 patients were unsuitable for statistical processing. The analysis of primary documentation and results symptom assessment of 383 patients with verified diagnosis of functional gastrointestinal disease by «7×7» questionnaire was carried out. Treatment algorithms, their conformity to establish diagnosis and efficacy were analyzed as well.

Results. Motility regulator trimebutine was prescribed to 258 (67,4%) patients with various diseases: 30 (60%) IBS patients, 67 (73,6%) FD patients, and 157 (64,8%) patients with combination of both disorders. Modes of treatment which included trimebutine demonstrated higher efficacy in comparison to treatment algorithms, which included antispasmodic medications with respect to relief of all symptoms (according to the «7×7» questionnaire data), except for constipation and in disorders of stool consistency (firm stool): efficacy of trimebutine-containing moods for those symptoms was comparable to those with application of spasmolytic drugs.

Probiotic agents with various content in combination to other group drugs were prescribed to 127 patients: 29 FD patients (22,3%); 20 IBS patients (14,5%), and 78 FD to IBS combination (60%). It is established that presence of probiotic in the treatment mode leads to significant reduction in main symptoms severity typical both for FD and IBS according to the «7×7» questionnaire.

Key words: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia syndrome, probiotics, motility regulators, trimebutine.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, синдром функциональной диспепсии, пробиотики, регуляторы моторики, тримебутин.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С., Белостоцкий А.В. Эффективность препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (синдром функциональной диспепсии и синдром раздраженного кишечника). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):14-23

For citation: Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., Belostotsky A.V. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):14-23

Введение

Функциональные расстройства *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) относят к наиболее распространенным заболеваниям гастроэнтерологического профиля [1]. Так, распространенность *синдрома раздраженного кишечника* (СРК) среди населения отдельных стран составляет 7–21% [2], в среднем в мире – 11% [3]; распространенность *синдрома функциональной диспепсии* (СФД) колеблется от 11 до 30%, однако, согласно результатам проведенных исследований, среди пациентов с этим заболеванием немало недообследованных, в связи с чем диагноз **функциональной диспепсии** у части больных сомнительный [4].

Примерно у 27% пациентов с СРК отмечаются симптомы СФД, у 42,1% больных с СФД – симптомы СРК, у 3,5% больных – наличие всего комплекса симптомов, характерных как для СФД, так и для СРК [5].

За медицинской помощью обращаются около 42% больных с СФД и 30% пациентов с СРК [6]. При этом эффективность препаратов различных групп, рекомендованных для лечения ФД, не превышает у таких больных 18–45% [7], при назначении психотропных препаратов (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) – 64–73% [8]. Эффективность большинства лекарственных препаратов и схем, применяемых для лечения СРК, не превышает 38% [9]. Подходы к лечению сочетанных функциональных заболеваний ЖКТ не разработаны.

В исследованиях, проведенных в последние годы, получены данные, свидетельствующие о том, что в патогенезе функциональных заболеваний ЖКТ играют роль не только изменения моторики и чувствительности, но и нарушение иммунного ответа, воспаление кишечной стенки, изменение микробиома [6]. В связи с этим представляет интерес рассмотрение целесообразности назначения таким пациентам препаратов, нормализующих моторику ЖКТ на всём его протяжении, а также препаратов, оказывающих противовоспалительное, иммуномодулирующее действие и влияющих на состав кишечной микрофлоры, –

регуляторов моторики (агонистов периферических опиоидных рецепторов) и пробиотиков.

Согласно приводимым в литературе данным, сведения об эффективности данных групп лекарственных препаратов противоречивы.

Цель проведенного нами исследования – оценить частоту назначения регуляторов моторики ЖКТ (агонисты периферических опиоидных рецепторов) и пробиотиков пациентам с функциональными заболеваниями ЖКТ; на основании результатов анализа жалоб пациентов с помощью Опросника «7×7» [10] определить эффективность этих препаратов при лечении пациентов с СФД, СРК и сочетанием данных заболеваний.

Материал и методы исследования

За период времени с 8 июня по 11 сентября 2015 г. в поликлиниках г. Москвы и Московской области обследованы 502 пациента в возрасте 18–65 лет, которым на основании соответствия жалоб пациентов «Римским критериям III» [11] и отсутствия «симптомов тревоги» был установлен предварительный диагноз функционального заболевания ЖКТ (СРК, СФД или сочетания данных заболеваний). Кроме того, во время первого визита к врачу поликлиники пациенту предлагали заполнить Опросник «7×7» для исходной оценки наличия и выраженности симптомов, характерных для СФД и СРК.

В дальнейшем всем больным проводили комплекс лабораторных и инструментальных исследований, выполнение которых считается необходимым согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [9] и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению функциональной диспепсии» Российской гастроэнтерологической ассоциации [12]. Назначение пациенту всех необходимых исследований регламентировалось протоколом.

После обследования 108 пациентов были исключены из протокола в связи с изменением диагноза (табл. 1).

Таблица 1

Изменение клинических диагнозов пациентов после проведения комплекса лабораторных и инструментальных обследований

Предварительный диагноз	Клинический диагноз, установленный после обследования	Число больных, абс. (%)
СРК-Д	Болезнь, ассоциированная с <i>C. difficile</i>	23 (4,6)
СРК-Д/СРК-З	Дивертикулярная болезнь	16 (3,2)
СРК-Д/СРК-С	Синдром избыточного бактериального роста	14 (2,8)
СРК-Д/СФД-Д/СФД-С	Желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит	10 (2)
СФД-Б/СФД-С	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (эрозивная)	9 (1,8)
СФД-Б/СФД-Б/СРК-С	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	7 (1,4)
СРК-Д/СРК-З	Язвенный колит	6 (1,2)
СРК-Д/СРК-С	Целиакия	3 (0,6)
СРК-З/СРК-С	Колоректальный рак	3 (0,6)
СРК-З/СРК-С	Болезнь Крона	3 (0,6)
СФД-Д	Токсический панкреатит	3 (0,6)
СРК-Д	Микроскопический колит	2 (0,4)
СФД-Б	Язвенная болезнь желудка	2 (0,4)
СФД-Б	Гастропатия, ассоциированная с нестероидными противовоспалительными препаратами	2 (0,4)
СФД-С	Рак желудка	2 (0,4)
СРК-Д	Лучевой энтероколит	2 (0,4)
СФД-Б	Рак поджелудочной железы	1 (0,2)
Всего...		108 (21,5)

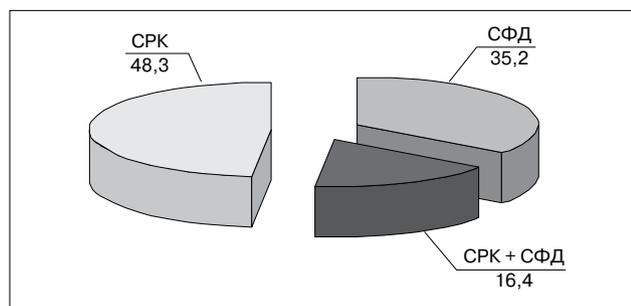


Рис. 1. Наиболее частые диагнозы функционального расстройства, установленные врачом на основании предъявляемых больным жалоб, %
Fig. 1. Functional disease diagnoses most commonly established by the doctor according to presented complaints, %

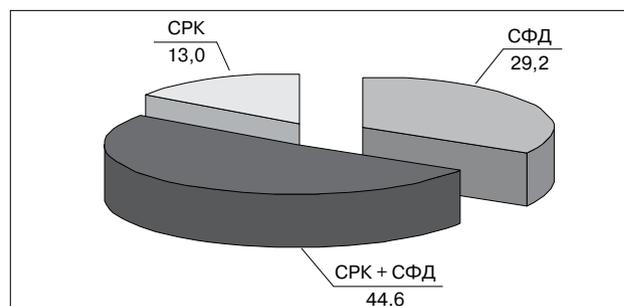


Рис. 2. Наиболее частые диагнозы функционального расстройства, установленные на основании анализа Опросника «7x7», %
Fig. 2. Functional disease diagnoses most commonly established according to «7x7» symptom analysis questionnaire data, %

Результаты анализа первичной документации 11 больных оказались непригодными для статистических расчетов. Проведен анализ первичной документации и результатов Опросника «7x7» 383 больных, у которых был подтвержден диагноз функционального расстройства ЖКТ.

Кроме того, были проанализированы схемы лечения пациентов, их соответствие установленному диагнозу и эффективность.

Результаты исследования

Диагнозами, которые наиболее часто устанавливал врач на основании предъявляемых больными жалоб, были различные варианты СРК –

у 185 (48,3%) больных, из них диарейный вариант (СРК-Д) – у 30 (16,2%), обстипационный вариант (СРК-З), – у 96 (51,8%), смешанный вариант (СРК-С) – у 16 (8,6%) и недифференцируемый (СРК-Н) – 43 (23,2%) больных. Различные варианты СФД диагностированы у 135 (35,2%) пациентов: постпрандиальный дистресс-синдром, или дискинетический вариант СФД (СФД-Д), – у 25 (18,5%), синдром боли в эпигастальной области, или болевая форма СФД (СФД-Б), – у 9 (6,66%), смешанный вариант (СФД-С) – у 101 (74,8%) пациента. СРК в сочетании с СФД диагностированы у 63 (16,4%) обследованных больных (рис. 1).

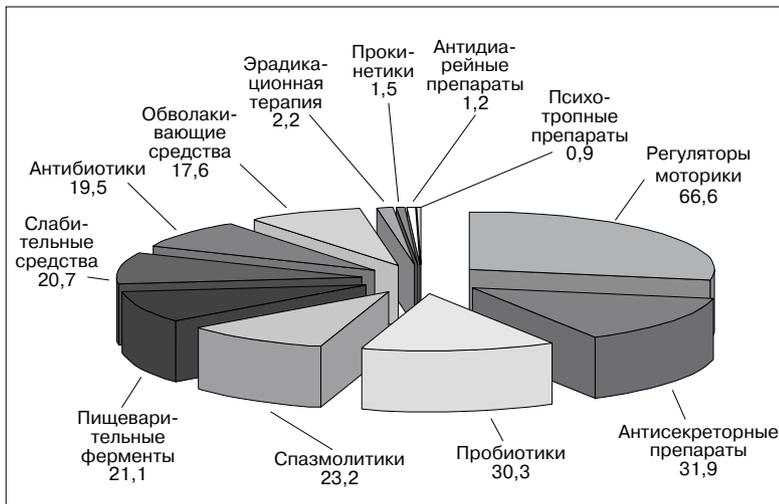


Рис. 3. Частота назначения препаратов разных групп пациентам с установленным диагнозом функциональных заболеваний ЖКТ, %

Fig. 3. Frequency of different drug groups prescription to patients with established diagnosis of functional gastrointestinal disease, %

Вместе с тем, согласно результатам анализа жалоб больных, указанных ими при заполнении Опросника «7×7», к наиболее часто встречающимся диагнозам можно было отнести сочетание различных вариантов СРК и СФД, установленное у 171 (44,6%) больного. Изолированный СФД диагностирован у 112 (29,2%) пациентов, из них СФД-С — у 76 (67,8%), СФД-Д — у 27 (24,1%), СФД-Б — у 9 (8%) больных. СРК выявлен у 50 (13,0%) больных, из них СРК-Д — у 27 (54%), СРК-З — у 20 (40%), СРК-С — у 3 (6%) больных (рис. 2).

При сопоставлении диагнозов функциональных расстройств или их сочетаний, установленных врачом и на основании данных, полученных при заполнении пациентом Опросника «7×7», а также при анализе соответствия назначенной терапии установленному диагнозу оказалось, что:

— диагнозы, установленные врачом и на основании анализа результатов заполнения пациентом Опросника «7×7», совпали, и при этом была назначена адекватная терапия — у 27 (7,04%) больных;

— диагнозы, установленные врачом и на основании результатов анализа данных Опросника «7×7», совпали, лечение не соответствовало ни одному из диагнозов — у 11 (2,87%) больных;

— диагнозы, установленные врачом и на основании результатов анализа данных Опросника «7×7», не совпали, лечение не соответствовало ни одному из диагнозов — у 123 (32,11%) больных;

— диагнозы, установленные врачом и на основании результатов анализа данных Опросника «7×7», не совпали, лечение соответствовало диагнозу, установленному на основании результатов анализа данных «Опросника 7×7», — у 202 (52,7%) больных.

Согласно данным, приведенным в первичной документации, пациенты, которым был установлен диагноз функционального расстройства ЖКТ, получали следующие группы лекарственных препаратов:

1. Регуляторы моторики (66,6%)
2. Антисекреторные препараты (31,9%)
3. Пробиотики (30,3%)
4. Спазмолитики (23,2%)
5. Пищеварительные ферменты (21,1%)
6. Слабительные средства (20,7%)
7. Антибиотики (не в схеме эрадикационной терапии) (19,5%)
8. Обволакивающие средства (17,6%)
9. Препараты, используемые в эрадикационной терапии (2,2%)

Таблица 2

Группы препаратов, наиболее часто назначавшиеся пациентам с СРК, %

Лекарственные средства	СРК-Д	СРК-З	СРК-С	Всего
Регуляторы моторики	77,8	50,0	66,7	66,0
Спазмолитики	14,8	50,0	33,3	30,0
Пробиотики	37,0	20,0	0	28,0
Слабительные средства	14,8	35,0	33,3	24,0

Таблица 3

Группы препаратов, наиболее часто назначавшиеся пациентам с СФД, %

Лекарственные средства	СФД-Д	СФД-Б	СФД-С	Всего
Регуляторы моторики	77,3	75,0	61,5	66,0
Антисекреторные препараты	36,4	75,0	38,5	39,5
Пробиотики	31,8	50,0	29,2	30,7
Спазмолитики	18,1	25,0	30,8	27,5

10. Прокинетики (1,5%)
 11. Антидиарейные препараты (1,2%)
 12. Психотропные препараты (0,9%) (рис. 3).

При этом отмечено, что пациентам с СРК (не в сочетании с СФД) в зависимости от варианта течения заболевания чаще назначали такие группы препаратов, как регуляторы моторики (66%), спазмолитики (30%), пробиотики (28%), слабительные средства (24%), при этом ни одному пациенту с СРК-Д не назначили антидиарейные препараты (табл. 2). Больные с СФД получали регуляторы моторики (66%), антисекреторные препараты (39,5%), пробиотики (30,7%) и спазмолитики (27,5%) (табл. 3).

Среди сочетанных функциональных расстройств ЖКТ наиболее часто встречалось сочетание СФД-С и СРК-Д — у 52 (21,5%) больных, СФД-С и СРК-З — у 47 (19,4%), СФД-Д и СРК-З — у 30 (12,3%) больных. Больным с сочетанием данных вариантов СФД и СРК чаще всего назначали регуляторы моторики, антисекреторные препараты, пробиотики, пищеварительные ферменты и слабительные средства (табл. 4).

Таким образом, можно выделить две группы препаратов, назначаемых при СФД, СРК и наиболее часто диагностируемых вариантах сочетаний данных заболеваний, — регуляторы моторики (агонисты периферических опиоидных рецепторов) и пробиотики. Нами была изучена эффективность этих групп препаратов в отноше-

нии основных симптомов функциональных расстройств.

Регуляторы моторики (тримебутин)

Тримебутин был назначен 258 (67,4%) пациентам с различными заболеваниями — 30 (60%) больным с СРК, 67 (73,6%) — с СФД и 157 (64,8%) пациентам с сочетанием данных заболеваний. Большинству пациентов, в схемы лечения которых не был включен тримебутин, назначали спазмолитики различных групп. Таких больных было 94 (24,5%), из них пациентов с СРК — 24 (48%), с СФД — 40 (43,9%), с сочетанием этих заболеваний — 25 (10,3%). Группа больных, которым не назначали ни тримебутин, ни спазмолитики, оказалась немногочисленной (31 больной — 8,1%) и разнородной.

Поскольку спазмолитики относятся к наиболее эффективным препаратам, применяемым для лечения СРК [9], мы провели сравнение эффективности тримебутина с эффективностью препаратов данной группы. Установлено, что схемы лечения, в которые входил тримебутин, продемонстрировали большую эффективность по сравнению со схемами, в которые были включены спазмолитики, в отношении уменьшения выраженности всех симптомов заболевания (согласно данным Опросника «7×7»). Кроме того, количество пациентов, у которых интенсивность симптомов уменьшилась на 25, 50 и 75% от исходного

Таблица 4

Группы препаратов, наиболее часто назначавшиеся пациентам с сочетанием различных вариантов СФД и СРК, %

Лекарственные средства	СФД-С и СРК-Д	СФД-Д и СРК-З	СФД-С и СРК-З
Регуляторы моторики	63,0	59,3	84,2
Антисекреторные препараты	41,3	0	0
Пробиотики	23,9	29,6	31,6
Пищеварительные ферменты	21,7	29,6	26,3
Слабительные средства	0	33,3	36,8

Таблица 5

Сравнительная эффективность схем лечения с включением тримебутина или спазмолитиков у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК, СФД и сочетанием данных заболеваний)

Показатель	Тримебутин	Спазмолитики	p
Эффективность, %	76,5 [58,3;87,5]	45,2 [29,0; 80,9]	<0,001
Эффективность, Δ (разница баллов)	11,0 [7,5; 15,5]	6,0 [4,0; 8,0]	0,000
Нет улучшения	6 (2,83)	4 (5,56)	0,280
Респондеры:			
25%	205 (96,70)	57 (79,17)	<0,001
50%	185 (87,26)	33 (45,83)	<0,001
75%	108 (50,94)	21 (29,17)	0,001

Примечание. В круглых скобках — показатель в процентах.

уровня, в группе больных, получавших тримебутин, достоверно превышало количество больных с аналогичным уменьшением интенсивности симптомов в группе сравнения (табл. 5).

Тримебутин в схемах лечения оказался достоверно более эффективным также в отношении уменьшения выраженности каждого симптома функционального расстройства в сравнении со схемами, в которые были включены спазмолитики, за исключением запора и нарушения консистенции кала (твердый кал): в отношении этих симптомов эффективность оказалась сравнимой с таковой спазмолитиков (табл. 6).

Пробиотики

Пробиотические препараты различного состава в комбинации с препаратами других групп были назначены 127 из 383 пациентов: 29 (22,3%) больным с СФД, 20 (14,5%) – с СРК, 78 (60%) пациентам с сочетанием данных заболеваний.

Проводили сравнительную оценку эффективности схем лечения, включавших пробиотики, и схем, не содержащих пробиотические препараты. Установлено, что наличие пробиотика в схеме лечения приводит к достоверному уменьшению выраженности основных симптомов, характерных как для СФД, так и для СРК (по данным

Опросника «7×7»). При этом число пациентов, у которых к окончанию курса лечения удалось добиться уменьшения выраженности симптомов на 50%, было большим ($p=0,06$) в группе больных, получавших пробиотики, по сравнению с теми пациентами, в терапии которых пробиотических препаратов не было (табл. 7).

Обсуждение результатов исследования

Особого внимания заслуживает тот факт, что почти у ¼ (21,5%) больных, жалобы которых соответствуют «Римским критериям III» и у которых отсутствуют «симптомы тревоги», при проведении обследования согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых» Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России [9] и «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению функциональной диспепсии» Российской гастроэнтерологической ассоциации [12], клинический диагноз функционального расстройства был изменен на диагноз органического заболевания. Результаты проведенного исследования согласуются с данными, полученными A.L. Engsbro и соавт. [13],

Таблица 6

Сравнительная эффективность схем лечения с включением тримебутина или спазмолитиков у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК, СФД и сочетанием данных заболеваний) и влияние этих препаратов на основные симптомы функциональных расстройств, абс. число (%)

Симптомы	Тримебутин	Спазмолитики	p
Боли в эпигастральной области	119 (96,75)	22 (64,71)	<0,001
Жжение в эпигастральной области	103 (95,37)	15 (53,57)	<0,001
Ощущение переполнения	146 (87,43)	14 (36,84)	<0,001
Чувство раннего насыщения	105 (85,37)	19 (52,78)	<0,001
Боли в животе	119 (90,84)	26 (72,22)	0,003
Вздутие живота	158 (84,49)	29 (60,42)	<0,001
Запор	52 (49,06)	12 (40,00)	0,414
Диарея	20 (90,91)	3 (42,86)	0,018
Жидкий кал	62 (88,57)	14 (60,87)	0,003
Твердый кал	42 (62,69)	13 (86,67)	0,126

Таблица 7

Сравнительная эффективность схем лечения с включением пробиотика и без включения пробиотика

Показатель	Нет пробиотика в схеме лечения	Наличие пробиотика в схеме лечения	p
Эффективность, %	72,7 [50,0; 84,6]	72,4 [54,2; 91,7]	0,035
Эффективность, Δ (разница баллов)	9,0 [6,0; 14,0]	10,0 [7,0; 14,0]	0,210
Респондер 50%	200 (75,2)	107 (83,6)	0,060

Примечание. В круглых скобках – показатель в процентах.

и свидетельствуют о необходимости тщательного обследования пациента, а также подтверждают целесообразность применения Опросника «7×7». Установлено, что в условиях дефицита времени при назначении лечения врачи поликлиник чаще (в 52,7% случаев) ориентируются на жалобы, указанные пациентом при заполнении Опросника «7×7».

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что часть врачей первичного звена не знакомы с указанными Рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, о чем свидетельствуют случаи (35%) назначения неадекватного лечения даже при постановке правильного диагноза.

Регулятор моторики тримебутин — неселективный агонист периферических опиоидных μ -, κ - и δ -рецепторов [14, 15] — в некоторых публикациях позиционируется как агонист периферических μ - и κ -рецепторов, не проникающий через гематоэнцефалический барьер [16].

Все подтипы опиоидных рецепторов (μ , δ и κ) близки по строению. Опиоидный рецептор представляет собой интегрированную в клеточную мембрану полипептидную цепочку, которая пронизывает клеточную мембрану 7 раз. Трансмембранные участки ассоциированы с G-белками. NH_2 -терминаль и экстрацеллюлярные петли служат участками связывания агонистов и антагонистов. Однако для каждого рецептора участки рецептирования лигандов различны: в δ -рецепторах это третья экстрацеллюлярная петля, в μ -рецепторах — первая и третья экстрацеллюлярные петли, в κ -рецепторах — вторая экстрацеллюлярная петля и верхушка TM-4. C-терминаль и интрацеллюлярные петли имеют несколько участков для фосфорилирования с помощью протеинкиназ, регулируемых циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) и протеинкиназой C [17].

В ЖКТ человека периферические опиоидные рецепторы локализуются на всем его протяжении — от пищевода до толстой кишки [18]: опиоидные μ -рецепторы — на нейронах межмышечного и подслизистого нервных сплетений, а также на мембране иммунокомпетентных клеток собственной пластинки слизистой оболочки; опиоидные δ -рецепторы — на пресинаптической мембране варикозных нитей двигательных нервных окончаний мышечного слоя и слизистой оболочки, тела которых находятся в межмышечном и подслизистом сплетениях (к гладким мышцам не подходят отдельные нервные окончания. По всей длине разветвлений адренергических и холинергических нейронов располагаются утолщения, содержащие гранулы с медиатором. Таким образом, по ходу следования нервного волокна возбуждение передается на многие гладкомышечные клетки; клетки, лишен-

ные непосредственных контактов с варикозными нитями, активируются посредством распространения потенциала действия через нексусы из соседних клеток); опиоидные κ -рецепторы сгруппированы на нейронах межмышечного сплетения и, так же как опиоидные δ -рецепторы, в нейромышечных синапсах [19]. В отношении локализации опиоидных рецепторов непосредственно на мембране миоцитов в литературе приводятся противоречивые данные.

Опиоидные рецепторы оказывают влияние на проницаемость ионных каналов и активность клеточных ферментов посредством изменения структуры G-белков. G-белки (G proteins) — это семейство белков, функционирующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах и использующих в сигнальном механизме замену GDP на GTP. При активации рецептора меняется конфигурация связанного с ним G-белка, что приводит к осуществлению передачи сигнала посредством изменения активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, кальциевых и калиевых каналов, а также метаболизма арахидоновой кислоты [17].

Взаимодействие опиоидных рецепторов с агонистами обеспечивает регуляцию моторики ЖКТ, поддержание транспорта жидкости и электролитов между эпителиальным слоем и просветом кишки, снижение висцеральной чувствительности путем изменения экспрессии основных нейротрансмиттеров энтеральной нервной системы, таких как ацетилхолин, субстанция P, нейрокинин A, АТФ, вазоактивный интестинальный пептид, серотонин, оксид азота, а также взаимодействия с глутаматными рецепторами задних рогов спинного мозга [20].

Вероятно, в связи с тем что стимуляция опиоидных рецепторов приводит к примерно равнозначному изменению экспрессии как возбуждающих, так и тормозных нейротрансмиттеров, результирующее действие такого влияния будет зависеть от исходной экспрессии и соотношения этих медиаторов и окажется модулирующим (спазмолитическим при исходном преобладании возбуждающих нейротрансмиттеров, и прокинетиическим при исходном преобладании тормозных) [15, 21].

В том случае, если агонист опиоидных рецепторов не проникает через гематоэнцефалический барьер, он не оказывает центрального действия, влияя только на периферические рецепторы.

Тримебутин обеспечивает нормализацию моторики и снижение висцеральной чувствительности у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. В Cochraine database of systematic reviews тримебутин характеризуется как эффективное

средство для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК [22]. Результаты проведенного нами исследования подтверждают достаточно высокую эффективность препарата (76,5%).

Назначение пробиотиков для лечения функциональных расстройств ЖКТ представляется обоснованным с учетом участия в патогенезе данных заболеваний таких факторов, как изменение кишечного микробиома, нарушение проницаемости и наличие воспалительных изменений на всем протяжении ЖКТ [6].

Механизмами действия пробиотиков служат их влияние на качественный и количественный состав внутрипросветной микробиоты [23], снижение рН в просвете кишечника [24], синтез таких антибактериальных веществ, как бактериоцины и дефензины [25], поддержание барьерной функции кишечного эпителия и слизистой оболочки ЖКТ [26], модулирование местного и/или системного иммунного ответа [27], что в совокупности обеспечивает предотвращение колонизации макроорганизма патогенными микроорганизмами.

Штаммы, входящие в состав пробиотиков, адгезируются к эпителию, вызывая тем самым укрепление цитоскелета эпителиоцитов кишки (усиливаются экспрессия тропомиозина ТМ-5, синтез актина и окклюзина), снижение проницаемости (повышается фосфорилирование белка межклеточных соединений), повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3), стимуляцию синтеза и активацию рецептора эпителиального фактора роста (EGF), увеличение синтеза полиаминов, являющихся гормоноподобными веществами, усиливающими процессы регенерации эпителия [28].

Эффективность пробиотиков, доказанная в проведенном нами исследовании, согласуется с данными, приведенными в изученной нами литературе.

Таким образом, назначение как регуляторов моторики, так и пробиотиков пациентам с функциональными расстройствами ЖКТ патогенетически обосновано, а эффективность препаратов данных групп ожидаема.

Обращает на себя внимание достаточно редкое (0,9%) назначение психотропных препаратов пациентам с функциональными расстройствами. Хорошо известно, что психотропные средства

характеризуются разнообразием фармакологических эффектов, комплиментарных патогенетическим механизмам функциональных гастроэнтерологических расстройств. Так, влияние на обратный захват моноаминов (серотонин и норадреналин) приводит к снижению висцеральной чувствительности [29]; холинолитическая активность таких агентов, как трициклические антидепрессанты или некоторые низкопотентные антипсихотические средства, определяет выраженную антиспастическую активность этих препаратов при СРК [30]; блокада периферических допаминовых рецепторов препаратами группы антипсихотических средств обуславливает прокинетиические эффекты, имеющие значение для пациентов с ФД [29]. Кроме того, высокая коморбидность психических расстройств в клинической картине СРК и ФД традиционно служит основанием для включения в протокол лечения этих состояний психотропных средств, способных воздействовать на симптомы расстройства настроения, тревожности и других поведенческих расстройств [31, 32]. В связи с этим необходимо обратить внимание на очень редкое использование данных средств в схемах лечения исследуемой нами популяции больных.

Выводы

Диагноз «функциональное расстройство» — диагноз исключения, который может быть установлен только после тщательного обследования пациента.

Опросник «7×7» объективно отражает наличие и интенсивность жалоб у пациентов с СФД, СРК и сочетанием данных заболеваний, что может оказать существенную помощь врачу в выборе адекватной терапии и последующей оценке ее эффективности в условиях дефицита времени.

Информированность врачей поликлинической практики о подходах к лечению пациентов с функциональными расстройствами недостаточна, в связи с чем требуется проведение дополнительных информационных мероприятий.

Включение в схемы терапии тримебутина и пробиотиков существенно повышает эффективность лечения пациентов с СФД, СРК и сочетанием данных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Rasmussen S., Jensen T.H., Henriksen S.L. et al.* Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(2):162-9.
2. *Lovell R.M., Ford A.C.* Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
3. *Canavan C., West J., Card T.* The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014;6:71-80.
4. *Naphthali K., Koloski N., Walker M.M., Talley N.J.* Women and functional dyspepsia. *Womens Health (Lond Engl)* 2016;12(2):241-50.

5. *Perveen I., Rahman M.M., Saha M.* et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol* 2014;33(3):265-73.
6. *Talley N.J., Holtmann G., Walker M.M.* Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol* 2015;50(6):601-13.
7. *Lacy B.E., Talley N.J., Locke G.R., Bouras E.P.*, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Alim Pharmacol Ther* 2012; 36(1):3-15.
8. *Sheng Liang Chen.* A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14:623-5.
9. *Ивашкин В.Т., Шельгиин Ю.А., Баранская Е.К.* и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2014;24(2):92-101. [*Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Ye.K.* et al. Diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian Association of coloproctology. *Ros zhurn gastroentrol, gepatol i koloproktol* 2014; 24(2):92-101].
10. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Полуэктова Е.А., Рейхард Д.В., Белостоцкий А.В., Дроздова А.А., Арнаутов В.С.* Возможности применения опросника «7×7» (7 симптомов за 7 дней) для оценки динамики симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2016;3, в печати. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Poluektova Ye.A., Reykhard D.V., Belostotsky A.V., Drozdova A.A., Arnautov V.S.* Potential of «7×7» questionnaire (7 symptoms in 7 days) for assessment of symptom development of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Ros zhurn gastroentrol, gepatol i koloproktol* 2016; 3, in press].
11. *Longstreth George F., Thompson W. Grant, Chey William D., Houghton Lesley A., Mearin Fermin, Spiller Robin C.* Functional Bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1490-1.
12. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л.* и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* 2012;22(3):80-92. [*Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L.* et al. Diagnostics and treatment of the functional dyspepsia: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ros zhurn gastroentrol, gepatol i koloproktol* 2012; 22(3):80-92].
13. *Engsbro A.L., Begtrup L.M., Kjeldsen J.* et al. Patients suspected of irritable bowel syndrome – cross-sectional study exploring the sensitivity of Rome III criteria in primary care. *Am J Gastroenterol* 2013 Jun;108(6):972-80.
14. *Delvaux M., Wintage D.* Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *J Intern Med Res* 1997; 25:225-46.
15. *Тропская Н.С., Попова Т.С.* Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Клин гастроэнтерол гепатол // Русское издание* 2008;1(4):1-4. [*Tropskaya N.S., Popova T.S.* Mechanism of trimebutine affect in the functional gastrointestinal disorders. *Klin gastroenterol gepatol // Russian edition* 2008;1(4):1-4].
16. *Cenac N., Kastro M., Desomeaux C.* et al. A novel orally administered trimebutine compound (GIC-1001) is anti-nociceptive and features peripheral opioid agonistic activity and Hydrogen Sulphide-releasing capacity in mice. *Eur J Pain* 2016; 20(5):723-30.
17. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А.* Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. МЕДпресс-информ, 2013. 128 с. [*Ivashkin V.T., Poluektova E.A.* Functional gastrointestinal disorders. *Medpress-inform*, 2013. - 128 p.]
18. *James J. Galligan, Hamid I. Akbarali.* Molecular Physiology of Enteric Opioid Receptors. *Am J Gastroenterol* 2014; 2(1):17-21.
19. *Sternini C., Patierno S., Selmer I.S., Kirchgessner A.* The opioid system in the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 (Suppl 2):3-16.
20. *Sobczak M., Salaga M., Storr M.A., Fichna J.* Physiology, signaling, and pharmacology of opioid receptors and their ligands in the gastrointestinal tract: current concepts and future perspectives. *J Gastroenterol* 2014;49(1):24-45.
21. *Anthony J. Lembo, M.D., Brian E. Lacy, M.D., Ph.D., Marc J. Zuckerman, M.D., Ron Schey, M.D., Leonard S. Dove, Ph.D., David A. Andrae, Ph.D., J. Michael Davenport, Ph.D., Gail McIntyre, Ph.D., Rocio Lopez, Ph.D., Lisa Turner, R.Ph., Paul S. Covington, M.D.* Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374:242-53.
22. *Ruepert L., Quartero A.O.* et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome The Cochrane database of systematic reviews, 2011, № 8, с. CD003460, 2011.
23. *Lee B.J., Bak Y.T.* Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:252-66.
24. *Daoud H. Hani B.* Lactic Acid Bacteria as Probiotics: Characteristics, Selection Criteria and Role in Immunomodulation of Human GI Mucosal Barrier. Croatia: Marcelino, Kongo; 2013. P. 197-216.
25. *Hemarajata P., Versalovic J.* Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Ther Adv Gastroenterol* 2013; 6(1):39-51.
26. *Moraes-Filho J.P., Quigley E.M.* The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: a review. *Arq Gastroenterol* 2015;52(4):331-8.
27. *Hemaiswarya S., Raja R., Ravikumar R., Carvalho I.S.* Mechanism of action of probiotics. *Braz Arch Biol Technol* 2013; 56(1) Curitiba.
28. *Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O.* The Effect of a Multi-strain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Clin Med Res* 2015; 3(2):18-23.
29. *Dekel R., Drossman D.A., Sperber A.D.* The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Exp Opin Invest Drugs* 2013;22(3):329-39.
30. *Xie C., Tang Y., Yu T.*, et al. Efficacy and safety of antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0127815.
31. *Enck P., Aziz Q., Barbara G., Farmer A.D.*, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2:16014
32. *Drossman D.A.* Treatment of residual inflammatory bowel disease symptoms with low-dose tricyclic antidepressants: why not? Treatment of residual inflammatory bowel disease symptoms with low-dose tricyclic antidepressants: why not? *J Clin Gastroenterol* 2014;48(5):390-2.