



# Многоликая боль в животе: как не ошибиться с выбором препарата?

А.А. Попов

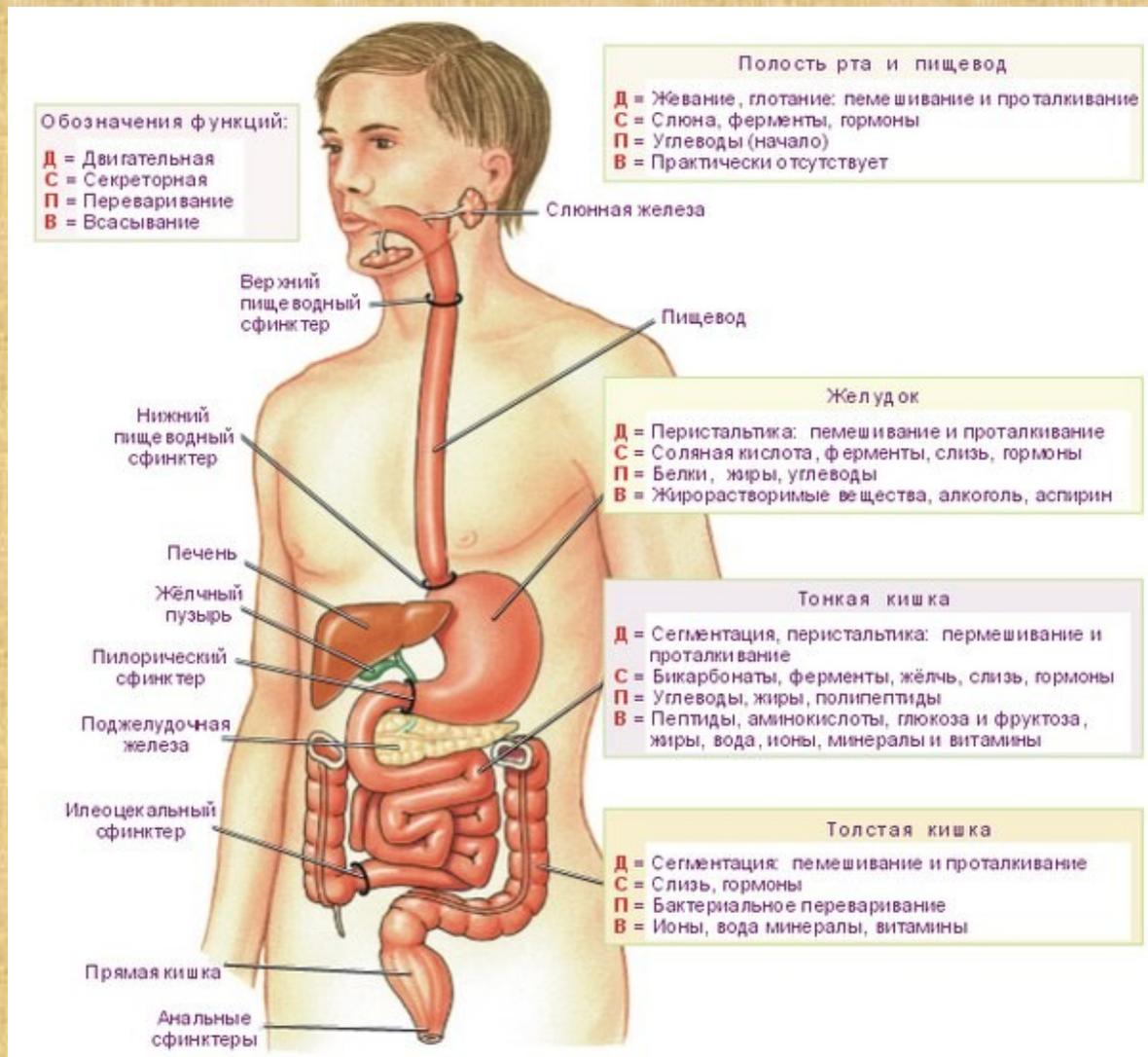
Уральский государственный  
медицинский университет

# Распространенность абдоминальной боли

- **30-40%** молодых имеют симптомы **функциональных заболеваний ЖКТ**
- **ЖКБ:**  
3-4% населения в возрасте от 21 года до 30 лет  
старше 60 лет – **20%**  
старше 70 лет - **30%**
- **5-10%** населения - **хронический панкреатит**
- **40%** пожилых - **дивертикулярная болезнь толстой кишки**



# Строение и функции ЖКТ



# Функциональные желудочно-кишечные расстройства

Группа заболеваний ЖКТ, при которых специфическая структурная причина желудочных и кишечных недугов не определяется обычными методами исследования\*

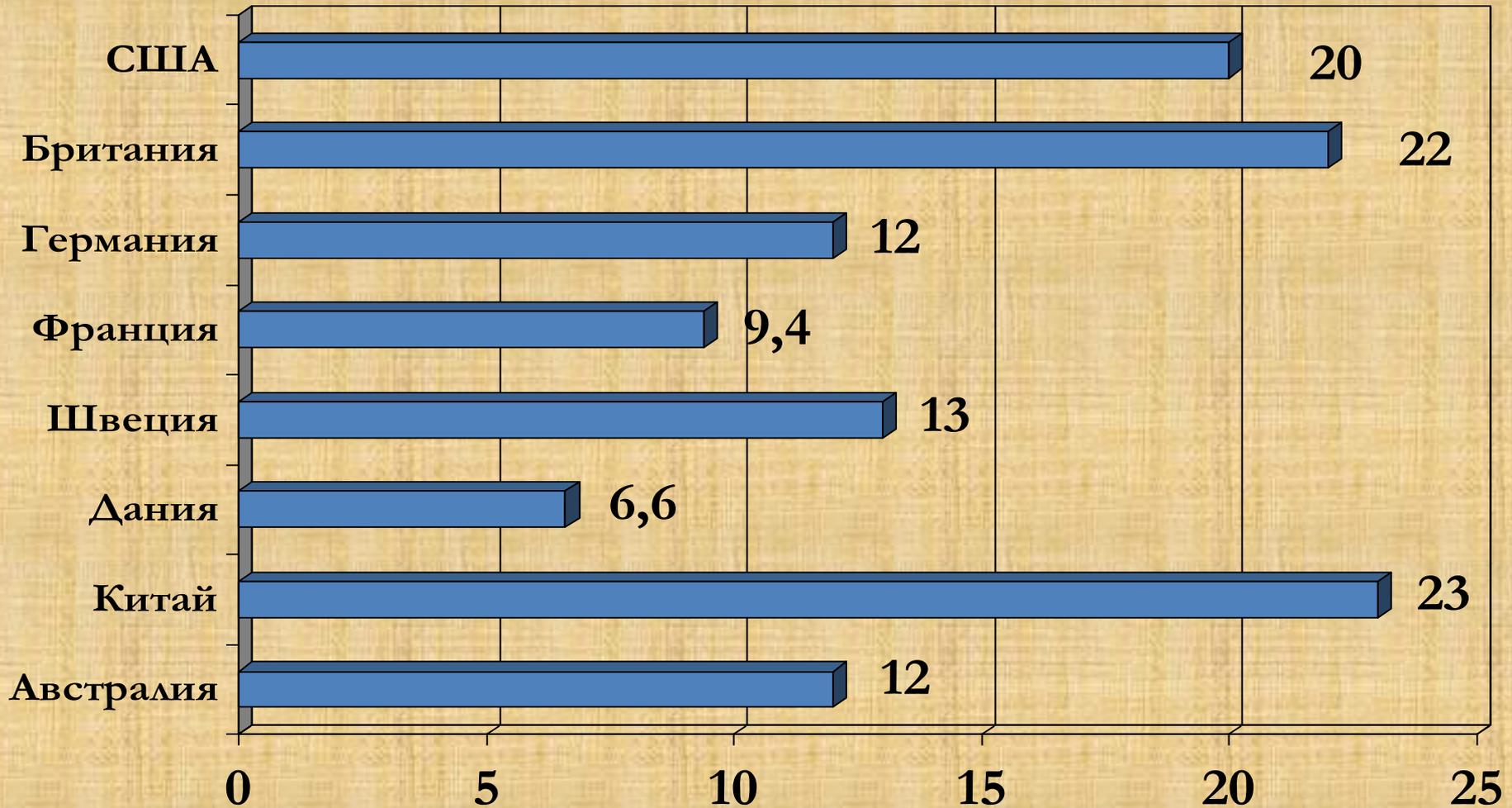
 Характерны для 20-25% населения планеты

 40% всех пациентов у гастроэнтеролога

\* El-Serag und Talley 2003



# СРК: распространённость (%)

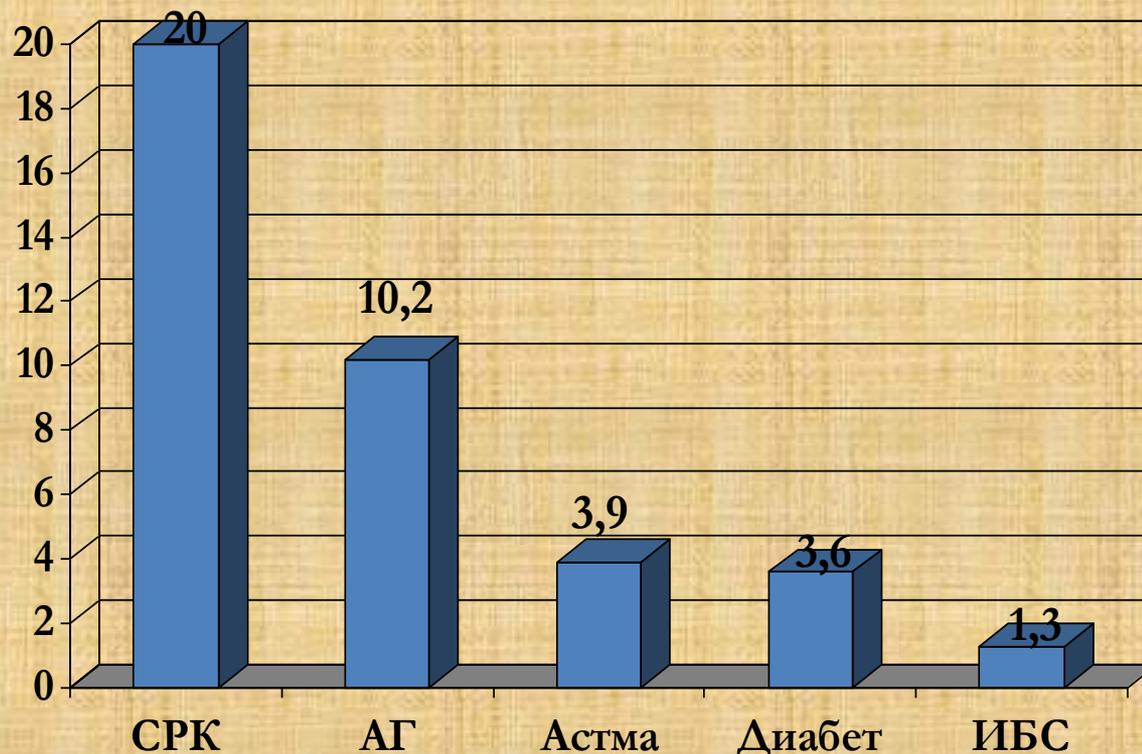


**Camilleri et al. Ailment Pharmacol Ther 1997:11:3**

**Muller-Lisner et al. Digestion 2001:64:200**

Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). Scand J Gastroenterol Suppl 1999; 231: 20-8.

# Распространённость СРК в США в сравнении с другими заболеваниями

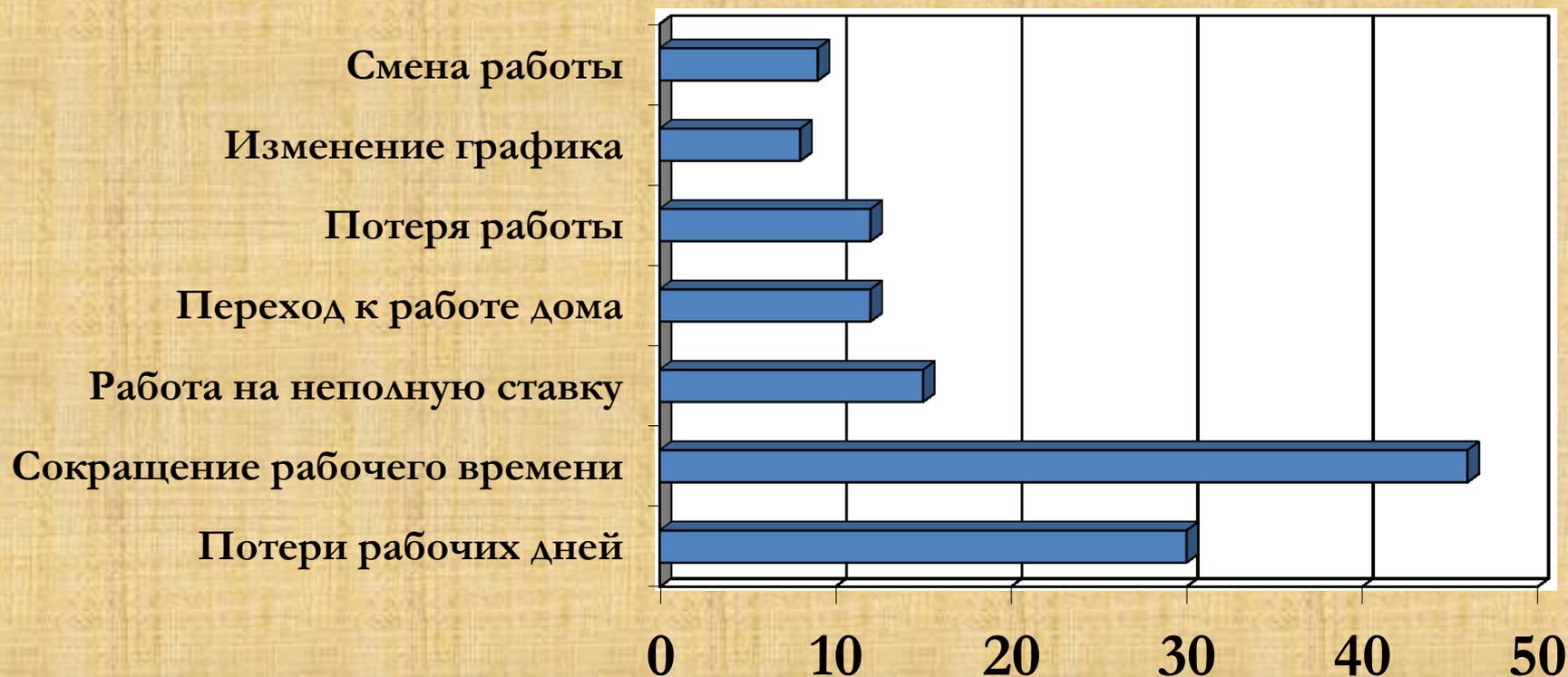


Camilleri et al. Ailment Pharmacol Ther 1997;11:3  
Druss et al. Health affairs 2001; 233

# СРК: влияние на качество жизни



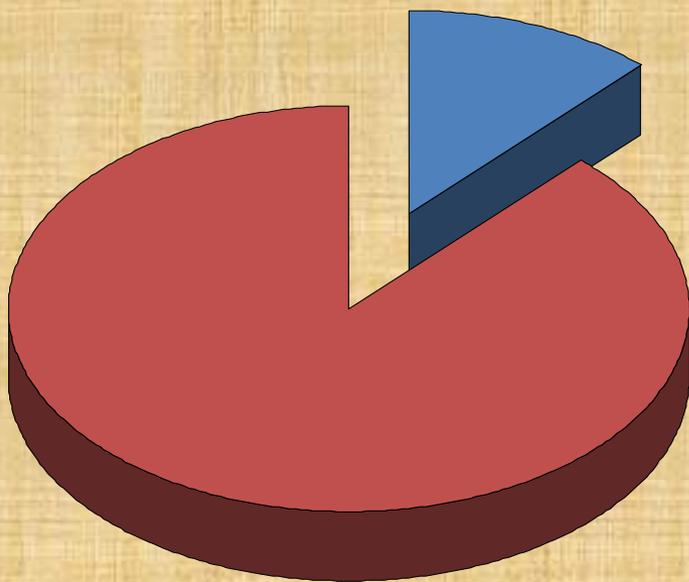
# СРК: влияние на работоспособность



# СРК в амбулаторной практике: доля рабочего времени врача

Общая врачебная практика

12%

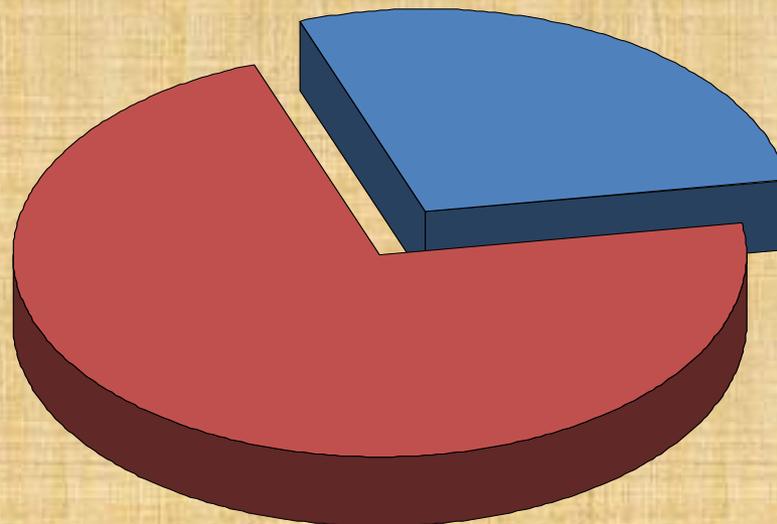


88%

■ СРК ■ Другие заболевания

практика гастроэнтеролога

28%

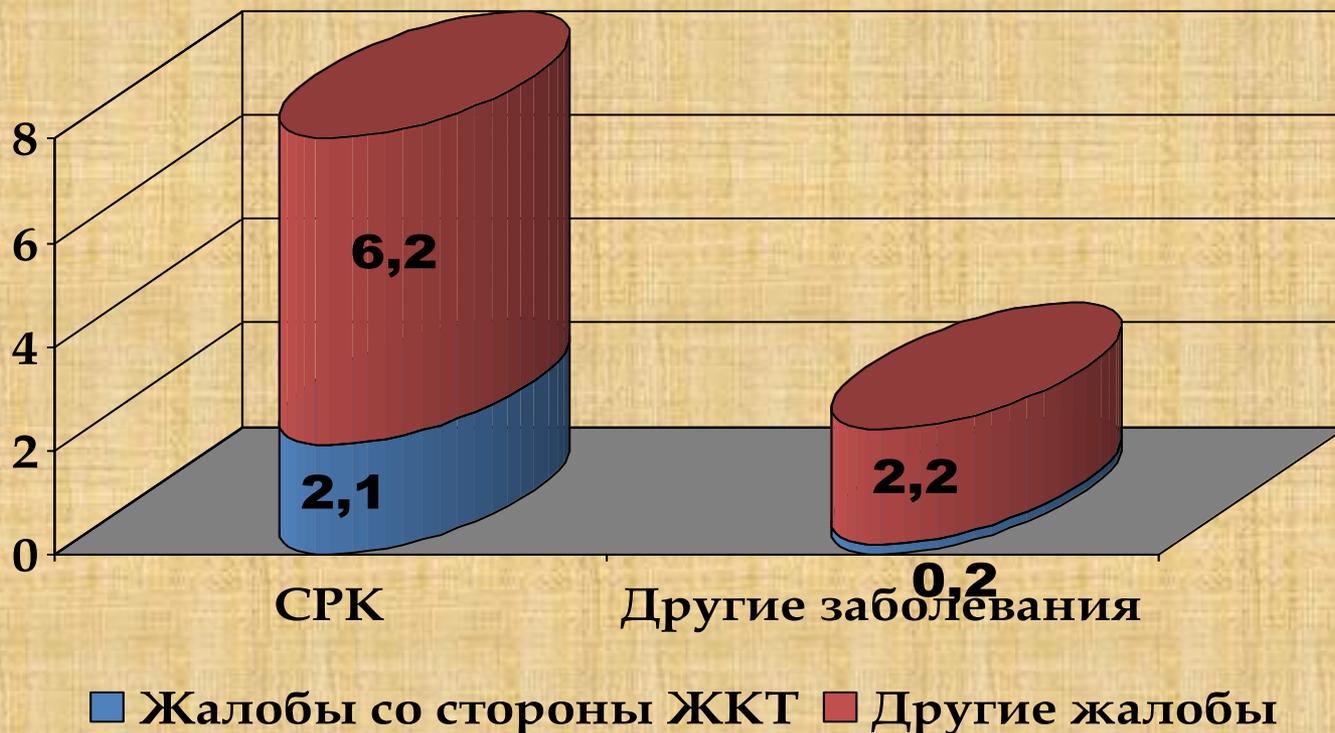


72%

■ СРК ■ Другие заболевания

# Функциональные заболевания ЖКТ и нагрузка врача

Причины обращений к врачу общей  
практики в течение года

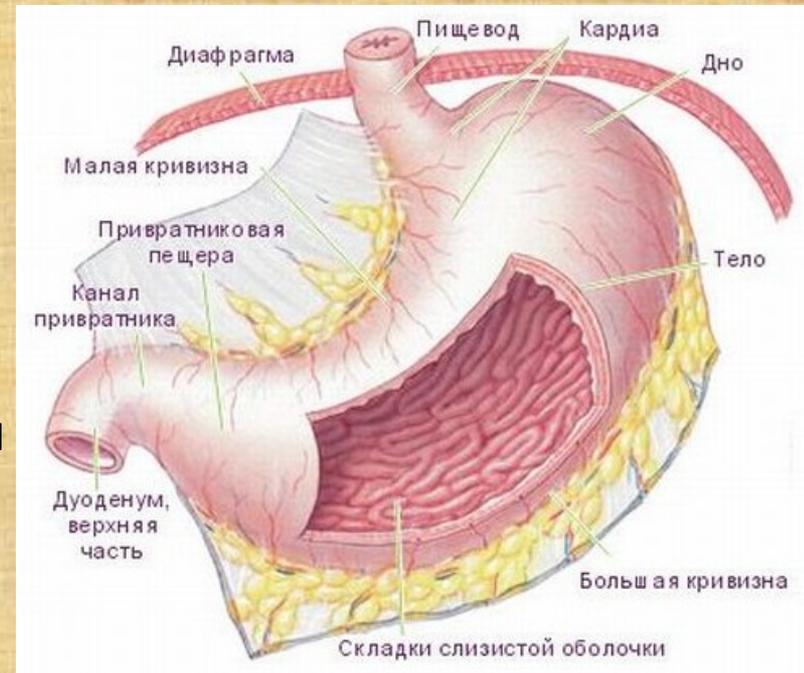


# Определение функциональной диспепсии в соответствии с Римскими критериями II

-  Сохраняющиеся в течение  $\geq 12$  недель на протяжении 1 года постоянная или ремитирующая боль/дискомфорт в эпигастрии
-  Данные ЭГДС и др. обычных методов не подтверждают наличие органической патологии
-  Отсутствует связь жалоб с актом дефекации, исключен СРК

# Симптомы функциональной диспепсии

- ❧ Боли в эпигастрии/верхних отделах живота/желудке
- ❧ Изжога/отрыжка кислым
- ❧ Вздутие/ощущение тяжести
- ❧ Неприятные ощущения за грудиной
- ❧ Тошнота/рвота
- ❧ Чувство раннего насыщения
- ❧ Потеря аппетита



# Диагностические критерии\* СРК

(Римские критерии III)

Рецидивирующая боль или дискомфорт\*\* в животе, по крайней мере, 3 дня в месяц за последние 3 месяца, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков:

- 1) улучшение после дефекации
- 2) начало связано с изменением частоты стула
- 3) начало связано с изменением формы стула

\*Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до того

\*\*Дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль

# Дополнительные симптомы СРК

(Римские критерии III)

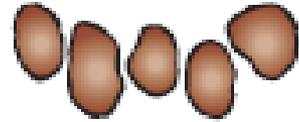
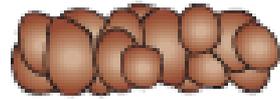
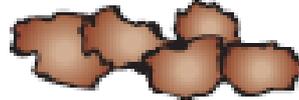
- патологическая частота стула (< 3 раз в неделю или > 3 раз в день)
- патологическая форма стула (комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул)
- натуживание при дефекации
- императивный позыв на дефекацию или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие

# Классификация вариантов СРК

(Римские критерии III)

1. СРК с преобладанием запора
2. СРК с преобладанием диареи
3. Смешанный вариант СРК
4. Неклассифицируемый вариант СРК (недостаточно данных, чтобы отнести клиническую картину заболевания к одному из 3 основных вариантов)

# Бристольская шкала формы стула

<b>БОЛЬШОЕ ВРЕМЯ ТРАНЗИТА (100 ЧАСОВ)</b>  <b>КОРОТКОЕ ВРЕМЯ ТРАНЗИТА (10 ЧАСОВ)</b>	<b>ТИП 1</b>	<b>Отдельные твердые комки, как орехи, трудно продвигаются</b>	
	<b>ТИП 2</b>	<b>В форме колбаски, но комковатой</b>	
	<b>ТИП 3</b>	<b>В форме колбаски, но с ребристой поверхностью</b>	
	<b>ТИП 4</b>	<b>В форме колбаски или змеи, гладкий и мягкий</b>	
	<b>ТИП 5</b>	<b>Маленькие мягкие шарики с ровными краями</b>	
	<b>ТИП 6</b>	<b>Рыхлые частицы с неровными краями, кашицеобразный стул</b>	
	<b>ТИП 7</b>	<b>Водянистый, без твердых частиц</b>	<b>полностью жидкий</b>

# Факторы риска СРК

- Генетическая предрасположенность
- Женский пол
- Молодой возраст
- Пищевые нарушения
- Стресс
- Перенесенные кишечные инфекции



# Ключевые звенья патогенеза СРК

1. Психосоматические нарушения, реализующиеся по оси «головной мозг - кишечник»\*
2. Висцеральная гиперчувствительность\*\*
3. Изменение моторной функции кишечника (кишечного транзита)\*\*
4. Нарушение кишечного микробиома\*\*
5. Активация иммунной системы стенки кишечника и субклиническое воспаление\*\*\*

\* Fichna J., Storr M.A. Brain-Gut Interactions in IBS // Front Pharmacol. – 2012. - Vol. 5, № 3. - P. 127. - doi: 10.3389/fphar.2012.00127.

\*\* Осадчук М.А., Бурдина В.О. Новые патогенетические подходы к терапии синдрома раздраженного кишечника, основанные на морфофункциональных особенностях патологии // Практик. Медицина. – 2014. - №1 (77). – С 12-20.

\*\*\* Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - Vol. 7, № 3. - P. 163-73. - doi: 10.1038/nrgastro.2010.4.

# Механизмы формирования боли при СРК

- Центральная сенситизация
- Периферическая (висцеральная) сенситизация:
  - Гипералгезия - более интенсивное ощущение боли при нормальном пороге ее восприятия и/или снижение порога восприятия боли.
  - Аллодиния – ощущение боли на неболевой стимул
- Нарушение моторики
- Повышенная проницаемость кишечной стенки

# Патогенетические механизмы развития СРК

Психосоциальные воздействия



Нарушения висцеральной чувствительности



Нарушения моторики и секреции

Нарушения микробиоты

Воспаление и его последствия



# Симптомы тревоги при СРК

- Ректальные кровотечения
- Немотивированное снижение массы тела
- Хроническая диарея
- Постоянное напряжение живота
- Анемия, лейкопения, повышение СОЭ
- Лихорадка
- Начало в возрасте старше 50 лет
- Симптомы ночью
- Онкологические и воспалительные болезни кишечника у родственников

# Лечение СРК: общие мероприятия

- **Разъяснение причин**
- **Нормализация режима дня**
- **Достаточный сон**
- **Режим питания**
- **Рациональный выбор продуктов**
- **Антидепрессанты**
- **Анксиолитики**
- **Антагонисты и агонисты 5-HT-рецепторов**

# Почему нужно своевременно лечить симптомы СРК

- Быстрое закрепление патологических рефлексов
- Формирование болезненного поведения
- Дискинезия – мальдигестия – избыточный бактериальный рост:
  - системное воспаление – инсулинорезистентность
  - мальабсорбция: анемия, ОП, ЖКБ
  - жировая болезнь печени

# Современное медикаментозное лечение СРК

- **Направлено, главным образом, на индивидуальные симптомы**
- **Ни одно из применяемых сегодня средств, включая антидепрессанты, не воздействует на весь комплекс симптомов**
- **Перспективные средства для лечения СРК должны быть направлены на комплексное воздействие на симптомы**

# Лечение СРК: симптоматическое лечение

## 1. Борьба с болью:

- Спазмолитики
- Регуляторы моторики (только итоприд)
- Антифлатуленты (диметикон, симетикон)

## 2. Регуляция стула:

- Коррекция режима питания и диеты
- Ферменты – по показаниям
- Бактерийные препараты

# Лечение СРК

## 3. Регуляция микробиоты

- пробиотики
- пребиотики
- не адсорбируемые антибиотики

## 4. Снижение центральной синсетизации:

- антидепрессанты
- анксиолитики

# Виды терапевтических вмешательств при СРК

Категория	Механизм действия	Препарат/вмешательство
Спазмолитики	Антагонисты мускариновых рецепторов и кальциевых каналов гладкомышечных клеток	Циметропия бромид, дицикломин, гиосцина бутилбромид, мебеверин, отилониума бромид, масло мяты перечной, пинаверия бромид, тримебутина малеат
Противодиаррейные	Агонисты $\mu$ -опиодных рецепторов	Лоперамид
Слабительные	Осмотические, стимуляторы моторики	Бисакодил, лактулоза, магния цитрат, магния сульфат, полиэтиленгликоль
Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого	Увеличение объема кишечного содержимого	Метилцеллюлоза, подорожника, пшеничные отруби
Новые рецептор-ориентированные препараты	Агонисты и антагонисты 5-НТ	Алосетрон, силансетрон, наронаприд, прукалоприд, рамосетрон, тегасерод
	Селективный активатор хлоридных каналов	Любипростон
	Агонисты гуанилатциклазы-С	Линаклотид
	Антагонисты нейрокинин -1-рецепторов	Эзлопитант, ТАК 637
	Агонист $\kappa$ -опиодных рецепторов	Асимадолин
	Агонисты $\alpha 2$ -адренергических рецепторов	AGN-203818, клонидин, солабегрон
	Антагонисты холецистокинин-1-рецепторов	Локсиглюмид
Агонисты рецепторов соматостатина	Октреотид	

# Виды терапевтических вмешательств при СРК

Категория	Механизм действия	Примеры
Психотропные препараты/ психотерапия	Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин, доксерин, имипрамин, тримипрамин
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Циталопрам, флуоксетин, пароксетин, венлафаксин
	Психотерапия	БОС, когнитивно-поведенческая терапия, динамическая психотерапия, гипнотерапия, обучение релаксации
Противовоспалительные	Стабилизаторы мембран тучных клеток, антагонисты PAR-2, блокаторы TRP -1 и -4	Капсацепин, GB88, кетотифен, RN1734
Антибиотики	Подавление микроорганизмов в кишечнике	Неомицин, рифаксимин
Пробиотики	Восстановление баланса кишечной микрофлоры	VSL-3, лакто- и бифидобактерии
Пересадка кала	Дополнение живой микробиотой	Через назогастральный зонд, клизмы или при колоноскопии
Разное	Антиноцицептивные вещества	Мелатонин
	Секвестранты желчных кислот	Холестирамин
	Сорбция бактерий и энтеротоксинов	Диосмектит
Пища	Для укрепления иммунитета?	Киви
Комплементарная и альтернативная медицина	До конца не изучен	Акупунктура, ароматерапия, женьшень, лекарственные травы, холистическая медицина, гомеопатия, массаж, рефлексотерапия
Релиз-активные антитела к S-100, гистамину, ФНО $\alpha$	комплексное влияние на различные уровни регуляции ЖКТ	Колофорт

# Иберогаст

 Включен в группу А03 «Средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах»

 Препарат выпускается в форме капель для перорального применения во флаконах по 20, 50 и 100 мл.



# Иберогаст, показания к применению

- ❧ Функциональные расстройства ЖКТ, в том числе СРК
- ❧ Тяжесть в эпигастральной области
- ❧ Спазмы желудка или кишечника
- ❧ Отрыжка
- ❧ Тошнота
- ❧ Метеоризм
- ❧ Запор/диарея или их чередование
- ❧ В составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и 12ПК



# Иберогаст, схема применения

- Внутри по 20 капель 3 раза в день с небольшим количеством воды перед приемом пищи или во время него
- Продолжительность терапии – 4 недели, увеличение продолжительности по рекомендации врача



# Состав препарата Иберогаст



Иберийки горькой ( <i>Iberis amara</i> L., Cruciferae) целого свежего растения экстракт жидкий (экстрагент этанол 50 %) 1:1,5-2,5	15,0 мл
Дягиля лекарственного ( <i>Angelica archangelica</i> L., Umbelliferae) корней сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	10,0 мл
Ромашки аптечной ( <i>Matricaria chamomilla</i> L., Compositae) цветков сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,0-4,0	20,0 мл
Тмина обыкновенного ( <i>Carum carvi</i> L., Umbelliferae) плодов сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	10,0 мл
Расторопши пятнистой ( <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn., Compositae) плодов сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	10,0 мл
Мелиссы лекарственной ( <i>Melissa officinalis</i> L., Labiatae) листьев сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	10,0 мл
Мяты перечной ( <i>Mentha piperita</i> L., Labiatae) листьев сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	5,0 мл
Чистотела майского ( <i>Chelidonium majus</i> L., Papaveraceae) травы сухой экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	10,0 мл
Солодки голой ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> L., Leguminosae) корней сухих экстракт жидкий (экстрагент этанол 30 %) 1:2,5-3,5	10,0 мл
Содержание этанола: около 31 % (в объемном отношении)	

# Механизмы действия «фантастической девятки» препарата Иберогаст



	гипокинез	гиперкинез	секреция кислоты	воспаление	образование свободных радикалов
 иберийка горькая	отсутствие эффекта	легкий	умеренный	выраженный эффект	умеренный
 дягиль лекарственный	отсутствие эффекта	выраженный эффект	умеренный	легкий	умеренный
 тмин обыкновенный	отсутствие эффекта	умеренный	умеренный	выраженный эффект	умеренный
 расторопша пятнистая	отсутствие эффекта	умеренный	умеренный	умеренный	умеренный
 чистотел	умеренный	отсутствие эффекта	отсутствие эффекта	умеренный	умеренный
 солодка	отсутствие эффекта	умеренный	легкий	выраженный эффект	умеренный
 ромашка	умеренный	выраженный эффект	выраженный эффект	умеренный	умеренный
 мелисса	отсутствие эффекта	умеренный	умеренный	умеренный	выраженный эффект
 мята перечная	отсутствие эффекта	умеренный	умеренный	выраженный эффект	выраженный эффект

отсутствие эффекта
  легкий
  умеренный
  выраженный эффект

# Для препарата Иберогаст подтверждена эффективность при функциональных заболеваниях ЖКТ на самом высоком научном доказательном уровне – класс 1 А\*



6 двойных слепых плацебо - контролируемых исследований, более 1 000 пациентов



8 наблюдательных исследований, свыше 50 000 пациентов

Автор / год	Название исследования	Дизайн	Количество пациентов	Параметр цели
Buchert, 1994	Эффективность и переносимость Иберогаста у пациентов с устойчивой неязвенной диспепсией	двойное слепое, плацебоконтролируемое	243	эффективность против плацебо
Madisch et al., 2001	Обзор эффективности и терапевтической безопасности Иберогаста у пациентов с функциональной диспепсией	двойное слепое, плацебоконтролируемое	60	эффективность против плацебо
Rösch et al, 2002	Сравнение эффективности Иберогаста (STW 5) или Иберогаста (STW 5 II) и цизаприда в лечение больных функциональной диспепсией	двойное слепое, сравнительное контролируемое, с двойной маскировкой	183	эффективность против цизаприда
von Arnim et al, 2007	Обзор эффективности и переносимости растительного желудочно-кишечного лекарственного средства STW 5 в сравнении с плацебо у пациентов с функциональной диспепсией	двойное слепое, плацебоконтролируемое	308	эффективность против плацебо
Schneider et al., 2007	Обзор эффективности и переносимости STW 5 в сравнении с плацебо у пациентов с функциональной диспепсией под контролем опорожнения желудка	двойное слепое, плацебоконтролируемое	103	эффективность против плацебо
Madisch et al, 2004	Обзор эффективности и терапевтической безопасности Иберогаста у пациентов с Colon irritabile	двойное слепое, плацебоконтролируемое	208	эффективность против плацебо

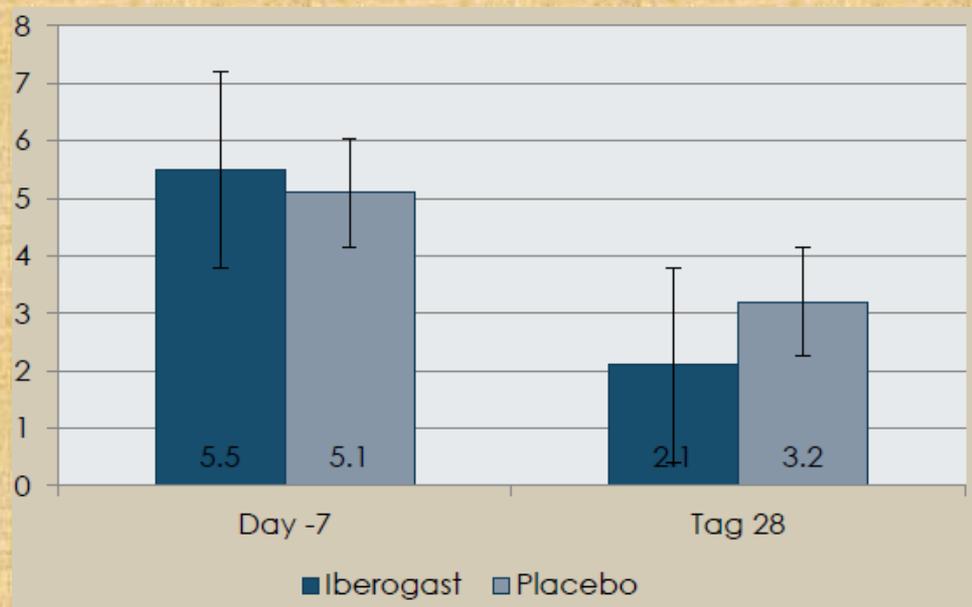
\*ЖКТ-Телекс.60. Издание DGVS 2005 – Фитофармакология в гастроэнтерологии: Что является видным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12:2005, цевых продуктах В. WINDIRSCH, В. BRINKMANN, H. TASCHAN

# Эффективность препарата Иберогаст при СРК - Madisch et al., 2004\*

Двойное слепое плацебо–контролируемое исследование включало 208 больных СРК, из них 124 женщины

Иберогаст в 1,5 раза эффективнее плацебо уменьшал общие абдоминальные симптомы (по ВАШ)

Отмечено, что позитивное влияние не зависело от преобладания тех или иных симптомов, что подтверждает эффективность Иберогаст при любом типе СРК



\*Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations, results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 271-279

# Мониторинговое исследование 2548 пациентов с синдромом раздраженного кишечника Klein-Galczinsky et Sassin, 1999\*

- Успех лечения измеряли с помощью суммарного показателя профиля абдоминальных симптомов
- Рекомендованная дозировка составляла 20 капель 3 раза в день
- Средняя продолжительность лечения 4 недели

Улучшение в отношении отдельных жалоб составило от 65% до 80%.

Переносимость Иберогаста оценена как «хорошая» или «очень хорошая» 98% опрошенных врачей и пролеченных пациентов.



1. Нерегулярность стула
2. Метеоризм / вздутие живота
3. Чувство напряжения / ощущение тяжести
4. Ощущение неполного опорожнения кишечника
5. Боли в верхнем отделе живота
6. Боли в нижнем отделе живота
7. Флексорные боли толстой кишки
8. Спазмы в животе

\*Klein-Galczinsky C, Sassin I. Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast® in der Therapie des Colon irritabile. Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend (Abstracts) 1999, 125: (P25)

# Иберогаст

- **Показания:**
- функциональные расстройства ЖКТ (в т.ч. СРК), проявляющиеся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием
- гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комплексной терапии)

# Иберогаст

## Противопоказания:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- калькулезный холецистит
- детский возраст до 18 лет (из-за недостаточности клинических данных)
- С осторожностью: заболевания печени

# Неязвенная диспепсия и СРК

- Не являются чисто функциональными заболеваниями: нарушение функции приводит к нарушению структуры
- Необходим поиск препаратов, действующих на разные звенья патогенеза
- Получены клинические подтверждения эффективности и безопасности комплексного растительного препарата Иберогаст

# Токсикологические исследования

- Острая, хроническая, подострая и репродуктивная токсичность, мутагенные эффекты и цитотоксичность Иберогаста® оценивались в большом количестве исследований
- Все токсикологические испытания Иберогаста® были проведены в соответствии с текущими международными рекомендациями (ICH, OECD, FDA/Jap. MHW) для авторизации на рынке медицинских препаратов (NCE)
- Не выявлено каких-либо токсических или мутагенных эффектов Иберогаста®<sup>1</sup>.

# Токсикологические исследования

## Доклиническая информация о безопасности препарата Иберогаст®

Острая токсичность	Дозировка (кол-во дневных доз)	Результат
Подострая токсичность	600-1200	Отсутствие токсичности
Хроническая токсичность	1200	Отсутствие токсичности
Генотоксичность, мутагенность, цитотоксичность <i>in vitro</i> / <i>ex vitro</i>	1200	Отсутствие токсичности
Репродуктивная токсичность, фертильность, тератогенность, эмбриотоксичность, нарушения постнатального развития	До 1200	Отсутствие токсичности
	300-1200	Отсутствие токсичности

ICH – Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения

OECD – Организация экономического сотрудничества и развития

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

Яп.МНВ – Министерство здравоохранения и социального обеспечения Японии

NCE – Новое химическое соединение

# Иберогаст

- Препарат из натурального растительного сырья
- Многоплановый механизм действия
- Клиническая эффективность доказана
- Начало действия – через 15 минут
- Безопасность доказана
- Может сочетаться с любой терапией



- *«Блажен, кто рано по утру  
имеет стул без принужденья,  
ему и пища по нутру  
и все другие наслажденья»*

***А.С. Пушкин.***