

Т.Л. Можина, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Лечение функциональных заболеваний: обзор исследований

Значительный рост распространенности функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно функциональной диспепсии (ФД) и синдрома раздраженного кишечника (СРК), порождает необходимость тщательной оценки результативности применения тех или иных методов лечения. Ниже приводятся современные данные об особенностях течения и наиболее эффективных способах коррекции функциональной патологии ЖКТ.

Функциональная диспепсия

Действующие рекомендации по лечению ФД (J. Task et al., 2006) предполагают назначение больным комбинированной терапии (антисекреторных лекарственных средств, прокинетики, антидепрессантов, спазмолитиков, фитопрепаратов), а также проведение эрадикации *Helicobacter pylori*. Последние данные доказательной медицины в ряде случаев подтверждают целесообразность соблюдения положений указанного руководства, а иногда позволяют усомниться в их действенности.

Антисекреторная терапия

Согласно Римским критериям III (2006) при выборе кислотосупрессивных препаратов целесообразно отдавать предпочтение ингибиторам протонной помпы (ИПП), однако в последние годы мнения ученых об эффективности ИПП в лечении ФД демонстрируют существенные различия. Японские ученые попытались внести ясность в этот вопрос, проанализировав результаты различных клинических исследований (H. Suzuki et al., 2012). Авторы систематического обзора не смогли сделать однозначный вывод об эффективности ИПП в лечении функциональной патологии ЖКТ, т.к. была выявлена значительная гетерогенность рассматриваемых результатов (зависимость конечных данных от многих параметров: дизайна клинического исследования, критериев включения, проведения испытания на базе учреждений, оказывающих первичную медицинскую или высокоспециализированную помощь). Указывая на хорошую эффективность терапии плацебо, H. Suzuki и соавт. считают необходимым проведение ряда плацебо контролируемых исследований для решения вопроса о целесообразности назначения ИПП больным ФД.

В отличие от многих ученых, рассматривающих возможность применения ИПП при ФД, египетские исследователи считают более целесообразным назначать таким больным H_2 -блокаторы (M. Amini et al., 2012). Проанализировав результаты наблюдения за группой пациентов с ФД (n=160), принимавших фамотидин или плацебо, ученые установили, что первый эффективно уменьшает интенсивность изжоги, кислотной регургитации и отрыжки, не влияя при этом на качество жизни больных ФД.

Прокинетики

Прокинетики являются наиболее назначаемыми лекарственными средствами при лечении ФД. В последние годы внимание ученых направлено на разработку новых эффективных и безопасных препаратов, обладающих способностью нормализовать моторную функцию ЖКТ. Одним из таких прокинетики является итоприда гидрохлорид. Недавно китайские ученые опубликовали результаты проспективного многоцентрового постмаркетингового исследования, посвященного изучению эффективности итоприда гидрохлорид в лечении ФД (J. Sun et al., 2011). В испытании приняли участие 587 больных ФД старше 18 лет, которым рекомендовали

принимать итоприда гидрохлорид в дозе 50 мг 3 р/сут до приема пищи на протяжении 4 нед. Ответ на проводимую терапию оценивали по данным шкалы общей тяжести симптомов заболевания по завершении 4-недельного периода наблюдения; назначение прокинетики считали эффективным, если в динамике лечения регистрировали уменьшение выраженности симптомов ФД $\geq 50\%$.

Как показали результаты исследования, общая тяжесть симптомов заболевания значительно уменьшилась на фоне приема прокинетики. В подгруппе пациентов, у которых диагноз ФД был установлен в соответствии с Римскими критериями I, через 1 нед приема итоприда гидрохлорид на терапию ответили 33,68% больных; в подгруппах, где при установлении диагноза использовали Римские критерии II и III, этот показатель составил соответственно 34,71 и 35,50%. По завершении 4 нед лечения количество больных, ответивших на назначение прокинетики, было равно 72,82; 73,54 и 75,15% в подгруппах, в которых ФД диагностировали по Римским критериям I, II и III соответственно. Побочные реакции при приеме итоприда гидрохлорид были зафиксированы у 9 пациентов (1,54%); при этом только 2 пациента отказались от приема препарата, 2 участника временно прервали терапию прокинетики, а потом вернулись к его использованию; 5 больных продолжали принимать итоприда гидрохлорид, несмотря на появление побочных явлений. Получив указанные данные, J. Sun и соавт. (2011) сделали вывод о том, что итоприда гидрохлорид является эффективным и безопасным препаратом для лечения больных ФД.

Еще одно проспективное исследование было посвящено сравнению клинической эффективности прокинетики мотсаприда и гастропротектора тепренона в лечении ФД. Японские ученые, обследовав когорту больных ФД (n=618), рекомендовали одним пациентам принимать 5 мг мотсаприда 2 р/сут (n=311), другим – 50 мг тепренона 2 р/сут (n=307) на протяжении 2 нед (M. Hongo et al., 2012). В динамике лечения исследователи анализировали выраженность эпигастриального болевого синдрома и активность моторно-эвакуаторной функции желудка. Оказалось, что прием мотсаприда не только уменьшал интенсивность болевого синдрома, но и улучшал моторику желудка в отличие от тепренона, который только способствовал снижению выраженности боли в эпигастриальной области. Кроме того, ученые зафиксировали улучшение показателей качества жизни по шкале SF-36 у больных, получивших мотсаприд. Исследователи отметили, что 91% пациентов, принимавших мотсаприд, считали проводимую терапию высокоэффективной, тогда как в группе приема тепренона назначенное лечение считали эффективным только 52% больных.

Антихеликобактерная терапия

Продолжается изучение эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов с ФД. Бразильские ученые рассматривали целесообразность проведения эрадикации *H. pylori* у больных ФД (n=404).

Пациентам рекомендовали принимать стандартную тройную антихеликобактерную терапию (омепразол, амоксициллин, кларитромицин; n=201) или омепразол в комбинации с плацебо (контрольная группа, n=203) на протяжении 10 дней (L.E. Mazzoleni et al., 2011). Первичной конечной точкой исследования являлось уменьшение выраженности симптомов заболевания на $\geq 50\%$ через 12 мес после завершения эрадикационной терапии.

Исследование по протоколу завершили 389 (96,3%) пациентов. В основной группе первичной конечной точки достигли 49,0% (94/192) больных, тогда как в контрольной этот показатель составил 36,5% (72/197) (p=0,01; NNT=8). На момент завершения исследования 78,1% (157/201) участников, получивших стандартную антихеликобактерную терапию, отметили значительное улучшение самочувствия, в то время как субъективную положительную динамику состояния зафиксировали только 67,5% (137/203; p=0,02) больных, принимавших плацебо. Сравнив качество жизни пациентов обеих групп, исследователи установили, что эрадикация *H. pylori* способствовала повышению качества жизни (улучшению физического функционирования по шкале SF-36) по сравнению с соответствующим показателем для терапии плацебо (4,15 vs 2,2 балла; p=0,02).

Таким образом, результаты исследования японских ученых подтвердили, что антихеликобактерная терапия эффективна в лечении ФД.

Антидепрессанты

Действующие руководства по лечению ФД рекомендуют назначать пациентам с данной патологией антидепрессанты. В настоящее время под руководством известного американского ученого N.J. Talley проводится международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности 12-недельного приема антидепрессантов (амитриптилина и эсциталопрама) в лечении ФД. В соответствии с дизайном испытания предполагается обследовать 400 больных ФД, а также установить, можно ли прогнозировать эффективность терапии антидепрессантами по скорости опорожнения желудка от твердой пищи, уменьшению чувства постпрандиального насыщения, изменению объема желудка (N.J. Talley et al., 2012). Предполагается, что набор пациентов завершится в конце текущего года, и в последующем ученые смогут дать ответ, влияет ли полиморфизм гена GNB3 и гена белка-транспортера, осуществляющего обратный захват серотонина, на эффективность терапии антидепрессантами.

Нетрадиционные методы лечения

Продолжается изучение эффективности нетрадиционных методов лечения ФД. Интересные результаты были получены китайскими учеными. Т. Ма и соавт. (2012) использовали различные виды акупунктуры для облегчения состояния больных ФД (n=712). Пациентов разделили на 6 групп: А (акупунктурное воздействие проводили на специфические точки меридиана желудка), В (акупунктура на неспецифические точки меридиана желудка), С (влияние на так называемые точки тревоги), D (стимуляция специфических точек меридиана желчного пузыря), Е (так называемая фальшивая акупунктура – воздействие на области, не являющиеся акупунктурными точками), F (прием итоприда гидрохлорид).

По завершении 12-недельного периода наблюдения исследователи зарегистрировали максимальное уменьшение выраженности клинических проявлений ФД в группе А (70,69%), минимальный эффект был отмечен в группе получавших фальшивую акупунктуру (34,75%) по сравнению с соответствующим показателем для группы итоприда гидрохлорид. Т. Ма и соавт. считают акупунктуру действенным методом лечения ФД, уточняя при этом, что эффективность иглоукалывания зависит от специфичности точек, на которые производится воздействие.

Новые препараты

В настоящее время активно изучается эффективность акотиамида – нового препарата, специально разработанного для лечения ФД, прокинетики, активность которого обусловлена изменением выброса ацетилхолина (A. McLarnon et al., 2012).

Целесообразность назначения акотиамида показана в клиническом исследовании III фазы, проведенном японскими учеными (K. Matsueda et al., 2011). В испытании приняли участие 405 пациентов, которым на протяжении 48 нед рекомендовали принимать 100 мг акотиамида 2 р/сут. Оценку эффективности проводимой терапии давали на основании динамики выраженности главных симптомов заболевания (постпрандиального вздутия, раннего насыщения). Результаты исследования показали, что на 1-й неделе лечения на прием прокинетики ответили 26,1% пациентов, на 8-й неделе этот показатель составил 60,6%. Ученые отметили, что многим больным рекомендовали досрочно прекратить прием акотиамида в связи с достижением полной ремиссии. K. Matsueda и соавт. считают, что курсовой прием акотиамида позволяет полностью контролировать появление симптомов ФД у больных с рецидивирующим течением заболевания.

Еще один коллектив японских ученых показал, что акотиамида в дозе 100 мг 2 р/сут улучшает постпрандиальную аккомодацию желудка (релаксацию органа в ответ на поступление в него пищи) и скорость опорожнения желудка (H. Kusunoki et al., 2012). Проведя ультразвуковое исследование моторной функции желудка после 14-18 дней приема акотиамида, H. Kusunoki и соавт. зафиксировали значительный рост аккомодации (21,7 vs 4,4%) и ускорение опорожнения желудка (35,3 vs 11,8%; p=0,012) по сравнению с таковыми на фоне применения плацебо.

Синдром раздраженного кишечника

В 2007 г. Всемирная организация гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation, WGO) опубликовала руководство по лечению больных СРК, в которое были внесены дополнения в классификацию заболевания и сделаны некоторые коррективы в лечении данной патологии (R. Spiller et al., 2007). На протяжении последних лет появились новые данные об особенностях течения заболевания и эффективных методах его лечения, которые дополняют положения действующего руководства WGO.

Гендерные особенности

В современной научной литературе активно обсуждаются гендерные различия в возникновении и течении СРК. Иранские ученые предположили, что особенности клинических проявлений СРК зависят от пола пациента (S.J. Anbardan et al., 2012). Для подтверждения выдвинутой гипотезы авторами было проведено

Продолжение на стр. 68.

Т.Л. Можина, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Лечение функциональных заболеваний: обзор исследований

Продолжение на стр. 67.

моноцентровое исследование, в котором приняли участие 144 больных СРК (30,6% мужчин, 69,4% женщин, средний возраст – 37,5±11,5 года). Как показали результаты исследования, женщины чаще испытывали тошноту, чем мужчины (49 vs 18,2%; $p<0,001$). Кроме того, у пациентов мужского пола чаще диагностировали СРК с преобладанием диареи (СРК-Д; 38,6% случаев), тогда как у женщин преимущественно отмечался СРК с констипацией (СРК-К; 38%). Исследователи отметили, что в течение 3 последних месяцев мужчины в отличие от лиц женского пола чаще жаловались на появление жидкого, кашицеобразного, водянистого стула (2,11±1,67 vs 1,37±1,50; $p=0,009$).

В исследовании, проведенном китайскими учеными, также анализировались гендерные особенности течения СРК (Y.R. Tang et al., 2012). Обследован 4015 пациентов, ученые диагностировали СРК у 452 больных (средний возраст – 44,05±14,89 года, соотношение мужчин и женщин – 1:1,3); при этом пациенты женского пола чаще жаловались на головную боль, головокружение, боль в спине, отсутствие аппетита, бессоницу, слабость ($p<0,01$). Выраженность тревоги и депрессии у женщин была значительно больше, чем у мужчин ($p<0,01$). Ученые отметили, что тяжесть и длительность заболевания, интенсивность абдоминальной боли/дискомфорта не влияли на качество жизни больных СРК, тогда как между бессонницей/слабостью и качеством жизни существовала отрицательная корреляционная связь ($p<0,01$).

Проанализировав полученные данные, китайские ученые рекомендуют учитывать гендерные различия в течении заболевания для правильной диагностики функциональной патологии и подбора адекватной терапии.

Качество жизни

Известно, что наличие функциональной патологии ухудшает качество жизни больных СРК. Иранские ученые предположили, что качество жизни пациентов с СРК может изменяться в зависимости от клинической формы заболевания (R. Jamali et al., 2012). Обследован когорту пациентов с СРК ($n=250$), авторы не смогли подтвердить высказанную гипотезу. Оказалось, что балльная оценка качества жизни больных со смешанной формой СРК составляет 71,7±25,57 балла, у пациентов с СРК-К – 80,28±25,57 балла, у лиц с СРК-Д – 76,43±19,13 балла ($p=0,05$). Ученые подчеркнули, что интенсивность тревожности, беспокойства негативно влияла на качество жизни больных СРК. R. Jamali и соавт. считают, что нивелирование симптомов тревоги может улучшить качество жизни больных СРК.

Когнитивно-поведенческая терапия

Стандарты лечения СРК предусматривают проведение когнитивно-поведенческой терапии, подразумевающей изменение поведенческих моделей с целью улучшения самочувствия больных. Одной из составляющих когнитивно-поведенческой терапии является гипнотерапия. Недавно опубликованы результаты испытания шведских ученых, в котором изучалось влияние гипнотерапии на течение СРК (P. Lindfors et al., 2012). Исследователи включали гипнотерапию в схему лечения 208 больных СРК. В обследованной когорте 103 (49%) участника ответили на проведение гипнотерапии, при этом 75 (73%) пациентов отметили улучшение самочувствия, которое сохранялось на протяжении 2-7 лет (в среднем 4 года). Большинство участников, ответивших на гипнотерапию, продолжали постоянно использовать этот метод лечения (73%) на протяжении длительного периода времени;

рядом с этим они реже обращались за медицинской помощью, чем пациенты, у которых гипнотерапия не имела эффекта.

В настоящее время проводится еще одно рандомизированное плацебо контролируемое исследование IMAGINE, посвященное изучению целесообразности применения гипнотерапии в лечении СРК (S.E. Flik et al., 2011). В испытании включены 354 больных СРК в возрасте 18-65 лет (СРК диагностированы в соответствии с Римскими критериями III). Дизайн исследования предполагает распределение пациентов по группам в зависимости от вида проводимой терапии (6 сеансов индивидуальной гипнотерапии, 6 сеансов групповой гипнотерапии или 6 сеансов образовательной поддерживающей терапии (группа плацебо) на протяжении 9 мес). Первичной конечной точкой исследования является нивелирование симптомов СРК, вторичной – уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания, качество жизни, наличие субъективных жалоб, прямые и косвенные затраты на лечение. Исследователи предполагают получить результаты, подтверждающие превосходство гипнотерапии над поддерживающим лечением, а также сопоставимую эффективность групповой и индивидуальной гипнотерапии.

Модификация образа жизни

Известно, что в лечении СРК особое место отводят изменению привычного уклада жизни и предотвращению негативного воздействия стресса. Корейские ученые попытались продемонстрировать влияние физического и эмоционального стресса на течение заболевания (S.H. Kang et al., 2011). Обследован когорту студентов военно-медицинских учебных заведений (831 мужчина, 85 женщин), авторы диагностировали СРК у 89 учащихся. Ученые анализировали субъективные особенности опорожнения кишечника, качество жизни, интенсивность болевого синдрома, частоту опорожнения кишечника и консистенцию каловых масс до проведения курса боевой подготовки (требовавшей значительного психоэмоционального напряжения) и через 9 нед по ее завершении. Оказалось, что подавляющее количество больных СРК (63%) отмечали улучшение самочувствия и качества жизни, а также уменьшение интенсивности болевого синдрома сразу после завершения курса боевой подготовки. Проанализировав полученные данные, исследователи настоятельно рекомендовали устранить или снизить негативное влияние эмоциональных стрессов на течение заболевания путем модификации образа жизни больных СРК.

Синдром избыточного бактериального роста

Высказывается предположение, что синдром избыточного бактериального роста (СИБР) может провоцировать развитие СРК. Греческие ученые попытались подтвердить это предположение, изучив бактериологический состав аспириатов, полученных из двенадцатиперстной кишки в ходе проведения верхней эндоскопии (E. Pylaris et al., 2012). В исследовании приняли участие 320 пациентов; у 62 (19,4%) больных был диагностирован СИБР, из них 42 человека (67,7%) страдали СРК.

В когорте больных СРК признаки СИБР имели 37,5% участников; рядом с этим СИБР достоверно чаще выявляли у пациентов, имевших клинические проявления СРК-Д (60%), по сравнению с соответствующим показателем у лиц, течение заболевания у которых не сопровождалось появлением диареи (27,3%; $p=0,004$). В аспириатах дуоденального содержимого у пациентов с СИБР чаще выявляли штаммы *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*.

Результаты исследования греческих ученых убедительно продемонстрировали роль аэробных бактерий, СИБР в развитии СРК, создав тем самым доказательную базу для применения неабсорбируемых антибиотиков в лечении данной патологии.

Несистемные антибактериальные препараты

Установлено, что в возникновении СРК большую роль играет нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Предполагается, что восстановление кишечной микрофлоры при помощи несистемного антибактериального препарата (рифаксимины) может нивелировать клинические проявления СРК. В систематическом обзоре, выполненном американскими учеными, не только описаны особенности фармакодинамики и фармакокинетики рифаксимины, но и приведены результаты клинических исследований III фазы, подтверждающих эффективность этого препарата в лечении СРК (F. Stremmon et al., 2012).

Лучшим доказательством эффективности и безопасности рифаксимины в терапии СРК являются данные недавно опубликованного систематического обзора и метаанализа (S. Menees et al., 2012). Результаты метаанализа убедительно показали, что рифаксимин превосходит плацебо в уменьшении выраженности клинических симптомов СРК, в том числе вздутия живота. Необходимо отметить, что наибольшая эффективность рифаксимины зафиксирована в исследованиях с участием пациентов пожилого возраста и женщин.

Селективные активаторы хлоридных каналов 2 типа

В последние годы было зарегистрировано несколько новых препаратов для лечения СРК; так, например, лубипростон получил одобрение Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) для лечения СРК-К. Безопасность этого селективного активатора хлоридных каналов в терапии больных СРК-К была показана в работе американских ученых (W.D. Chey et al., 2012). В этом исследовании приняли участие 522 больных СРК-К. Всем пациентам рекомендовали пероральный прием 8 мкг лубипростона 2 р/сут на протяжении 36 нед. Первичными конечными точками испытания являлись безопасность, переносимость препарата, наличие побочных явлений; дополнительно ученые анализировали влияние лубипростона на качество жизни пациентов.

Результаты исследования продемонстрировали хороший профиль безопасности препарата. Наиболее частыми побочными явлениями при его приеме были диарея (11,0%), тошнота (11,0%), инфекции мочеполового тракта (9,0%), синусит (9,0%), вздутие живота (5,8%). Результаты исследования позволили ученым утверждать, что длительный (на протяжении 9-13 мес) прием лубипростона является безопасным и хорошо переносится пациентами.

Спазмолитики

Эффективность спазмолитических препаратов в лечении СРК показана во многих метаанализах, при этом наибольшей доказательной базой обладают мебеверин и гиосцин. Однако продолжается изучение целесообразности применения других спазмолитиков в терапии СРК. Так, итальянские исследователи установили, что эффективность отилония бромид в нивелировании симптомов СРК сопоставима с таковой пинаверия бромид и мебеверина (E. Forte et al., 2012). Ученые отметили хорошую переносимость отилония бромид и подчеркнули необходимость проведения дальнейших исследований, которые помогли бы определить оптимальную схему и длительность приема указанного препарата.

Проанализировав результаты кратковременного лечения СРК (возобновление клинической картины заболевания в 40-50% случаев), итальянские ученые пришли к выводу, что терапия этой функциональной патологии должна быть длительной и предполагать циклическое повторение как психотерапевтических методов коррекции, так и приема медикаментозных препаратов (S. Evangelista et al., 2012).

Фитотерапия

В последние годы активно обсуждается целесообразность применения фитотерапии у больных СРК. Результаты систематического обзора, выполненного иранскими учеными, свидетельствуют о том, что среди множества растительных лекарственных средств в лечении СРК наиболее эффективны препараты, содержащие масло мяты перечной, и комплексный фитопрепарат на основе спиртового экстракта иберийки горькой (R. Rahimi et al., 2012). В то же время применение растительных средств, содержащих куркуму («индонезийский женьшень») и дымянку лекарственную, не оказывает значимого влияния на выраженность клинических проявлений СРК.

Новые препараты

Среди новых препаратов, позиционирующихся в качестве эффективных лекарственных средств для лечения СРК, большое внимание уделяют азмадолину (агонисту каппа-опиоидных рецепторов). В недавно опубликованном систематическом обзоре анализируются результаты экспериментальных и клинических исследований (A.W. Mangel et al., 2012). Установлено, что азмадолин уменьшает выраженность болевого синдрома, нормализует частоту опорожнения кишечника, увеличивает количество дней, прошедших без абдоминальной боли, вздутия живота. Эффективность и безопасность азмадолина в лечении СРК-Д была показана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях III фазы. Нидерландские ученые считают, что в будущем азмадолин займет лидирующие позиции в лечении СРК.

СРК и беременность

Интересные результаты были получены учеными, изучавшими влияние СРК на исход беременности. A.S. Khashan и соавт. (2012) на основании сведений, содержащихся в базе данных General Practice Research Database, включили в когортное исследование 100 тыс. женщин, у которых в период 1990-2008 гг. имела место беременность. До наступления беременности СРК был диагностирован у 26 543 пациенток. Первичными конечными точками исследования были спонтанный аборт, эктопическая беременность, преэклампсия и мертворождение. Оказалось, что СРК оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности у женщин, у которых до зачатия был диагностирован СРК: у них чаще развивались спонтанные аборты ($n=6578$, 7%), эктопическая беременность ($n=741$, 0,74%), преэклампсия ($n=425$, 0,43%), мертворождение ($n=217$, 0,22%).

Результаты многофакторного анализа подтвердили наличие прямой связи между СРК у беременной и высоким риском развития спонтанного аборта (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,13-1,30), эктопической беременности (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,06-1,55). Подобная зависимость между СРК и преэклампсией (ОШ 1,09; 95% ДИ 0,85-1,39), мертворождением (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,69-1,44) не доказана.

Таким образом, проблема подбора эффективной и безопасной терапии функциональных заболеваний ЖКТ остается чрезвычайно актуальной.