



## Бускопан в алгоритмах ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Рассмотрению современных представлений о патогенезе синдрома раздраженного кишечника был посвящен симпозиум «Приближаемся ли мы к пониманию патогенеза синдрома раздраженного кишечника?», организованный при поддержке компании «Берингер Ингельхайм» и состоявшийся в рамках 16-го Международного Славяно-Балтийского научного форума (Санкт-Петербург, 19–21 мая 2014 г.). На симпозиуме обсуждались вопросы взаимосвязи между микробиотой и моторикой желудочно-кишечного тракта, значение билиарной составляющей в формировании микробно-тканевого комплекса, роль нарушений микробиоты в патофизиологических механизмах развития синдрома раздраженного кишечника, а также способность препарата Бускопан воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания.



Профессор  
Э. Квигли

По мнению профессора Методистской больницы Хьюстона, США (Houston Methodist Hospital), д-ра Эмона КВИГЛИ (Eamonn QUIGLEY), симбиотические и патогенные взаимодействия микробиоты кишечника с хозяином – одна из самых интересных областей медицинской науки. В последнее время появляется все больше данных о многоплановой роли микробиоты в развитии и течении заболеваний в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Например, установлено, что выраженное изменение процессов

### Влияние кишечной микробиоты на моторику желудочно-кишечного тракта. Ведущие клинические проявления и их коррекция

ферментации в толстой кишке способны провоцировать возникновение транзиторных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и гастроэзофагеального рефлюкса. В ходе исследований выявлены специфические типы микробиома дистальных отделов пищевода, ассоциированные с кишечной метаплазией и эзофагитом<sup>1</sup>.

Как известно, моторика ЖКТ влияет на микробиоту кишечника, а ее нарушения часто сопровождаются синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Существует определенная взаимосвязь между микробиотой и моторикой кишечника: нарушения моторики вызывают изменения микробиоты, которые в свою очередь оказывают выраженное действие на развитие сенсорно-моторной дисфункции кишки. Наглядный пример взаимодействия микробиоты и моторики кишечника – такое распространенное

заболевание, как синдром раздраженного кишечника (СРК).

СРК рассматривается как функциональное заболевание, в клинической картине которого боль в животе или эквивалентный ей дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула. В мире симптомы СРК отмечаются у 11% людей в возрасте младше 50 лет. Причем женщины страдают СРК в два раза чаще мужчин<sup>2</sup>.

Изменения моторики, висцеральная гиперчувствительность, нарушения психики, характерные для СРК, свидетельствуют о взаимодействии между головным мозгом и ЖКТ на сенсорном, моторном и нейроэндокринном уровнях. В результате взаимодействия между микробиотой и иммунной системой кишечника выделяются нейроактивные вещества, вызывающие локальные и системные мышечные расстройства, которые лежат в основе проявлений СРК.

<sup>1</sup> Yang L., Lu X., Nossa C.W. et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome // Gastroenterology. 2009. Vol. 137. № 2. P. 588–597.

<sup>2</sup> Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 10. № 7. P. 712–721.



## Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

Роль микробиоты в патогенезе СРК не вызывает сомнений. И подтверждение тому – развитие СРК после эпизодов гастроэнтерита. Риск развития СРК после гастроэнтерита возрастает в пять раз, особенно когда гастроэнтерит сопровождается тревогой и депрессией.

По мнению докладчика, диагностика СРК требует дифференцированного подхода. Диагноз СРК считается диагнозом исключения. Зачастую СРК сочетается с абдоминальной болью, пищевой непереносимостью. Последнее, по словам д-ра Э. Квигли, является хорошим диагностическим симптомом заболевания: «Мы в нашей клинике провели исследование, в ходе которого 90% больных СРК отметили ухудшение самочувствия в связи с употреблением фруктов, овощей, острой пищи, молока».

Действительно, существует определенная группа пациентов, у которых на фоне развития СРК формируется пищевая непереносимость. Доказано, что потребление пациентами с СРК FODMAP-содержащих продуктов (Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols – олигосахариды, дисахариды, моносахариды и близкие по строению сахароспирты – полиолы) приводит к усилению газообразования, абдоминальной боли, а FODMAP-диета благоприятно влияет на выраженность симптоматики, уменьшая боль и способствуя нормализации стула<sup>3</sup>. Нивелировать симптоматику у больных с СРК в определенной степени помогает и антиглютеновая диета<sup>4</sup>.

В настоящее время развитие СРК рассматривается как результат вза-

имодействия многих биологических и психосоциальных факторов. Поэтому подход к его лечению должен быть комплексным, при котором особая роль отводится спазмолитической терапии. По словам д-ра Э. Квигли, предпочтение

следует отдавать эффективным, быстро купирующим боль современным спазмолитикам, например Бускопану (рис. 1<sup>5,6</sup>). Он относится к высокоселективным холиноблокаторам и способен быстро устранять спазм, боль, дискомфорт

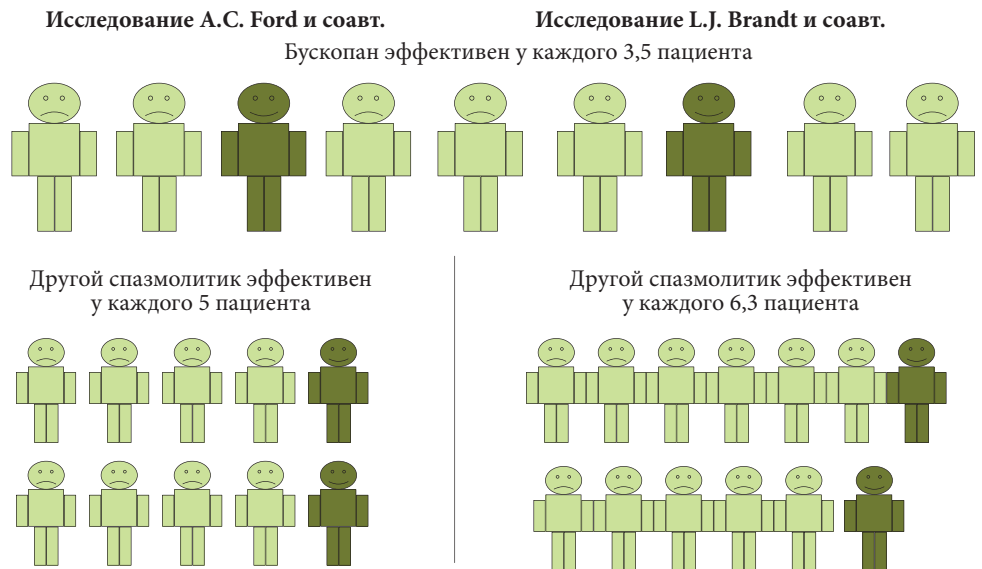
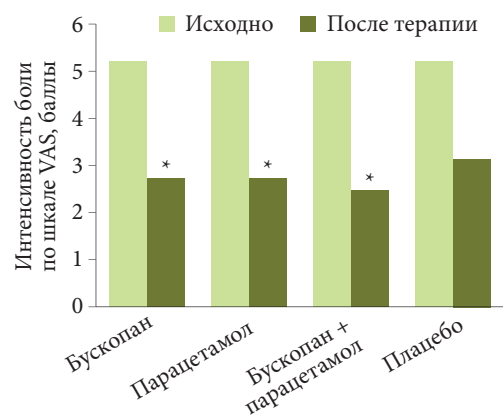
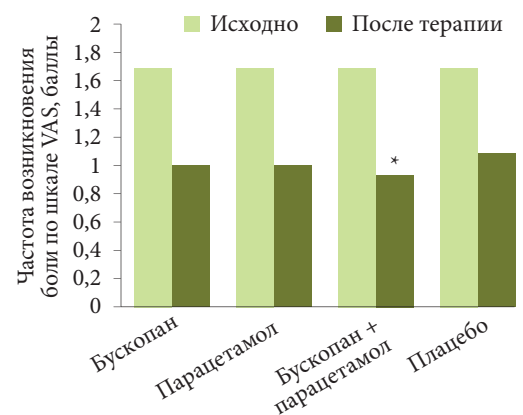


Рис. 1. Спазмолитики в лечении боли при СРК



\* p < 0,0001 по сравнению с плацебо.

Рис. 2. Эффективность Бускопана в уменьшении интенсивности боли в животе



\* p < 0,0001 по сравнению с плацебо.

Рис. 3. Эффективность Бускопана в уменьшении частоты возникновения боли в животе

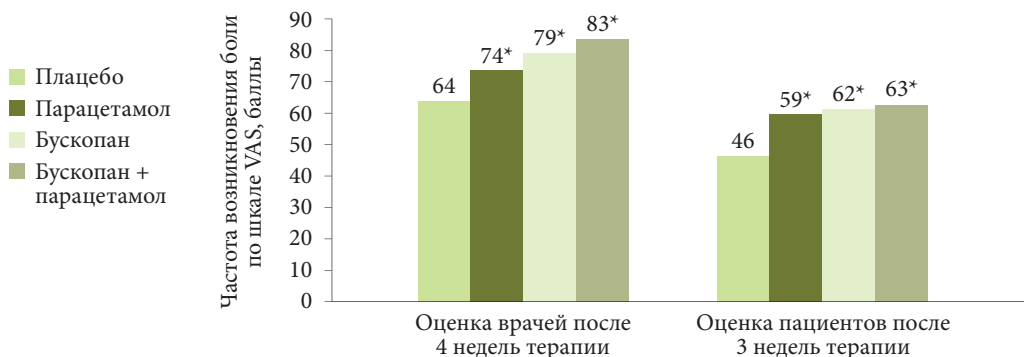
<sup>3</sup> Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J. et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Gastroenterology. 2014. Vol. 146. № 1. P. 67–75.

<sup>4</sup> Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // Am. J. Gastroenterol. 2011. Vol. 106. № 3. P. 508–514.

<sup>5</sup> Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2008. № 337. P. a2313.

<sup>6</sup> Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. 2009. Vol. 104. Suppl. 1. P. S1–35.

<sup>7</sup> Mueller-Lissner S., Tytgat G.N., Paulo L.G. et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23. № 12. P. 1741–1748.



\*  $p < 0,05$  по сравнению с плацебо.

Рис. 4. Эффективность Бускопана в снижении абдоминальной боли

в области ЖКТ. Согласно данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, 80% пациентов с СРК отвечают на терапию Бускопаном (рис. 2–4)<sup>7</sup>. Завершая выступление, д-р Э. Квингли подчеркнул, что СРК, являясь широко распространенным заболеванием, требует дифференцированной диагностики и комплексного подхода к лечению. Способность Бускопана быстро купировать спастическую абдоминальную боль делает его препаратом выбора в лечении СРК.



Профессор  
В.Б. Гриневич

### Роль билиарной недостаточности в формировании нарушений микробно-тканевого комплекса кишечника

тивацией панкреатических липаз, стимуляцией абсорбции холестерина, жирорастворимых витаминов, липидов и жирных кислот в тонкой кишке.

ЖК регулируют все виды обмена веществ, контролируют эпителиальную тканевую составляющую МТК кишечника, формируют и модулируют воспалительный ответ, определяют резистентность к росту патогенных бактерий. Системные сигнальные функции ЖК основаны на их химических превращениях в кишечнике и напрямую модулируются активностью кишечной микробиоты.

Давно доказано, что МТК здорового человека формирует в полном объеме весь спектр ЖК. Именно поэтому первостепенное значение имеет соотношение ЖК, определяемое МТК кишечника. В связи с этим стойкое улучшение реологических свойств желчи и оптимизация спектра ЖК возможны только при восстановлении функционирования МТК кишечника. Негативное влияние на состояние МТК кишечника оказывают заболевания билиарной системы, нарушение которой начинается с длительных функциональных

расстройств с формированием дискинезии, дисхолии, холелитиаза или снижения бактерицидных свойств желчи с последующим инфицированием и развитием хронического холецистита. Прогрессирование нарушений сопровождается билиарной гипертензией, что чревато сокращением секреции желчи. Так, при повышении давления в билиарной системе до 280–300 мм водн. ст. секреция желчи печенью прекращается<sup>8</sup>. Между тем ЖК участвуют в секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в энтероэндокринных клетках двенадцатиперстной кишки (ДПК), а ГПП-1 способствует ослаблению сфинктера Одди и снижению давления в ДПК<sup>9</sup>.

Комплексное медикаментозное лечение больных с билиарной патологией и болевым абдоминальным синдромом предполагает назначение секретолитических и спазмолитических препаратов, проведение коррекции билиарной дисфункции, полиферментной заместительной терапии и коррекции МТК кишечника. Профессор В.Б. Гриневич акцентировал внимание участников симпозиума на неоднократно апробированном

<sup>8</sup> Corazzari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // Gut. 1999. Vol. 45. Suppl. 2. P. II48–54.

<sup>9</sup> Gribble F., Habib A., Parker H. et al. Stimulus-secretion Coupling Mechanisms in Intestinal Enteroendocrine Cells. Cambridge Institute for Medical Research, UK Digestive Disease Week 2012.



## Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

терапевтическом подходе, который заключается в использовании МЗ-холинолитика Бускопана (гисцина бутилбромида) в качестве спазмолитического средства и для коррекции билиарного сладжа и билиарной недостаточности.

Что касается миоэлектрической активности ЖКТ, назначение Бускопана три раза в день способствует статистически значимому снижению тонуса желудка, ДПК и тощей кишки. Как следствие – увеличение функционального объема желудка и тощей кишки (рис. 5).

Бускопан существенно уменьшает симптомы дисфункции сфинктера Одди, причем частота и амплитуда сокращений значимо снижаются уже через 30 секунд после его приема.

Кроме того, Бускопан, обладая одномоментным ганглиоблокирующим эффектом за счет связывания с никотиновыми рецепторами, оказывает физиологическое воздействие на секреторную функцию ЖКТ и селективно устраняет моторные нарушения его верхних отделов – ДПК и тощей кишки.

«Результаты наших исследований демонстрируют, что Бускопан работает на всем протяжении ЖКТ, оказывая секретолитическое и спазмолитическое воздействие, приводя к коррекции билиарного сладжа и билиарной недостаточности. Назначение Бускопана позволяет нормализовать микробно-тканевый комплекс кишечника», – пояснил профессор В.Б. Гриневич. Билиарная недостаточность приводит к существенному качественному и количественному изменению кишечной микробиоты. В свою очередь нарушения функционального состояния МТК кишечника способствуют развитию и прогрессии билиарной недостаточности. По словам профессора В.Б. Гриневича, это означает, что практикующий врач должен использовать те методы воздействия на организм человека, которые «оптимально дружат» с микробно-тканевым комплексом ЖКТ.

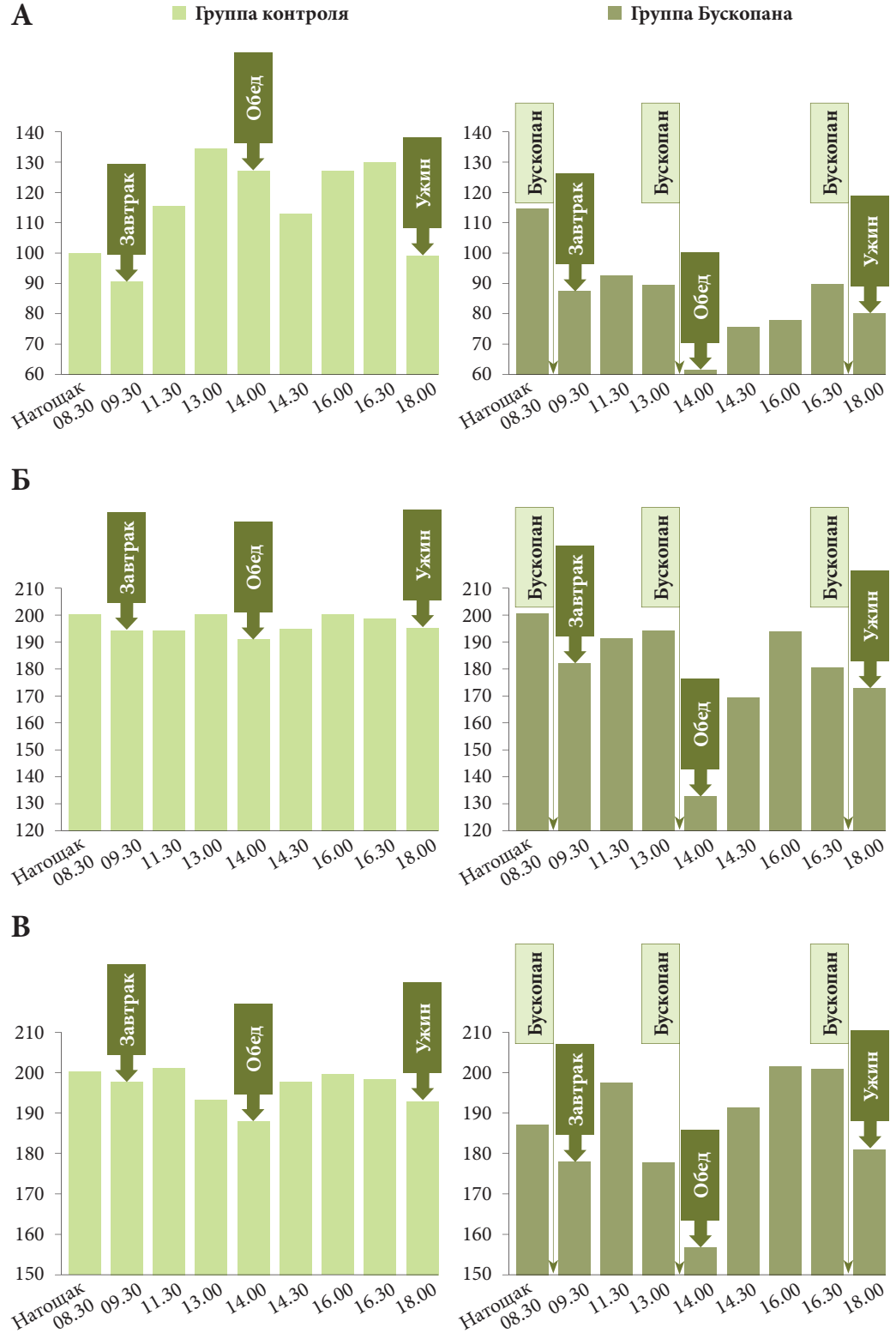


Рис. 5. Влияние бускопана на миоэлектрическую активность желудка (А), двенадцатиперстной кишки (Б), тощей кишки (В)





Профессор  
Е.И. Сас

Как отметил профессор 2-й кафедры терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. Евгений Иванович САС, ДНК клеток нашего организма на 90% совпадает с микробной ДНК, а количество генетического кода микробной ДНК в 200 раз превышает таковое в человеческой ДНК. Поэтому нельзя исключать влияние микробиоты на формирование и течение патологических процессов в организме.

Согласно современным представлениям СРК – биопсихосоциальное заболевание, в основе развития которого лежат центральные и периферические патофизиологические механизмы, где одна из ключевых ролей принадлежит изменению кишечного микробиома. В центре внимания исследователей находятся выраженные нейроэндокринно-иммунные повреждения, которые возникают после инфекционных заболеваний и приводят к развитию рецепторно-двигательной дисфункции. Как известно, СРК начинает формироваться еще в детском возрасте. У детей, перенесших какие-либо кишечные инфекции, СРК развивается в два раза чаще, чем у тех, кто подобными заболеваниями не страдал.

По словам докладчика, у пациентов с СРК микробиота отличается от микробиоты здорового чело-

### Приближаемся ли мы к пониманию патогенеза СРК?

века прежде всего функциональной активностью. Изменение кишечного микробиома реализуется повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника, повышением уровня провоспалительных цитокинов и развитием хронического системного воспаления в собственной пластине слизистой оболочки толстой кишки. Изменение кишечной микробиоты приводит к изменению спектра ЖК: повышается уровень первичных ЖК (коррелирующих с частотой стула) и снижается уровень вторичных ЖК. Таким образом, дисбиотические изменения способствуют нарушению гепатоэнтеральной циркуляции ЖК, что в свою очередь усиливает выраженность дисбиотических нарушений.

Профессор Е.И. Сас привел последние данные о влиянии изменений кишечной микробиоты на сенсibilизацию энтеральной нервной системы, пищевую непереносимость и пищевые отравления. В целом изменение кишечного микробиома, повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника, изменение спектра ЖК в кале, сенсibilизация энтеральной нервной системы, пищевая непереносимость и пищевые отравления формируют комплекс периферических патофизиологических механизмов развития СРК.

Основу центральных механизмов развития СРК составляет хронический стресс. Его следует рассматривать не как совокупность исключительно внешних воздействий, а как значимое нарушение гомеостаза организма. В то же время СРК считается независимым фактором риска, существенно повышающим вероятность развития состояния тревожности и депрессии. В настоящее время расшифрованы ме-

ханизмы реализации церебральной морфокинетической функции микрофлоры кишечника: участие в метаболизме триптофана и синтезе нейротрансмиттеров, выработка нейротоксинов патогенной микрофлорой, воздействие метаболитов микрофлоры на развитие головного мозга.

Таким образом, изменение кишечного микробиома играет одну из значимых ролей в периферических и центральных патофизиологических механизмах формирования СРК.

Какими должны быть наиболее оптимальные подходы к ведению больных с СРК? Согласно методу так называемой терапевтической пирамиды (Treatment Pyramid) воздействие на периферические звенья с помощью спазмолитической терапии позволяет добиться положительного ответа у 40% пациентов с СРК, а в комбинации с антидепрессантами или поведенческими подходами – у 95%.

В соответствии с рекомендациями Национального института здравоохранения и клинического мастерства Великобритании 2008 г. (National Institute for Clinical Excellence – NICE) препарат Бускопан, эффективность которого в уменьшении симптомов боли доказана в ходе многочисленных исследований, считается препаратом первой линии в контроле симптомов у больных с СРК.

Лечение пациентов с СРК предусматривает длительный прием лекарственных средств. Именно поэтому важен их профиль безопасности. Бускопан характеризуется высоким профилем безопасности: частота побочных эффектов при терапии Бускопаном в рекомендованной дозе не превышает частоту побочных эффектов при приеме плацебо (таблица)<sup>10</sup>. По данным профессора Е.И. Саса, с 1992 г. в

<sup>10</sup> Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain // Drugs. 2007. Vol. 67. № 9. P. 1343–1357.



## Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

Таблица. Анализ результатов двух плацебоконтролируемых исследований в отношении частоты возникновения побочных эффектов

Нежелательные явления	Плацебо (n = 592), абс. (%)	Бускопан (n = 597), абс. (%)
Любые неблагоприятные явления	51 (86)	75 (12,6)
Расстройства ЖКТ:	14 (2,3)	29 (4,9)
■ тошнота	4 (0,7)	9 (1,5)
■ запор	1 (0,2)	1 (0,2)
■ сухость во рту	1 (0,2)	0
Ухудшение общего состояния	17 (2,9)	16 (2,7)
Нарушения в функционировании органов дыхания:	9 (1,5)	11 (1,8)
■ бронхит	2 (0,3)	6 (1)
Скелетно-мышечные нарушения	3 (0,5)	9 (1,5)
Психические расстройства	3 (0,5)	9 (1,5)
Заболевания кожи	1 (0,2)	8 (1,4)
Расстройства центральной и периферической нервной системы:	5 (0,8)	7 (1,2)
■ головокружение	1 (0,2)	6 (1,0)
Сердечно-сосудистые осложнения	1 (0,2)	6 (1,0)
Расстройства мочевыделительной системы:	0	3 (0,5)
■ ноктурия	0	1 (0,2)
■ инфекции мочевыводящих путей	0	1 (0,2)
■ затруднение мочеиспускания	0	1 (0,2)
Нарушение зрения:	0	2 (0,3)
■ боль в глазах	0	1 (0,2)
■ искажение зрительного восприятия	0	1 (0,2)

периодически обновляемых отчетах по безопасности (Periodic Safety Update Reporte) зафиксировано 194 млн эпизодов приема таблетированного Бускопана (в среднем в течение трех дней) и только в 48 случаях имели место побочные эффекты антихолинергической природы<sup>10</sup>. Высокая эффективность и безопасность делают Бускопан препаратом выбора при лечении СРК.

В свете детализации патогенеза СРК изменение кишечного микробиома является новой мишенью для традиционных групп препаратов. Коррекция нарушений микробиома предусматривает помимо гармонизации эмоционально-волевой сферы нивелирование секреторных и моторно-эвакуаторных расстройств всех органов пищеварения и воздействие на микрофлору кишечника, то есть комплексный подход к лече-

нию пациентов с СРК. «В настоящее время в значительной степени необходимо пересмотреть традиционные терапевтические подходы к лечению пациентов с СРК. Предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим доказан-

ной эффективностью воздействия на все основные звенья патогенеза, в частности селективному М3-холинолитику Бускопану. Необходимо использовать и пребиотические средства», – пояснил профессор Е.И. Сас, завершая выступление.

### Заключение

Согласно современным представлениям о патогенезе СРК в основе патофизиологических механизмов его развития лежит изменение кишечной микробиоты. В свете детализации патогенеза СРК предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим доказанной эффективностью воздействия на все основные звенья патогенеза. К таким препаратам относится селективный М3-холинолитик Бускопан. Докладчики

с позиции доказательной медицины продемонстрировали способность Бускопана статистически значимо снижать тонус желудка, ДПК и тощей кишки, быстро уменьшать симптомы дисфункции сфинктера Одди. Препарат характеризуется не только выраженным спазмолитическим, но и секретолитическим действием. Высокая эффективность и безопасность Бускопана делают его препаратом выбора в лечении пациентов с СРК. ●

гастроэнтерология