

Эффективность Колофорта для лечения больных с синдромом раздраженного кишечника

В.В. ЦУКАНОВ¹, О.С. РЖАВИЧЕВА², А.В. ВАСЮТИН¹, О.В. ДУНАЕВСКАЯ³, Ю.Л. ТОНКИХ¹, Е.П. БРОННИКОВА¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия; ²НУЗ «Дорожная клиническая больница», Красноярск, Россия; ³Поликлиника ОАО «Красцветмет», Красноярск, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить эффективность и безопасность препарата Колофорт в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника (СРК).

Материалы и методы. В течение 4 мес обследовали 52 пациентов (16 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 26 до 59 лет для исключения органической патологии. Диагноз СРК устанавливали на основании Римских критериев III (2006). У 7 пациентов диагностирован СРК с преобладанием запора, у 3 – СРК с преобладанием диареи, у 42 – СРК смешанного типа. После этого назначали Колофорт — комплексный препарат на основе релиз-активных антител анксиолитического, противовоспалительного и спазмолитического действия. Колофорт влияет на лиганд-рецепторные взаимодействия мозгоспецифического белка S-100 с серотониновыми и σ_1 -рецепторами в центральной нервной системе, гистамина с локализованными в желудочно-кишечном тракте гистаминовыми рецепторами H_4 и модифицирует (регулирует) функциональную активность фактора некроза опухоли - α (ФНО- α). Регулирующее влияние препарата на уровне центральной, вегетативной нервной и иммунной систем проявляется спазмолитическим, противовоспалительное, успокаивающим действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику желудочно-кишечного тракта. Больные принимали Колофорт в течение 3 мес под язык по 2 таблетки 3 раза в день в течение 2 нед, затем по 2 таблетки 2 раза в день 2,5 мес. Контроль проводили через 2 нед, 1, 2 и 3 мес от начала лечения. Оценивали абдоминальный болевой синдром, нарушение стула, вздутие живота и метеоризм по визуальной аналоговой шкале (опросник VAS-IBS), индекс висцеральной чувствительности (опросник VSI), качество жизни (КЖ) пациентов с СРК (опросник IBS-QoL) и форму стула по Бристольской шкале, а также содержание ФНО- α и интерлейкина-1 β и -10 до и после лечения.

Результаты. Эффективность Колофорта проявилась в течение 2 нед приема в отношении всех исследуемых функциональных параметров (боль, нарушение стула, метеоризм). Через 1 мес терапии эффективность Колофорта достигла выраженной статистически значимой степени в отношении абдоминальной боли, жалоб на метеоризм, индекса висцеральной чувствительности и КЖ. Статистически значимое восстановление формы стула достигнуто через 2 мес лечения, а к 3 мес лечения Колофортом выявлен отчетливый положительный клинический эффект, который проявлялся в уменьшении болевого синдрома ($2,14 \pm 0,22$; $p < 0,001$), снижении проявлений висцеральной гиперчувствительности (от $30,33 \pm 2,9$ до $67,76 \pm 6,5$; $p < 0,001$), улучшении субъективных ощущений, связанных с нарушениями стула (от $6,95 \pm 0,71$ до $2,74 \pm 0,28$; $p < 0,001$), формы стула, улучшении показателей КЖ (от $103,48 \pm 9,06$ до $44,95 \pm 5,4$; $p < 0,001$) и снижении содержания ФНО- α в крови после окончания лечения (от $9,16$ до $7,02$ пг/мл; $p < 0,026$). Клинически значимых побочных эффектов при курсовом лечении СРК препаратом Колофорт не обнаружено.

Заключение. Колофорт оказал высокоэффективное действие в купировании симптомов, нормализации психологического статуса и снижении уровня ФНО- α при лечении СРК. Эффективность Колофорта достигается благодаря сочетанному комплексному воздействию на основные звенья патогенеза СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, лечение, Колофорт, симптомы.

Efficacy of Kolofort for the treatment of patients with irritable bowel syndrome

V.V. TSUKANOV¹, O.V. RZHAVICHEVA², A.V. VASYUTIN¹, O.V. DUNAEVSKAYA³, YU.L. TONKIKH¹, E.P. BRONNIKOVA¹

¹Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; ²Railway Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ³Polyclinic, ОАО «Krasvetmet», Krasnoyarsk, Russia

Aim. To determine the efficacy and safety of Kolofort in the treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS).

Subjects and methods. 52 patients (16 men and 36 women) aged 26 to 59 years were examined over 4 months to rule out organic disease. The diagnosis of IBS was established on the basis of the Rome III diagnostic criteria (2006). Seven patients were diagnosed as having IBS with a preponderance of constipation; 3 had IBS with a preponderance of diarrhea, and 42 had mixed IBS. Thereafter they were given Kolofort, a combination release-active antibody drug having anxiolytic, anti-inflammatory, and spasmolytic effects. Kolofort affects the ligand-receptor interactions of the brain-specific protein S-100 with serotonin receptors and σ_1 -receptors in the central nervous system and that of histamine with histamine H_4 receptors in the gastrointestinal tract and modifies (regulates) the functional activity of tumor necrosis factor- α (TNF- α). The regulatory action of the drug at the level of the central and autonomic nervous system and the immune system manifests itself as spasmolytic, anti-inflammatory, and sedative effects, which as a whole effectively normalizes gastrointestinal motility. For 3 months, the patients took sublingual Kolofort in a dose of 2 tablets thrice daily for 2 weeks, then 2 tablets twice daily for 2.5 months. Control was made 2 weeks, 1, 2, and 3 months after treatment initiation. The investigators assessed abdominal pain syndrome, defecation disorders, abdominal distension, and flatulence by the visual analogue scale (VAS-IBS questionnaire), visceral sensitivity index (VSI questionnaire), quality of life (QL) in patients with IBS (IBS-QoL questionnaire), and stool form according to the Bristol Stool Chart and measured the levels of TNF- α and interleukin (IL)-1 β and IL-10 before and after treatment.

Results. The efficacy of Kolofort showed itself within 2 weeks of its administration against all the study functional parameters (pain, defecation disorder, and flatulence). After one month of therapy, the efficacy of Kolofort achieved meaningful statistical significance against abdominal pain, complaints of flatulence, visceral sensitivity index, and QL. The statistically significant restoration of a stool form was achieved 2 months after treatment and 3-month Kolofort treatment showed a clear-cut positive clinical effect that appeared as reductions in pain syndrome (214 ± 0.22 ; $p < 0.001$) and visceral hypersensitivity symptoms (from 30.33 ± 2.9 to 67.76 ± 6.5 ; $p < 0.001$), improvements in subjective sensations associated with defecation disorders (from 6.95 ± 0.71 to 2.74 ± 0.28 ; $p < 0.001$), stool form, and QL indicators (from 103.48 ± 9.06 to 44.95 ± 5.4 ; $p < 0.001$), and a decrease in blood TNF- α levels after treatment termination (from 9.16 to 7.02 pg/ml; $p < 0.026$). A Kolofort treatment cycle for IBS produced no clinically relevant side effects.

Conclusion. Kolofort was highly effective in relieving symptoms, in normalizing the psychological status, and in lowering the levels of TNF- α in the treatment of IBS. The efficacy of the drug was achieved because of its combined effect on the main components of the pathogenesis of IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, treatment, Kolofort, symptoms.

ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИВЧ — индекс висцеральной чувствительности
ИЛ-10 — интерлейкин-10
ИЛ-1 β — интерлейкин-1 β

КЖ — качество жизни
СРК — синдром раздраженного кишечника
ЦНС — центральная нервная система
ФНО- α — фактор некроза опухоли- α

Синдром раздраженного кишечника (СРК) в соответствии с Римскими критериями III является функциональным заболеванием, которое проявляется абдоминальным дискомфортом или болью в брюшной полости, ассоциированными с изменениями дефекации или частоты и характера стула [1]. Распространенность СРК колеблется в различных странах мира от 10 до 20% [2]. Патогенез этой патологии является сложным и недостаточно изученным. В последнее время большое значение придается вялотекущему воспалению, которое приводит к нарушению иммунных реакций в кишечной стенке, что может обуславливать нарушения моторики и висцеральной чувствительности [3]. Эту идею подтверждает ряд современных обзоров и мета-анализов, демонстрирующих ассоциацию про- и противовоспалительных цитокинов с СРК [4, 5]. Учитывая мультифакторный патогенез (рис. 1) [1], следует считать рациональным предложение отечественных авторов о применении комбинированной терапии для лечения пациентов с СРК [6]. В этой связи оценка эффективности нового лекарственного препарата Колофорт, который благодаря включению нескольких компонентов действует на различные звенья патогенеза СРК, представляется безусловно перспективной.

Материалы и методы

Обследовали 52 пациента (16 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 26 до 59 лет (средний возраст 40,2 года). Диагноз СРК устанавливали на основании Римских критериев III [1]. Перед постановкой диагноза пациентов наблюдали не менее 4 мес, в течение которых систематически регистрировали клиническую симпто-

матику, исключали сигнальные симптомы, позволяющие предположить наличие органической патологии, 2–3 раза осуществляли лабораторное исследование крови, включавшее развернутый и биохимический анализ крови, определяли антиглиадиновые антитела и антитела к тканевой трансглутаминазе, осуществляли бактериологическое исследование кала, выполняли ультразвуковое исследование кишечника, ирригоскопию, колоноскопию. Из 52 больных у 7 диагностирован СРК с преобладанием запора, у 3 — СРК с преобладанием диареи, у 42 — СРК смешанного типа.

Критериями включения в исследование являлись диагноз СРК, установленный в результате тщательного клинического, лабораторного и инструментально обследования; подписание формы информированного согласия.

Основными критериями исключения из исследования служили дебют симптомов СРК в возрасте старше 50 лет; заболевания внутренних органов в терминальной стадии; любые лапароскопические и лапаротомические хирургические вмешательства в анамнезе; беременность, кормление грудью, невозможность использования адекватной контрацепции во время лечения и в течение 1 мес после последнего приема исследуемого препарата; наличие аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, включая непереносимость лактозы; употребление наркотиков, нейролептиков, алкоголя, психические заболевания пациента; наличие активного туберкулеза, вирусного гепатита В или С или ВИЧ-инфекции в анамнезе; прием лекарственных препаратов, относящихся к одной из следующих групп: средства, воздействующие на желудочно-кишечный тракт — ЖКТ (слабительные препараты, прокинетики, спазмолитики, агонисты опиатных рецепторов, ветрогонные средства), антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, психотропные препараты, пробиотики, прочие препараты, влияющие на функциональное состояние кишечника.

В течение периода наблюдения пациенты совершали 5 визитов к врачу: перед началом терапии, через 2 нед, 1, 2 и 3 мес терапии. Во время каждого из визитов проводилось оценка выраженности симптомов СРК (абдоминальный болевой синдром, нарушение стула, метеоризм) по визуальной аналоговой шкале — ВАШ (опросник VAS-IBS), определение индекса висцеральной

Сведения об авторах:

Ржавичева Ольга Сергеевна — к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением

Васютин Александр Викторович — к.м.н., с.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых

Дунаевская Ольга Вячеславовна — зам. главного врача

Тонких Юлия Леонгардовна — к.м.н., в.н.с. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых

Бронникова Елена Петровна — к.б.н., зав. лаб. планирования научных исследований и медицинской демографии

Контактная информация:

Цуканов Владислав Владимирович — д.м.н., проф., зав. клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых; 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г; e-mail: gastro@imprn.ru



Рис. 1. Схема патогенеза СРК.

Таблица 1. Динамика симптомов при лечении СРК Колофортом

Время	Параметр по ВАШ, баллы		
	абдоминальная боль/дискомфорт в животе	вздутие живота/метеоризм	нарушение стула
Начало исследования	5,9±0,56	6,57±0,64	6,95±0,71
2 нед	4,52±0,49	4,67±0,51	5,19±0,49
1 мес	4,06±0,36	3,9±0,32	4,24±0,38
2 мес	2,95±0,29	3,43±0,27	3,88±0,31
3 мес	2,14±0,22	2,71±0,21	2,74±0,28
p_{1-2}	0,06	0,02	0,04
p_{1-3}	0,006	<0,001	<0,001
p_{1-4}	<0,001	<0,001	<0,001
p_{1-5}	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде $M \pm m.ц$

чувствительности — ИВЧ (опросник VSI), исследование качества жизни (КЖ) пациентов с СРК (опросник IBS-QoL) и оценка формы стула по Бристольской шкале.

Пациенты принимали препарат Колофортом в первые 2 нед по 2 таблетки 3 раза в сутки, с 15-го дня — по 2 таблетки 2 раза в сутки (до полного рассасывания в полости рта) в течение 2,5 месяца.

В начале исследования и после окончания лечения у всех пациентов брали образцы венозной крови для исследования цитокинов: фактора некроза опухоли - α (ФНО - α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-10 (ИЛ-10). Цитокины определяли при помощи иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе СтатФакс-3000, используя тест-системы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Пациентов обследовали после подписания ими добровольных информированных согласий, в соответствии с Хельсинкской

декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИ МПС».

Статистическую обработку полученных данных осуществили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Статистическую значимость различий анализировали с помощью критерия t Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали динамику клинических симптомов, характерных для СРК, во время лечения Колофортом в течение 3 мес. Абдоминальная боль через 2 нед

Таблица 2. Динамика психологических параметров и суммарного балла КЖ при лечении СРК Колофортом

Время	Параметр по ВАШ, баллы		КЖ по IBS-QoL, баллы
	душевное благополучие	влияние симптомов СРК на повседневную жизнь	
Начало исследования	4,9±0,44	6,05±0,56	103,48±9,06
2 нед	5,76±0,61	4,9±0,37	87,43±8,97
1 мес	6,71±0,65	3,62±0,38	69,95±6,17
2 мес	8,05±0,82	3,24±0,34	56,14±5,78
3 мес	9,1±0,87	2,33±0,23	44,95±5,4
p_{1-2}	0,3	0,09	0,2
p_{1-3}	0,02	<0,001	0,002
p_{1-4}	<0,001	<0,001	<0,001
p_{1-5}	<0,001	<0,001	<0,001

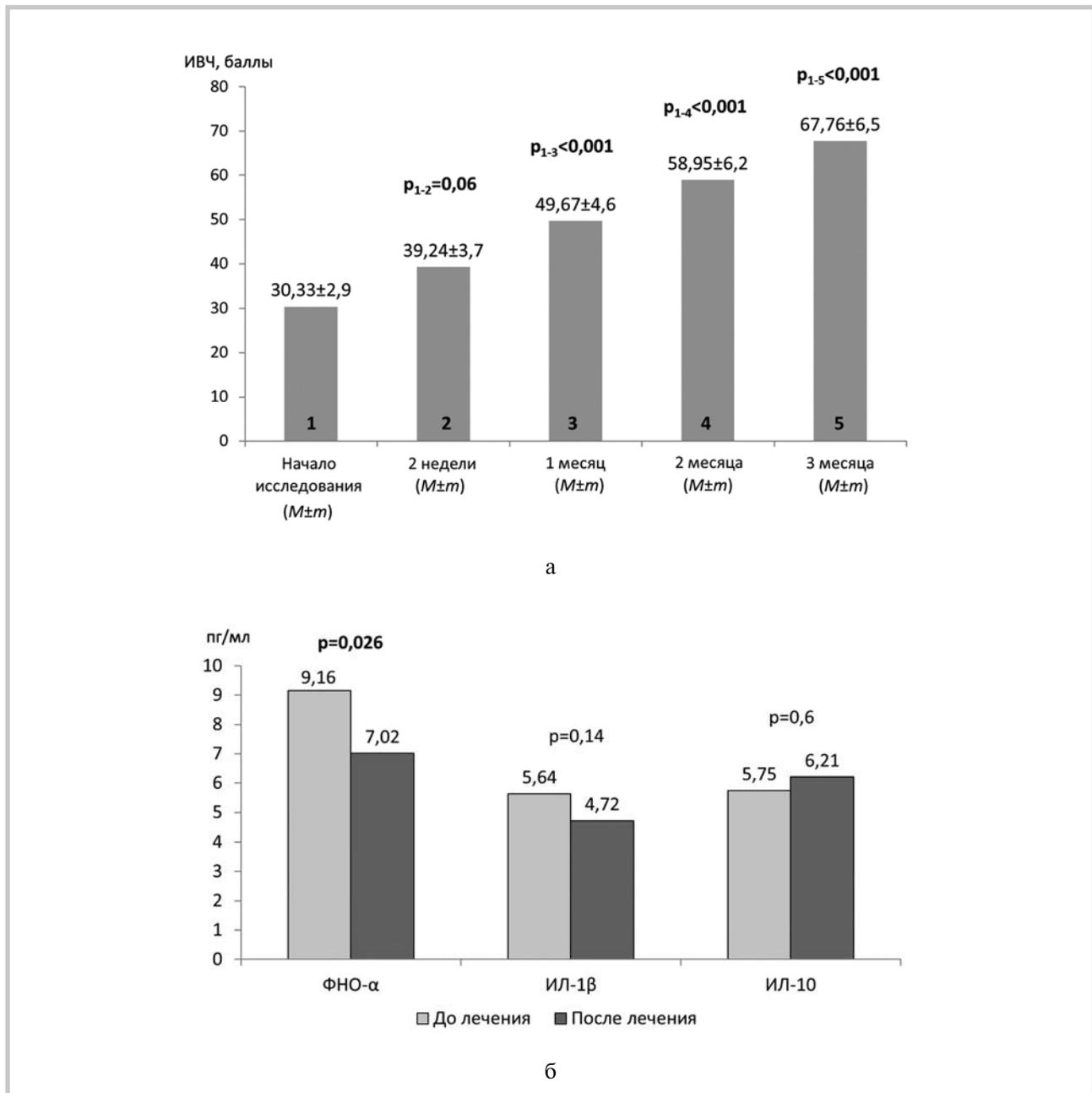


Рис. 2. Динамика ИВЧ (а) и содержания ФНО-α и ИЛ (б) при лечении СРК Колофортом.

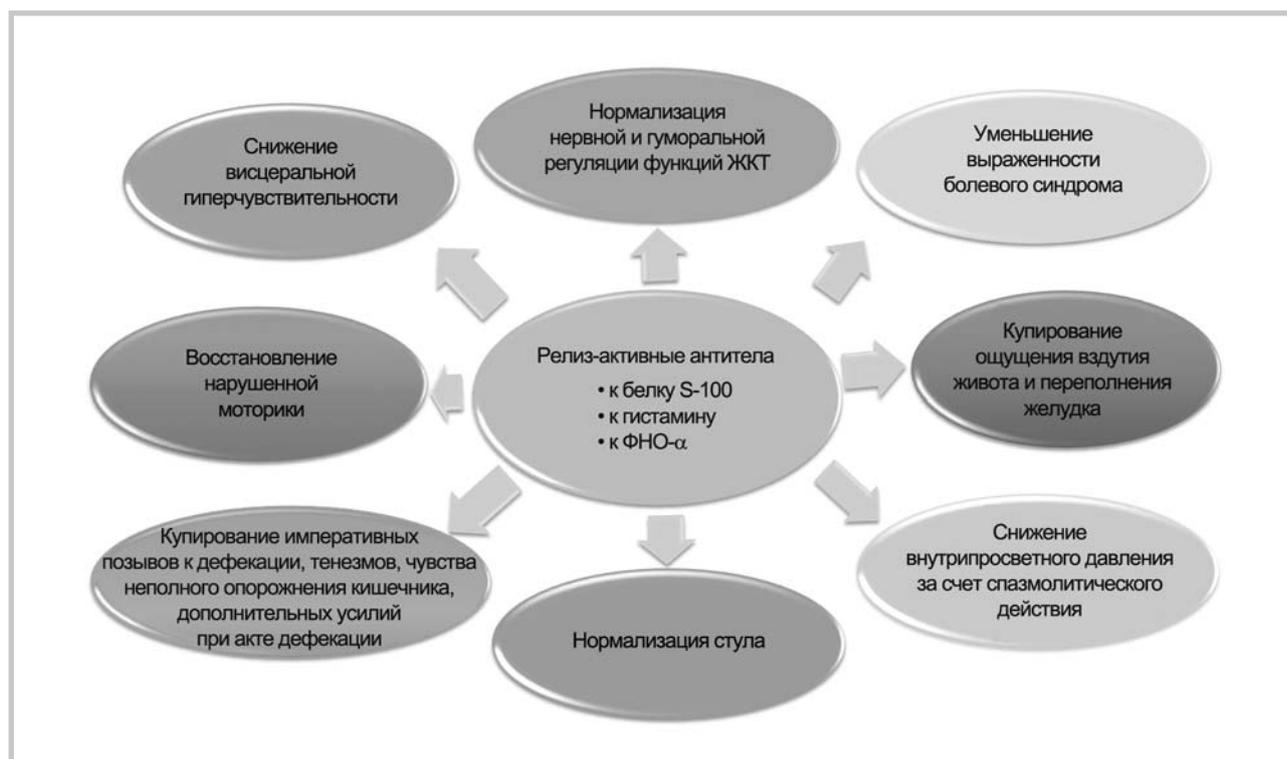


Рис. 3. Состав и механизм действия Колофорта.

после начала приема Колофорта при оценке по ВАШ имела тенденцию к снижению. Через 1 мес и более терапии эта динамика достигала статистической значимости. Аналогичная картина наблюдалась при анализе жалоб на метеоризм, которые существенно уменьшались через 2 нед терапии; в дальнейшем эта закономерность увеличивалась (табл. 1).

Одним из ведущих патогенетических звеньев СРК является изменение висцеральной чувствительности. Выраженная позитивная динамика ИВЧ наблюдалась через 1 мес терапии с дальнейшим значительным улучшением к концу лечения (рис. 2, а).

Субъективная оценка выраженности проблем, беспокоящих пациентов в связи с нарушениями стула, изменялась быстрее, чем форма стула, во время лечения Колофортом. Статистически значимая позитивная динамика формы стула регистрировалась только через 2 мес лечения, тогда как динамика беспокойства, связанного с нарушением стула, оказалась значительной через 2 нед лечения (см. табл. 1).

Большое значение при ведении пациентов с СРК имеет психологический статус пациентов. Мы использовали оценку душевного благополучия и влияние симптомов СРК на повседневную жизнь по ВАШ, а также оценку психического благополучия по опроснику IBS-QoL для определения динамики психологических параметров при лечении Колофортом. Субъективная оценка динамики данных параметров демонстрировала очевидные положительные изменения, которые достигали статистической значимости через 1 мес терапии, и в дальнейшем эта динамика нарастала (табл. 2).

С нашей точки зрения, особенного внимания заслуживают данные, полученные при изучении динамики содержания цитокинов в крови: ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-10 до начала лечения и через 3 мес терапии. Уровень ФНО-α в результате применения Колофорта в течение 3 мес статистически значимо снизился. Подобных закономерностей не отмечалось для содержания ИЛ-1β и ИЛ-10 (см. рис. 2, б). Возможность влияния воспалительных механизмов на висцеральную гиперчувствительность, нейроэндокринные взаимодействия и моторику пищеварительного тракта у пациентов с СРК активно обсуждается в современных работах [7]. Результаты мета-анализа, опубликованного в 2014 г., свидетельствуют о тенденции ($p=0,09$) к повышению содержания ФНО-α у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [4].

Возникает резонный вопрос: каким образом один лекарственный препарат позволил получить многонаправленный положительный эффект при лечении пациентов с СРК? В этой связи необходимо обратить внимание на состав Колофорта, который включает релиз-активные антитела к белку S-100 (устраняют внутреннее напряжение, тревогу, нормализуют ряд висцеральных функций, в том числе толстой кишки), релиз-активные антитела к гистамину (обеспечивают спазмолитическое, противовоспалительное, противоотечное действие), релиз-активные антитела к ФНО-α (оказывают выраженное противовоспалительное действие) [8, 9]. Эффективность Колофорта достигается благодаря сочетанному комплексному воздействию на основные звенья патогенеза СРК. Колофорт влияет на лиганд-рецепторные взаимодействия мозгоспецифического белка S-100 с серотонино-

выми и σ_1 -рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС), гистамина с локализованными в ЖКТ гистаминовыми рецепторами H_4 и регулирует (модифицирует) функциональную активность ФНО- α . Регулирующее влияние препарата на уровне ЦНС, вегетативной нервной и иммунной систем проявляется успокаивающим, спазмолитическим, противовоспалительное действием, что в комплексе эффективно нормализует моторику ЖКТ.

Состав и механизм действия Колофорта схематически отражены на рис. 3. Таким образом, патогенетически обоснованная разнонаправленность полученных эффектов Колофорта объясняется 3 компонентами, входящими в его состав, что принципиально важно при мультифакторной природе СРК.

Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время уделяется большое внимание развитию подходов к лечению больных с СРК. Новые систематические обзоры и руководства по лечению СРК появились в последние годы в США [10], Европе [11] и Азии [12]. Это подчеркивает чрезвычайную актуальность появления новых лекар-

ственных препаратов с инновационным составом и возможностью действия на различные патогенетические звенья СРК.

Заключение

При оценке эффективности препарата Колофорт у 52 пациентов с СРК (42 с СРК смешанного типа, 7 – с преобладанием запора и 3 – с преобладанием диареи) в течение 3 мес получен отчетливый положительный клинический эффект, который проявлялся в уменьшении болевого синдрома, снижении проявлений висцеральной гиперчувствительности, улучшении субъективных ощущений, связанных с нарушениями стула, его формы, улучшении показателей, характеризующих психологический статус больных, и снижении содержания ФНО- α в крови к окончанию курса терапии. Нами не зарегистрировано клинически значимых побочных эффектов при курсовом лечении СРК препаратом Колофорт.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377-1390. doi:10.1053/j.gastro.2006.03.008
2. Porter CK, Gormley R, Tribble DR, Cash BD, Riddle MS. The Incidence and gastrointestinal infectious risk of functional gastrointestinal disorders in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):130-138. doi:10.1038/ajg.2010.371
3. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(37):5151-5163. doi:10.3748/wjg.v18.i37.5151
4. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, McKernan DP, Chang L, Öhman L, Quigley EM, Schmulson M, Sharkey KA, Simrén M. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(7):1036-1048. doi:10.1111/nmo.12358
5. Darkoh C, Comer L, Zewdie G, Harold S, Snyder N, Dupont HL. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2014;9(3):e93144. doi:10.1371/journal.pone.0093144
6. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Фармакотерапия синдрома раздраженного кишечника с позиций доказательной медицины. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):4-10.
7. Saha L. Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6759-6773. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6759
8. Эпштейн О.И. Релиз-активность — от феномена до создания новых лекарственных средств. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012;154(7):62-67.
9. Осадчук М.А. Колофорт — новый препарат в терапии функциональных расстройств кишечника. *Медицинский Альманах*. 2015;1(36):57-59.
10. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and Emerging Treatment Options for Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2015;11(4 Suppl. 2):1-19.
11. Woutersen-Koch H, Smout AJ, Flik C, Hulshof CT, de Wit NJ, van der Horst HE. Multidisciplinary guideline irritable bowel syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;156(0):A4584.
12. Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Chiba T, Furuta K, Yamato S, Arakawa T, Fujiyama Y, Azuma T, Fujimoto K, Mine T, Miura S, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2015;50(1):11-30. doi:10.1007/s00535-014-1017-0

Поступила 25.03.2016