

Účinnosť prípravku **SynBIO**[®] u pacientov s dráždivým tračníkom (IBS)



Lukáš M., Ďuricová D., Pfeiferová M., Zakuciová M., Haupt P.

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Iscare a.s., Lighthouse a 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha, Gastroenterologické centrum, II. Interná klinika FN, Košice, Gastroenterologická ambulancia NsP Žilina, 2009

Úvod

Syndróm dráždivého čreva (IBS - *Irritable bowel syndrom, dráždivý tračník*) je najčastejšie ochorenie, s ktorým sa gastroenterológovia stretávajú a v praxi predstavuje až 50 % ambulantných pacientov. Má charakteristické neshpecifické príznaky, ktorými sú bolesť brucha, plynatosť, hnačka, zápcha a ich striedanie.

Pri stanovení diagnózy IBS má rozhodujúci význam diferenciálna diagnostika a diagnózu dráždivého tračníka je možné stanoviť len *per exclusionem*, teda vylúčením ostatných príčin. Je dôležité splnenie tzv. *rímskych kritérií*¹ a vylúčenie organického ochorenia tráviacej trubice. Ďalšie príznaky sa nemusia priamo týkať gastrointestinálneho traktu, ale ich prítomnosť diagnózu tohto ochorenia podporuje. Môžeme spomenúť únavu, nespavosť, fibromyalgiu, časté potreby na močenie, nepríjemné pachute v ústach, pocit skorej sýtosti, bolesti v chrbte a ďalšie.

Najčastejšie postihuje jedincov v aktívnom produktívnom veku, t.j. medzi 20. až 50. rokom života. Vo vyššom veku je obvykle diagnóza IBS zriedkavá, a keď sa vyskytne, tak až po vylúčení závažnejšieho organického ochorenia. Je nutné taktiež vziať do úvahy, že pacienti vo vyššom veku často užívajú mnoho liekov, ktorých vedľajšie účinky môžu vyvolávať problémy, ktoré spíňajú diagnózu IBS.²

V ekonomicky vyspelých krajinách je diagnóza IBS zaznamenávaná v priebehu života až u 1/4 žien a 1/5 mužov z celkovej populácie. Ročná incidencia sa odhaduje na približne 1%. Z hľadiska zdravotnej starostlivosti sa však predpokladá, že v zdravotníckych zariadeniach je liečených len 10% osôb so symptómami dráždivého tračníka.

V liečbe IBS sa používa predovšetkým symptomatická terapia, ktorá zahŕňa diétny režim (prebiotiká, vláknina), úpravu črevnej mikrofóry (probiotiká), adsorbenciá, anti-diarioiká a muskulotropné spazmolytiká. Často sa podávajú psychofarmaká (antidepressíva), ktoré tlmia aktivitu vegetatívneho nervového systému. V západných krajinách a menej v domácich podmienkach sa využíva

psychoterapia. Posledné poznatky z patofyziológie naznačujú, že kauzálnym postupom pri liečbe syndrómu dráždivého hrubého čreva by mohla byť úprava črevnej mikrofóry a jej protizápalové pôsobenie na sliznicu hrubého čreva.

Priaznivý účinok probiotík pri syndróme IBS potvrdzuje niekoľko nedávno zverejnených metaanalýz.^{3,4}

Beta-glukány sú polysacharidy, ktoré vykazujú významný imunomodulačný efekt na sliznicu tráviacej trubice tým, že aktivujú imunitné bunky črevnej sliznice a Peyerových plakov. Okrem celkového imunomodulačného účinku sa v experimentálnych prácach vyznačujú protizápalovým účinkom na črevnú sliznicu napr. pri kolitide,⁵ ktorý je daný ich imunonormalizačným spôsobom. Z hľadiska syndrómu IBS je tiež veľmi dôležité spomenúť, že vplyvom ich účinkov sa mení cytokínový profil aktivovaných lymfocytov. Dochádza k zvýšenej produkcii IL-10 a zníženiu tvorby zápalových cytokínov TNF-alfa a IL-1 beta.⁶ Z dôvodu významnej úlohy TNF-alfa a IL-10 má využitie beta-glukánu pri IBS racionálne opodstatnenie.

Cieľom klinického sledovania bolo overiť účinok súčasného podávania probiotík a beta-glukánu, doplnených o prebiotickú zložku u pacientov s diagnózou IBS.

Metodika

V tomto prípade išlo o otvorené (*open label*) klinické sledovanie, zamerané na posúdenie efektivity a bezpečnosti výživového doplnku SynBIO cps u pacientov s IBS. Klinické pozorovanie trvalo 14 týždňov (10 týždňov SynBIO, 4 týždne následné sledovanie bez užívania prípravku).

Kritériá pre zaradenie:

- vek 18 až 65 rokov
- všetky formy dráždivého tračníka (IBS)
- funkčná hnačka alebo funkčná habituálna zápcha
- trvanie problémov viac než 3 mesiace
- vylúčená organická patológia GIT vyšetrením nie starším ako 6 mesiacov
- podpísaný informovaný súhlas

Vylučovacie kritériá:

- vek menej ako 18 alebo viac ako 65 rokov
- dokázaná organická patológia v oblasti GIT v časovom horizonte kratšom ako 6 mesiacov
- iné funkčné poruchy ako sú určené v kritériách pre zaradenie (refluxná choroba a podobne)
- stavy po rozsiahlych vnútrobrušných operáciách
- tehotenstvo alebo laktácia
- súčasná terapia probiotikami
- súčasná terapia antibiotikami
- nesúhlas chorého s realizáciou klinického hodnotenia

Celkom bolo do štúdie zaradených 61 pacientov (42 žien, 19 mužov), ktorí splnili kritériá, priemerný vek 48,5 rokov.

Sledovaný prípravok bol výživový doplnok **SynBIO cps** (Pleuran, Bratislava, SR), obsahujúci probiotickú kultúru *Duolac (Streptococcus thermophilus ST3, Lactobacillus casei LC1, Bifidobacterium bifidum BF2, Bifidobacterium lactis BL2, Lactobacillus acidophilus LH5*, v celkovom množstve $2,5 \times 10^9$ CFU), 100 mg beta-1,3-D-glukánu *pleuran*, 25 mg fruktooligosacharidov, 25 mg isomaltooligosacharidov (prebiotiká) a 100 mg askorbanu vápenatého (Vitamin C). Prípravok bol podávaný v dávke 2x1 kapsula počas 10 týždňov.

Monitorovaným parametrom efektivity liečby bola zmena klinického skóre, ktoré vzniklo súčtom jednotlivých ukazovateľov. K hodnoteniu účinnosti na potlačanie klinickej symptomatológie bol použitý validovaný IBS dotazník (Birminghamský IBS dotazník)⁷, v týždni 0, 10 a na konci sledovania v 14. týždni. Zaznamenávané boli všetky nežiadúce účinky a tolerancia liečby pacientmi.

Vstupné hodnotenie bolo urobené ku dňu 0 pred zahájením podávania prípravku, potom v 10. týždni pri ukončení podávania prípravku a následne v 14. týždni pri ukončení sledovania. Posudzovala sa celková zmena vstupnej a konečnej hodnoty na konci liečby a na konci

sledovania, a to symptómového indexu všeobecne a pre jednotlivé sledované parametre (celkom 14) u každého sledovaného pacienta. Štatistická významnosť bola zisťovaná Wilcoxonovým párovým testom.

Výšetrenie bolo vykonané v troch gastroenterologických centrách: Klinické a výskumné centrum pre črevné zápaly v Prahe, Gastroenterologická ambulancia NsP v Žiline, Gastroenterologické centrum II. Internej kliniky FN v Košiciach.

Výsledky

Pozorovanie ukončilo všetkých 61 sledovaných pacientov. V priebehu sledovania neboli zaznamenané žiadne nežiadúce účinky, ktoré by viedli k potrebe prerušenia podávaného prípravku. Podávaný prípravok bol pacientmi veľmi dobre tolerovaný.

V priebehu podávania prípravku SynBIO došlo k významnému zníženiu celkového skóre klinických príznakov podľa Birminghamského dotazníka o 40% (tabuľka č.1). Z jednotlivých parametrov týkajúcich sa najčastejších problémov pacientov s IBS došlo k zníženiu skóre hnačiek o 67%, bolesti brucha o 45% a zápchy o 67%. Priaznivý efekt prípravku SynBIO pretrvával aj 4 týždne po ukončení jeho podávania. Hodnotenie v 14. týždni ukázalo významný priaznivý účinok ako pri celkovom skóre klinických príznakov, tak i v jednotlivých parametroch týkajúcich sa najčastejších problémov pacientov s IBS (hnačka, bolesť, zápcha). Výber z výsledkov uvádza súhrnne graf č. 1.

Diskusia

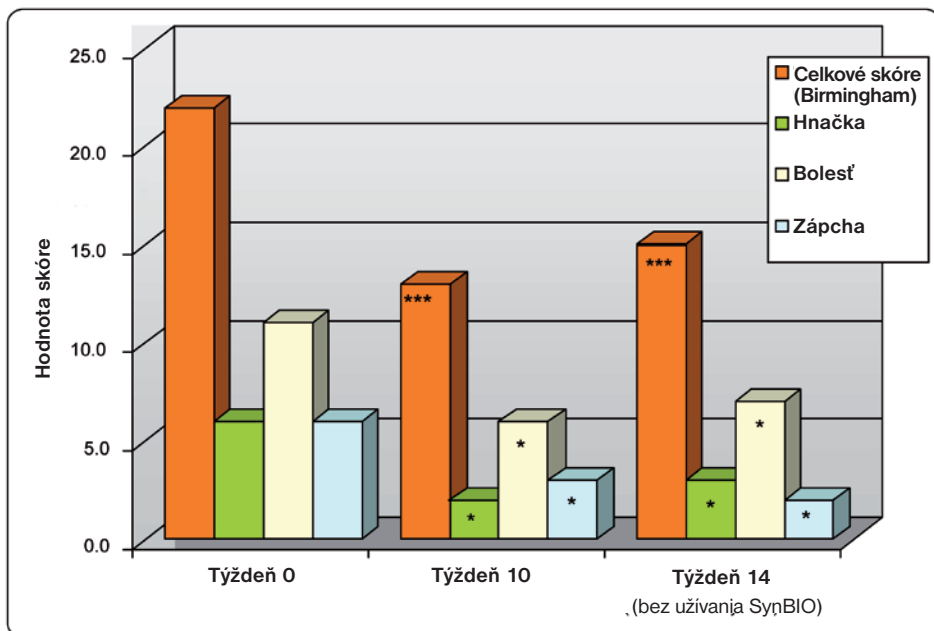
Pravdepodobný neuro-imunitný podklad komplexného ochorenia, ktorým je syndróm dráždivého čreva (IBS), umožňuje v terapii tejto poruchy využiť látky, ktoré majú vplyv na bakteriálne zloženie črevnej flóry a priaznivo pôsobia aj na aktivitu bohatého imunitného systému čreva. V tomto klinickom sledovaní sa ako veľmi priaznivý, na celkovom symptomatickom prejave pacientov, prejavil synergický imunonormalizačný účinok probiotík a beta-glukánu obsiahnutých vo výživovom doplnku SynBIO. Po desaťtýždňovej terapii bolo dosiahnuté významné zníženie celkového klinického skóre, a navyše bol zaznamenaný priaznivý účinok na všetky tri vedúce symptómy tohto ochorenia. Došlo k významnému zníženiu výskytu a intenzity bolesti brucha, došlo k úprave vyprázdňovania stolice a zároveň tiež u pacientov s hnačkovitou formou dráždivého tračníka k zníženiu počtu stolíc. Veľmi významným faktorom je dlhodobá efektívnosť zvoleného postupu. Priaznivé účinky prípravku SynBIO pretrvávali aj po 4 týždňoch od ukončenia podávania, čo naznačuje kauzálnu normalizáciu črevnej hyperaktivity. Výživový doplnok SynBIO tak v klinickej praxi preukázal významný priaznivý účinok na symptomatológiu IBS.

Medzi limity tejto štúdie patrí samotná metódika skúmania efektivity liečby. Je známe, že pri IBS neexistuje žiadna objektívna metóda, ktorá by posúdila efektívnosť podávanej terapie. Všetky základné údaje, ktoré sú po-

užitú v hodnotení tejto liečby, sú subjektívne pocity pacienta. Druhým obmedzením je fakt, že boli využité otvorené štúdie, bez kontroly placebo a nebola použitá zaslepená vetva. Je známe, že práve odpoveď na podávanie placebo je u pacientov s funkčnými poruchami tráviaceho traktu vysoká a podľa niektorých údajov sa pohybuje nad 35%. Preto je nutné chápať prezentované výsledky tohto sledovania za pilotnú sondu, na ktorú by malo nadväzovať podrobnejšie vyšetrenie na podstatne rozsiahlejšom súbore pacientov. I napriek tomu sú však výsledky sledovania veľmi zaujímavé a poskytujú lekárom, ktorí majú v starostlivosti pacientov s IBS, ďalšiu možnosť, ako riešiť neľahkú liečbu chronických funkčných porúch tráviaceho ústrojenstva.

Parameter	Týždeň 0	Týždeň 10	Týždeň 14
Počet pacientov	61	61	61
IBS skóre - priemer	23,33	13,02	13,69
IBS skóre - medián	22,00	13,00	15,00
SD	6,685	8,478	10,446
Minimum	8	0	0
Maximum	39	31	37

Tabuľka č. 1: Celkové skóre Birminghamského IBS dotazníka sledovanej populácie



Graf č. 1: Celkové skóre Birminghamského IBS dotazníka a vybrané symptomatologické parametre u pozorovanej populácie

*p<0,05; *** p<0,001

Literatúra

1. Drossmann DA. *The functional gastrointestinal disorders and the Rome III Process*. Gastroenterology 2006; 130: 1377-1390.
2. Lukáš K. et al. *Funkční poruchy trávicího traktu*. Praha: Grada, 2002
3. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, et al. *The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review*. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1033-49
4. McFarland LV, Dublin S. *Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome*. World J Gastroenterol. 2008; 14:2650-61.
5. Bobek P, Nosalova V, Cerna S. *Effect of pleuran (beta-glucan from Pleurotus ostreatus) in diet or drinking fluid on colitis in rats*. Nahrung. 2001; 45:360-3
6. Huang H, Ostroff GR, Lee CK, et al. *Distinct patterns of dendritic cell cytokine release stimulated by fungal beta-glucans and toll-like receptor agonists*. In-fect Immun. 2009; 77:1774-81
7. Roalfe AK, Roberts LM, Wilson S. *Evaluation of the Birmingham IBS symptom questionnaire*. BMC Gastroenterol. 2008; 8:30.