

# Довгострокова ефективність та безпеність отилонію броміду у веденні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

## Огляд літератури

### Продовження. Початок на стор. 3.

Остання властивість препарату забезпечує його здатність пригнічувати скоротливість, що спричинюється агоністом тахікінінових NK<sub>1</sub>-рецепторів. Таким чином, завдяки мультинаправленій дії отилонію бромід ефективно зменшує стимульовану скоротливість гладеньком'язових клітин кишечника.

Установлено, що препарат перешкоджає інтерналізації NK<sub>2</sub>-рецепторів у товстій кишці людини. У функціональних дослідженнях агоніст NK<sub>1</sub>-рецепторів значно підвищував максимальну скоротливість, а тривалий вплив отилонію броміду модулював передачу сигналів у ланцюгу NK-рецептори – субстанція P – оксид азоту. Gallego та співавт. (2010) продемонстрували, що препарат діє як сильний інгібітор основних патернів моторики сигмоподібної кишки *in vitro*, блокуючи інфлюкс Ca<sup>2+</sup> через кальцієві канали L-типу гладеньком'язових клітин. За даними Martin та співавт. (2004), отилонію бромід інгібує спонтанні і стимульовані скорочення гладеньких м'язів кишечника шляхом пригнічення м'язових потенціалів дії, що викликаються кальцієвим потоком L-типу.

**Зменшення ВГЧ.** ВГЧ відіграє важливу роль у розвитку симптомів СПК. Отилонію бромід зменшує ВГЧ шляхом підвищення сенсорних порогів до розтягування ректосигмоїдного відділу кишечника. Szimmet та співавт. (2001) вивчали ВГЧ у пацієнтів із СПК за допомогою

баростатсинтетичного вісцерального стимулятора, використовуючи швидкі фазові розтягування. Уже через 1 тиждень терапії отилонію бромідом больовий поріг тиску та об'єму значно підвищувався.

### Клінічна фармакологія та ефективність отилонію броміду

Отилонію бромід використовується як спазмолітик для лікування спастичних патологічних станів ШКТ, включаючи СПК. Препарат також ефективний у зменшенні кишкових спазмів під час ендоскопії. Як у здорових добровольців, так і у пацієнтів із СПК отилонію бромід знижував гіпермоторику кишечника, спричинену різними стимулами. У хворих СПК отилонію бромід значно зменшував амплітуду і тривалість порушеної шлунково-товстокишкової відповіді на їжу, запобігав відстроченій гіпермоториці. Сприятливий вплив препарату на абдомінальний біль стає очевидним уже після першого дня його прийому в стандартних терапевтичних дозах і надалі поступово підвищується.

Ефективність отилонію броміду у пацієнтів із СПК була доведена в численних клінічних дослідженнях, у більшості з яких препарат застосовувався в стандартному режимі – по 40 мг 3 р/добу. Першим дослідженням, в якому була продемонстрована ефективність отилонію броміду у пацієнтів з діарейним варіантом СПК, стала робота Battaglia та співавт. (1998). У цьому подвійному

сліпому рандомізованому плацебо контрольованому 15-тижневому дослідженні ефективність терапії оцінювалася за такими параметрами: симптоми (інтенсивність і частота абдомінального болю й розтягнення, частота і консистенція випорожнень, тяжкість діареї/запору, кількість днів без випорожнень, відчуття неповного випорожнення та утруднене випорожнення прямої кишки), об'єктивні ознаки (больовість сигмоподібної кишки, больова реакція), якість життя (за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою), загальна оцінка ефективності на думку дослідників. Після 2-тижневого вступного періоду прийому плацебо 325 пацієнтів були рандомізовані для отримання отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу або плацебо протягом 15 тиж. Кількість епізодів абдомінального болю знижувалася в групі отилонію броміду (на 55,3%), зменшення було значно більш вираженим порівняно з групою плацебо (на 39,9%), так само як і розтягування черевної стінки (на 42,0 vs 30,2% відповідно; p<0,05). Крім того, у пацієнтів, які отримували отилонію бромід, достовірно покращувалася якість життя (p<0,05). Глобальна позитивна оцінка ефективності лікування, на думку дослідників, також була на користь отилонію броміду (p<0,01).

Glende та співавт. (2002) провели подвійне сліпе рандомізоване плацебо контрольоване дослідження за участю 378 пацієнтів із СПК, які протягом 15 тиж отримували

препарат у дозі 40 мг 3 р/добу або плацебо. Частота відповіді на лікування в межах 2-4 міс (первинна кінцева точка) була значно вищою в групі отилонію броміду (36,9%) порівняно з групою плацебо (22,5%; p=0,007). Крім того, сумарна частота відповіді на місяць і тиждень в окремих точках часу була достовірно вищою при лікуванні отилонію бромідом. Відносно трьох значущих кінцевих точок (інтенсивність болю, частота болю і наявність метеоризму / розтягування живота) отилонію бромід продемонстрував значно вищу частоту відповіді порівняно з плацебо. Значний антисекреторний ефект препарату, що виявляється на рівні крипт товстої кишки, забезпечував додаткові переваги в лікуванні пацієнтів із СПК з переважанням діареї.

Baldi та співавт. (1991) спостерігали значне зменшення абдомінального болю і здуття при лікуванні отилонію бромідом порівняно з плацебо. У цьому подвійному сліпому дослідженні 72 пацієнта із СПК, у яких основною скаргою був біль у животі, отримували отилонію бромід у дозі 40 мг 3 р/добу або плацебо. Протягом усього періоду терапії отилонію бромід достовірно зменшував біль і підвищував больовий поріг. Спастичність сигмоподібної кишки при її розширенні значно знижувалася в групі отилонію броміду, але не в групі плацебо.

У дослідженні за участю 117 пацієнтів із СПК, діагностованим за Римськими критеріями II, отилонію бромід так само ефективно зменшував абдомінальний біль, флатуленцію і здуття, як і мебеверин (Chang, 2011).

Порівняно з пінаверію бромідом отилонію бромід ефективніший у зменшенні кількості больових нападів (Defrance, Casini, 1991). Додавання до отилонію броміду діазепаму може підвищувати ефективність лікування завдяки зменшенню

Таблиця. Основні дослідження отилонію броміду в лікуванні пацієнтів із СПК

Автор	Дизайн дослідження	Кінцеві точки	Лікування	Основні результати	Висновки
Clave та співавт. (2011)	356 пацієнтів (46,16±19 років, 71% жінок) із СПК. Подвійне сліпе рандомізоване плацебо контрольоване дослідження IV фази в паралельних групах	Первинна: частота епізодів абдомінального болю на тиждень у кінці періоду терапії	Отилонію бромід 40 мг 3 р/добу vs плацебо 15 тиж. Спостереження було продовжене на додаткові 10 тиж	Отилонію бромід і плацебо зменшували абдомінальний біль і симптоми СПК. Наприкінці періоду терапії отилонію бромід був значно ефективнішим, ніж плацебо, щодо зниження частоти епізодів абдомінального болю, здуття і загальної ефективності лікування за оцінкою пацієнтів. Спостереження: перевага отилонію броміду над плацебо зберігалася відносно частоти припинення лікування внаслідок рецидиву симптомів, загальної ефективності терапії і тривалості безрецидивного періоду	Отилонію бромід є безпечним, добре переноситься і значно перевершує плацебо щодо зменшення частоти абдомінального болю, тяжкості здуття і профілактики рецидивів
F.Y. Chang (2011)	117 пацієнтів із СПК (Римські критерії II). Подвійне сліпе дослідження з активним контролем. В аналіз ефективності увійшли 49 пацієнтів із групи отилонію броміду і 52 хворих із групи мебеверину	Первинна: зміни сумарної оцінки частоти абдомінального болю / дискомфорту. Вторинні: зміни інтенсивності абдомінального болю / дискомфорту, флатуленції, здуття	Отилонію бромід 40 мг 3 р/добу vs мебеверин 100 мг 3 р/добу	У пацієнтів, у яких повністю завершили протокол дослідження, оцінка за шкалою APDFS порівняно з вихідною в групах отилонію броміду і мебеверину знизилася на 0,55±1,20 (p=0,011) і 0,37±1,11 (p=0,042) відповідно	Отилонію бромід так само ефективно зменшує симптоми СПК, як мебеверин
Glende та співавт. (2002)	378 пацієнтів, які отримували лікування протягом 15 тиж. Подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження в паралельних групах	Первинна: частота відповіді на лікування в межах 2-4 міс (у 12 окремих точках часу)	Отилонію бромід 40 мг 3 р/добу vs плацебо	Частота відповіді на лікування була значно вищою в групі отилонію броміду (36,9%) порівняно з групою плацебо (22,5%; p=0,007). У всіх точках часу частота відповіді на терапію отилонію бромідом була вищою, ніж у разі застосування плацебо (p<0,05). Сумарна частота відповіді на місяць і тиждень в окремих часових точках була значно вищою в групі отилонію броміду	Отилонію бромід значно ефективніший, ніж плацебо, і є дуже дієвим препаратом щодо зменшення болю і дискомфорту
Battaglia та співавт. (1998)	325 пацієнтів, які отримували лікування протягом 15 тиж. Подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження в паралельних групах	Симптоми, об'єктивні ознаки, якість життя, загальна оцінка ефективності	Отилонію бромід 40 мг 3 р/добу vs плацебо	Зменшення епізодів болю (p<0,01) і розтягування (p<0,05), покращення загального самопочуття (p<0,05), зниження інтенсивності загальних симптомів (p<0,01)	Дослідження показало, що продемонструвало ефективність отилонію броміду у пацієнтів із СПК
Villagrasa та співавт. (1991)	Рандомізоване відкрите дослідження в паралельних групах (n=114) тривалістю 24 міс	Біль у животі, розтягнення живота, випорожнення кишечника оцінювалися до початку лікування, після його закінчення і через 12 міс	Отилонію бромід 40 мг 3 р/добу vs 20 г клітковини, 10 г висівок	Отилонію бромід: статистично значуще (p<0,01) зменшення болю і розтягування. Клітковина/висівки: недостовірне зменшення симптомів порівняно з плацебо	Щодо лікування пацієнтів із СПК отилонію бромід перевершує за ефективністю дієту з підвищеним вмістом харчових волокон
Baldi та співавт. (1991)	72 пацієнта. Подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження в паралельних групах тривалістю 4 тиж	Клінічна оцінка (варіабельність симптомів) і функціональні дослідження (манометрія сигмоподібної кишки при розтягуванні кишечника)	Отилонію бромід 40 мг 3 р/добу vs плацебо	Зменшення болю і здуття живота (p<0,02), зниження частоти випорожнень	Отилонію бромід зменшує симптоми СПК і знижує стимульовану рухову активність сигмоподібної кишки

рівня тривожності (Mollica, Manno, 1992). Нарешті, метааналіз Lesbros-Pantoflickova та співавт. (2004) показав, що з усіх спазмолітичних препаратів лише отилонію бромід дає можливість досягти стабільного контролю симптомів СПК.

Результати основних досліджень отилонію броміду у пацієнтів із СПК наведені в таблиці.

#### Довгострокові дослідження ефективності отилонію броміду у пацієнтів із СПК

Дослідження OBIS підтвердило довгострокову ефективність отилонію броміду у пацієнтів із СПК. У цьому подвійному сліпому рандомізованому плацебо контрольованому дослідженні IV фази взяли участь 356 хворих із СПК, діагностованим за Римськими критеріями II. Отилонію бромід (40 мг 3 р/добу) або плацебо призначалися на 15 тиж. Пацієнти, що завершили 15-тижневий курс лікування, спостерігалися протягом додаткових 10 тиж без отримання будь-якої медикаментозної терапії. Потім період спостереження був продовжений ще на 10 тиж. У цілому 179 пацієнтів були рандомізовані на 15-тижневе лікування отилонію бромідом і 177 хворих на прийом плацебо. Як показали результати, незважаючи на те що отилонію бромід і плацебо зменшували абдомінальний біль і симптоми СПК, наприкінці лікування ефективність отилонію броміду була значно вищою щодо зниження частоти епізодів абдомінального болю протягом тижня (первинна кінцева точка;  $-0,90 \pm 0,88$  vs  $-0,65 \pm 0,91$ ;  $p=0,03$ ), зменшення здуття ( $-1,2 \pm 1,2$  vs  $-0,9 \pm 1,1$ ;  $p=0,02$ ) і щодо глобальної ефективності за оцінкою пацієнтів ( $1,3 \pm 1,1$  vs  $1,0 \pm 1,1$ ;  $p=0,047$ ). Протягом періоду спостереження терапевтична ефективність отилонію броміду залишалася вищою порівняно з такою плацебо щодо частоти виходу з дослідження внаслідок рецидиву симптомів (10 vs 27%;  $p=0,009$ ), глобальної ефективності терапії та відсутності рецидивів ( $p=0,038$ ).

Таким чином, у дослідженні OBIS було продемонстровано, що отилонію бромід не тільки має переваги над плацебо у зменшенні абдомінального болю і дискомфорту, але й захищає пацієнтів від повторної появи симптомів СПК, оскільки ефект, досягнутий після закінчення лікування отилонію бромідом, зберігався при подальшому спостереженні. Стабільність терапевтичного ефекту отилонію броміду, не властива іншим спазмолітиками, ймовірно, зумовлена його унікальними хімічними властивостями і високою афінністю до гладеньком'язових клітин товстої кишки. Ця перевага препарату є дуже важливою у веденні пацієнтів із СПК, особливо якщо призначається інтермітуюча терапія.

У дослідженні OBIS також було встановлено, що частота рецидивів у пацієнтів із СПК може варіювати в широких межах. Це спостереження може служити аргументом для призначення терапії в інтермітуючому або циклічному режимі. Проте оптимальна стратегія довгострокового лікування захворювання на сьогодні не визначена (табл.).

У дослідженні Villagrassa та співавт. (1991) за участю 114 пацієнтів із СПК отилонію бромід, який призначався в дозі 40 мг 3 р/добу ( $n=61$ ), був достовірно ефективнішим, ніж дієта, яка передбачала додатковий щоденний прийом 20 г клітковини і 10 г висівок ( $n=53$ ). Після 24 тиж терапії отилонію

бромід зменшував біль і розтягнення значно більше, ніж застосування лише дієти ( $p<0,01$ ).

#### Побічні ефекти та безпеність

Отилонію бромід погано всмоктується в кишечнику і завдяки цьому діє переважно місцево, що пояснює практично повну відсутність тяжких побічних ефектів.

**Гостра токсичність.** При пероральному призначенні препарату в дозах до 1500 і 1000 мг/кг шурам і собакам відповідно летальні наслідки не спостерігаються.

**Хронічна токсичність на експериментальних моделях у тварин.** У лабораторних тварин отилонію бромід виявляв мінімальну токсичність, передозування не викликало побічних ефектів. Крім того, були відсутні ембріотоксичність, терато- і мутагенний ефекти. Пероральний прийом у дозі 80 мг/кг протягом 180 днів не викликав змін біохімічних показників крові та гістологічного профілю.

**Хронічна токсичність у людини.** У людини отилонію бромід має плацебоподібну переносимість і не викликає системних антихолінергічних ефектів. Спазмолітична дія препарату на гастроінтестинальний тракт проявляється в дозах, які не впливають на секрецію шлунка і не викликають атропіноподібних ефектів. По суті, на сьогодні можна говорити про те, що отилонію бромід практично не має побічних ефектів. Так, у двох клінічних дослідженнях несприятливі прояви не спостерігалися взагалі, в одному дослідженні єдиним побічним ефектом, потенційно пов'язаним із лікуванням, була нудота легкого ступеня. Порівняно з іншими спазмолітиками застосування отилонію броміду асоціюється з низькою частотою появи загальної слабкості і запаморочення. За частотою дострокового припинення терапії отилонію бромід не відрізняється від плацебо. Дані, отримані при моніторингу безпеності та в постмаркетингових дослідженнях, свідчать про те, що отилонію бромід добре переноситься і побічні ефекти препарату не відрізняються від таких плацебо. Після 10 років широкого клінічного застосування було зафіксовано всього два випадки побічних реакцій (уртикарії). Про лікарські взаємодії з отилонію бромідом до сьогодні не повідомлялося. Отилонію бромід може безпечно призначатися пацієнтам з печінковою, нирковою та серцевою патологією.

#### Висновки

Отилонію бромід має унікальну сприятливу дію на гладенькі м'язи кишечника і вісцеральну перцепцію. Препарат проявляє місцеву активність, оскільки він погано всмоктується і селективно діє в нижніх відділах гастроінтестинального тракту. У пацієнтів із СПК отилонію бромід значно зменшує абдомінальний біль і дискомфорт, за ефективністю та переносимістю перевершуючи плацебо та інші спазмолітики. Тривале лікування отилонію бромідом є ефективним і безпечним для більшості пацієнтів із СПК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Triantafillidis J.K., Malgarinos G. Long-term efficacy and safety of otilonium bromide in the management of irritable bowel syndrome: a literature review. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014 Apr 7; 7: 75-82.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**



#### Інформаційне повідомлення



Міністерство охорони здоров'я України  
Національна академія медичних наук України  
Українська гастроентерологічна асоціація

**Велика подія в житті медичної спільноти!**

**Шановні колеги!**

## 18-19 вересня 2014 року в м. Києві відбудеться V з'їзд ВГО «Українська гастроентерологічна асоціація».

У роботі з'їзду візьмуть участь провідні фахівці України, Росії, представники гастроентерологічних асоціацій країн Європи.

Під час роботи з'їзду будуть розглянуті питання класифікації захворювань органів травлення, настанов та протоколів надання медичної допомоги, нові методи діагностики та лікування гастроентерологічних хворих, питання профілактичної та клінічної дієтології. Буде проведено конкурс робіт молодих учених.

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, терапевти, сімейні лікарі, хірурги, дієтологи, інфекціоністи, ендоскопісти, педіатри та лікарі інших спеціальностей.

**Місце проведення – Будинок кіно за адресою:  
м. Київ, вул. Саксаганського, 6.**

**Телефон для довідок: (044) 432-04-73,  
електронна адреса: gastro\_endo@ukr.net**

Науковий з'їзд проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і НАМН України.

Організаційний комітет



**Шановні колеги!**

Українське товариство терапевтів та кафедра внутрішньої медицини № 1  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
запрошують вас взяти участь у науково-практичній конференції

## «Дні гастроентерології в Києві»,

яка відбудеться 20–21 листопада 2014 року.

У програмі конференції «Персоналізована геномна медицина в гастроентерології — погляд у майбутнє» будуть

висвітлені найновіші погляди на сучасні можливості генетичної та молекулярної діагностики, лікування та профілактики патології шлунково-кишкового тракту та внутрішніх органів, розглянуті підходи до персоналізованої медицини.

На секційних засіданнях конференції обговорюватимуться актуальні питання діагностики, лікування та профілактики захворювань стравоходу, шлунка, кишковика, гепатобіліарної системи та підшлункової залози.

Конференція внесена до Реєстру заходів та науково-практичних конференцій МОЗ України.

Усі учасники отримають сертифікати.

Матеріали конференції будуть надруковані в журналі «Лікарська справа». Журнал цитується у Scopus, Medlayn, Publayn, Index Medicus, входить до переліку наукометричних видань.

З питань участі в конференції звертатися до Оргкомітету:

e-mail: ukr\_tov\_ther@mail.ru

тел. + 38066 784-23-60

