

A. Annahazi, R. Roka, A. Rosztozy, T. Wittmann, Венгрия

Роль спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое гастроинтестинальное расстройство с высокой распространенностью (около 11,2% популяции). СРК оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем, снижает продуктивность труда и ассоциируется с большими экономическими потерями. Кроме того, СРК отрицательно влияет на взаимодействие между врачом и пациентом, поскольку неэффективный контроль симптомов уменьшает кредит доверия к врачу и вынуждает больного искать альтернативные способы лечения. СРК отличается длительным течением и высокой частотой рецидивов: через 1 год и 7 лет с момента установления диагноза тот же профиль симптомов сохраняется более чем у половины пациентов, еще у 25% больных наблюдаются персистирующие слабовыраженные симптомы. С учетом этого эффективный долгосрочный контроль симптомов СРК имеет большую экономическую значимость во всех странах мира; тем не менее в клинических испытаниях лекарственных препаратов наблюдалась очень высокая частота рецидивов заболевания. Несмотря на интенсивные научные исследования, направленные на поиск новых подходов к лечению, имеющиеся терапевтические возможности преимущественно фокусируются на подавлении симптомов, и долгосрочная эффективность по сравнению с плацебо доказана лишь для нескольких препаратов.

На протяжении последних десятилетий в лечении СРК используются спазмолитики – неоднородная группа препаратов, таких как прямые релаксанты гладких мышц (параверин, мебеверин, масло мяты перечной), антихолинергические средства (бутилскополамин, гиосцин, циметропия бромид, пирензепин) и блокаторы кальциевых каналов (алверина цитрат, тилония бромид, пинаверия бромид). Эти препараты применяются с целью уменьшения неприятных симптомов, связанных с дефекацией, путем увеличения времени транзита, улучшения консистенции стула и снижения его частоты. Фармакологические эффекты спазмолитиков не всегда понятны, и многие препараты

обладают несколькими механизмами действия. Тем не менее метаанализы исследований, в которых сравнивались спазмолитики с плацебо или другими методами лечения, единогласно подтверждают положительные эффекты этих препаратов, а также их исключительно благоприятный профиль безопасности. Недавние сообщения о побочных реакциях, таких как запор, ишемический колит и даже летальный исход, послужили причиной отзыва с рынка антагониста 5-HT₃-рецепторов алосетрона; антагонист 5-HT₃/агонист 5-HT₄-рецепторов цизаприд был отозван во многих странах из-за сообщений о фатальных желудочковых аритмиях. Следовательно, применение спазмолитиков

в настоящее время рассматривается как перспективный и рациональный подход в лечении СРК.

Диагностические критерии СРК основаны на Римском консенсусе III и включают повторяющуюся боль или дискомфорт в животе в течение не менее 3 дней в месяц на протяжении предыдущих 3 мес, связанные с двумя или более из следующих симптомов: облегчение после дефекации; начало, связанное с изменением частоты стула; начало, связанное с изменением консистенции стула. Данные критерии должны соблюдаться в течение предшествующих 3 мес, при этом с момента первой манифестации симптомов до установления диагноза должно проходить не менее 6 мес. В зависимости от доминирующего симптома со стороны кишечника СРК можно классифицировать на СРК с запором (СРК-З; 20-30% пациентов), СРК с диареей (СРК-Д; 20-30% пациентов) и СРК с запором и диареей – смешанный вариант (СРК-С; до 45% пациентов).

В настоящем обзоре рассматриваются имеющиеся на сегодня данные относительно эффективности и безопасности современных спазмолитиков в лечении СРК с акцентом на плацебо-контролируемые исследования, в которых применялись строгие критерии отбора пациентов (табл.).

Потенциалзависимые кальциевые каналы

Потенциалзависимые кальциевые каналы – ионные каналы, которые отвечают за вход кальция в клетку в ответ на деполаризацию мембраны и регулируют ряд внутриклеточных процессов, таких как сократимость, секреция, нейротрансмиссия и экспрессия генов в различных клетках. Традиционно кальциевые каналы классифицируют в зависимости от осуществляемого по ним тока и фармакологических свойств. Кальциевые каналы L-типа (от англ. long-lasting – «длительно сохраняющиеся») обеспечивают удлиненный ток при сильных деполаризациях и, как правило, ингибируются дигидропиридиновыми производными. Кальциевый ток по каналам L-типа имеет ключевое значение для мышечных и эндокринных клеток, в которых они отвечают за сократимость и секрецию. В нейронах и пейсмекерных клетках эти токи могут активироваться при более низких значениях мембранного потенциала. Каналы N-типа (от англ. neuronal – «нейронные») также являются длительнодействующими, однако они полностью инактивируются только при сильных отрицательных потенциалах и активируются при сильных деполаризациях; каналы этого типа не ингибируются дигидропиридинами. В клетках Пуркинье было идентифицировано еще три типа кальциевых каналов. Ток по каналам P-типа блокируется низкими концентрациями ω-агтоксина, а каналы Q-типа реагируют только на его высокие концентрации. По каналам R-типа (от англ. resistant – «резистентный») проходят резидуальные токи, резистентные ко всем известным антагонистам кальция на момент их открытия. Наконец, кальциевые каналы T-типа (от англ. transient – «транзиторный») характеризуются низкой и транзиторной проводимостью и активируются при слабой деполаризации. Токи по этим каналам отвечают за модулирование потенциала действия и поддержание пейсмекерной активности.

Флороглюцинол

Экспериментальные исследования. Флороглюцинол и его метилированная форма триметилфлороглюцинол – фенольные производные с неспецифическими спазмолитическими свойствами. Механизм действия препарата, наиболее вероятно, обусловлен прямым ингибированием потенциалзависимых кальциевых каналов в гладких мышцах, а также модулированием высвобождения простагландинов и оксида азота. Несмотря на то что флороглюцинол уже давно применяется в клинической практике в качестве спазмолитического и обезболивающего средства при урогенитальных и гастроинтестинальных расстройствах, в ранних экспериментальных исследованиях на анестезированных крысах препарат не влиял на сократимость двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишки, а в исследованиях на анестезированных собаках комбинация флороглюцинола и триметилфлороглюцинола не предотвращала ацетилхолининдуцированную сократимость толстой кишки.

Клинические исследования. Как и в исследованиях на животных, у человека комбинация флороглюцинола и триметилфлороглюцинола не оказывала видимого эффекта на гиперподвижность восходящего отдела ободочной и сигмовидной кишки, вызванную неостигмином. Тем не менее в исследовании с участием 20 пациентов с СРК флороглюцинол, вводимый внутривенно, эффективно уменьшал постпрандиальную моторику ректосигмоидного отдела после тестового приема пищи по сравнению с плацебо. В другом

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ СПАЗМОЛИТИК В КОМБИНАЦИИ С АНТИФЛАТУЛЕНТОМ

ЭНТЕРОСПАЗМИЛ

Капсулы

БЫСТРО УСТРАНЯЕТ АБДОМИНАЛЬНУЮ БОЛЬ СПАСТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

- действует на три механизма возникновения абдоминальной боли (спазм, вздутие, висцеральную чувствительность)
- не вызывает гипотонию кишечника

**2 АКТИВНЫЕ СУБСТАНЦИИ
ПРОТИВ БОЛИ:**
флороглюцинола дигидрат 80 мг
+ симетикон 125 мг



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЭНТЕРОСПАЗМИЛ

СОСТАВ. 1 капсула содержит: флороглюцинола дигидрат 80 мг, симетикона 125 мг; вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, желатин, серы диоксид, титана диоксид.

ПОКАЗАНИЯ: 1. Спазмы гладкой мускулатуры, сопровождающиеся болевым синдромом и метеоризм: вздутие живота при функциональных желудочно-кишечных заболеваниях; диспепсия, аэрофагия, синдром Ремхельда, послеоперационный период; гастрит, кардио-и/или пилороспазм; энтерит, колит, функциональная диарея, спастический колит с запором, синдром раздраженной толстой кишки; холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит.
2. Заболевания мочевыводящих путей и гинекологические заболевания, сопровождающиеся спазмами гладкой мускулатуры и флатуленцией.

3. Как вспомогательное средство перед рентгенологическим, ультразвуковым и инструментальным обследованием органов брюшной полости и малого таза.
ПРИМЕНЕНИЕ: Дети от 6 до 12 лет – 1 капсула 3 раза в день. Взрослые и дети от 12 лет – 2 капсулы 3 раза в день. Продолжительность лечения определяется индивидуально и зависит от наличия и длительности симптомов заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к флороглюцинолу дигидрату, симетикону, кишечная непроходимость, обструктивные состояния желудочно-кишечного тракта.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Препарат не следует назначать в I триместре беременности. Препарат применяют детям старше 6 лет.

Информация подана сокращенно. Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Регистрационное свидетельство № UA/11345/01/01. Утверждено Приказ МЗ Украины от 21.03.11 № 152.

ООО «УНИВЕРСАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», г. Киев, 03680, ул. Казацкая, 120/4, буква «Е».

PRO PHARMA

исследовании у больных с СРК флороглюцинол ингибировал фазные сокращения, вызываемые интратекальным введением глицерина, однако не влиял на тонус толстой кишки. В открытом исследовании, включившем 100 пациентов с СРК, диагностированным в соответствии с Римскими критериями II, флороглюцинол назначался перорально в дозе 50 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 мес. У 68 больных, завершивших наблюдение, отмечено значительное уменьшение абдоминальной боли, вздутия, частоты стула в сутки, urgentных позывов, прохода слизи по прямой кишке и ощущения неполного опорожнения. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффекты флороглюцинола/триметилфлороглюцинола (62,2 мг + 80 мг 3 раза в сутки) и плацебо, назначаемых на 7 дней, у 307 пациентов с диагнозом СРК, установленным по Римским критериям II. Относительное уменьшение интенсивности боли и частота ответа были значительно выше в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо. Терапевтический эффект флороглюцинола/триметилфлороглюцинола сохранялся вплоть до 7-го дня у большего количества пациентов по сравнению с больными, получавшими плацебо. По частоте и тяжести побочных эффектов группы не различались. Наконец, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 72 пациентов с СРК-Д, диагностированным по Римским критериям III, после 1-недельного вводного периода рандомизировали для получения плацебо или флороглюцинола (80 мг) 3 раза в сутки в течение 14 дней. Количество пациентов, отметивших умеренное или более выраженное улучшение по шкале субъективной глобальной оценки, было значительно большим в группе флороглюцинола по сравнению с группой плацебо как на протяжении 2-недельной терапии, так и при последующем 1-недельном наблюдении. Флороглюцинол значительно снижал частоту стула. Кроме того, в группе флороглюцинола отмечено статистически значимое улучшение отдельных симптомов и консистенции стула. В отношении безопасности флороглюцинола во французском эпидемиологическом исследовании не получено каких-либо указаний на то, что препарат обладает тератогенными свойствами у человека.

Альверина цитрат

Экспериментальные исследования. Альверина цитрат — спазмолитик, ингибирующий захват кальция и модулирующий активность гладкомышечных клеток. В экспериментальном исследовании на анестезированных кошках было установлено, что альверин действует на чувствительные окончания блуждающего нерва в гастроинтестинальном тракте, снижая ответ рецепторов на механические и химические стимулы. Поскольку химически индуцированные ответы и сокращения гладких мышц являются кальцийзависимыми,

сниженная чувствительность к химическим стимулам и мио-релаксация могут объясняться уменьшением входа кальция в клетку. Кроме того, препарат также может обладать кальцийнезависимым механизмом действия, в частности селективным антагонизмом в отношении 5-HT_{1A}-рецепторов. В более высоких дозах альверин может подавлять как частоту, так и амплитуду мышечных сокращений; тем не менее маловероятно, что препарат будет применяться в таких дозах в клинической практике.

Клинические исследования альверина цитрата немногочисленны. В исследовании, проведенном в трех клинических центрах Великобритании, после 2-недельного скринингового периода пациентов с СРК, диагностированным по модифицированным Римским критериям, рандомизировали для получения альверина цитрата 120 мг 3 раза в сутки или плацебо на протяжении 12 нед. Абдоминальная боль и дискомфорт, вздутие и общее самочувствие несколько улучшались в группе альверина по сравнению с группой плацебо, однако разница не достигла статистической значимости. Этот результат частично может объясняться выраженным эффектом плацебо, иногда достигающим 70%. В отношении безопасности у пациентов, получавших плацебо, частота побочных эффектов была выше, чем у больных группы альверина цитрата (48,1 vs 39,6% соответственно), при этом тяжелые побочные реакции не регистрировались. Комбинация альверина цитрата с симетиконом изучалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном в 17 клинических центрах Венгрии и Польши. В целом 412 пациентов с диагнозом СРК, установленным по Римским критериям III, получали комбинацию альверина цитрата 60 мг и симетикона 300 мг либо плацебо 3 раза в сутки на протяжении 4 нед. Активная терапия ассоциировалась с более выраженным уменьшением абдоминальной боли и дискомфорта, оцененных по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), и на нее ответили значительно больше пациентов по сравнению с группой плацебо, независимо от характера стула. Кроме того, отмечалась явная, хотя и статистически незначимая, тенденция к лучшей оценке влияния СРК на качество жизни на фоне комбинированной терапии. Лекарственно-обусловленные побочные реакции в исследовании не регистрировались, по количеству побочных эффектов группы не различались.

Мебеверин

Экспериментальные исследования. Мебеверин — бета-фенилэтиламинное производное резерпина. У человека препарат оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки, не вызывая атропиноподобных побочных эффектов. Мебеверин непосредственно блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и ингибирует внутриклеточную аккумуляцию кальция. Фармакологические

эффекты препарата в исследованиях на животных практически не изучались; тем не менее установлено, что у морских свинок мебеверин ингибирует перистальтический рефлекс подвздошной кишки в 3 раза сильнее, чем папаверин.

Клинические исследования. Интерес к мебеверину как препарату для лечения СРК возник в 1960-х годах. В исследованиях без плацебо-контроля мебеверин, применяемый в обычной лекарственной форме и в форме с замедленным высвобождением, значительно улучшал контроль симптомов. В сравнительных исследованиях у пациентов с СРК мебеверин демонстрировал эффективность, сопоставимую с таковой пинаверия бромид и рамосетрона. В то же время результаты плацебо-контролируемых исследований с мебеверин не столь однозначны. В недавнем систематическом обзоре, включившем 8 рандомизированных исследований, было установлено, что по клиническому улучшению и уменьшению абдоминальной боли терапия мебеверин статистически не отличается от плацебо.

Отилония бромид

Экспериментальные исследования. Как четвертичное аммониевое соединение отилония бромид слабо абсорбируется в кишечнике и практически полностью выводится в неизменном виде с калом. В экспериментальных исследованиях отилоний после перорального приема накапливался в кишечной стенке и проявлял минимальную системную абсорбцию. Механизм действия препарата комплексный и преимущественно состоит из блокирования кальциевых каналов L-типа; также отилоний связывается с мускариновыми рецепторами M₁, M₂, M₄ и M₅. Антагонизм в отношении M₃-ассоциированных кальциевых сигналов в клетках крипт толстой кишки человека объясняет антисекреторное действие отилония при СРК-Д. Кроме того, отилоний проявляет антагонизм относительно NK₂-рецепторов, благодаря чему не только оказывает спазмолитическое действие, но и снижает периферическую сенсорную афферентную трансмиссию в центральную нервную систему.

Клинические исследования. Эффективность отилония бромида в достижении контроля абдоминальной боли и других симптомов СРК подтверждена в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании OBIS. Терапевтический эффект отилония бромида, назначаемого в дозе 40 мг 3 раза в сутки длительностью 15 нед, в отношении частоты абдоминальной боли, вздутия живота и частоты дефекаций достоверно превышал эффект плацебо. В то же время отилоний не оказывал существенно влияния на интенсивность боли, консистенцию стула и наличие слизи в кале. На протяжении 10 недель наблюдения по окончании лечения вероятность рецидива симптомов

Продолжение на стр. 42.

Таблица. Характеристики и основные результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований спазмолитиков у пациентов с СРК

Источник	Популяция пациентов с СРК	Критерии отбора	Терапия	Доза	Длительность	Результаты
Mitchell et al., 2002	Все подтипы	Модифицированные Римские критерии III	Альверина цитрат vs плацебо	120 мг 3 раза в сутки	12 нед	Отсутствие значимой разницы по сравнению с плацебо
Wittmann et al., 2010	Все подтипы	Римские критерии III	Альверина цитрат + симетикон vs плацебо	60 мг 3 раза в сутки + 300 мг 3 раза в сутки	4 нед	Значительное уменьшение боли и дискомфорта в животе по сравнению с плацебо Большее количество пациентов, ответивших на лечение, независимо от характера стула, по сравнению с плацебо
Connel et al., 1965	Все подтипы		Мебеверин vs плацебо	100 мг 4 раза в сутки	12 нед	Преимущество в контроле симптомов СРК по сравнению с плацебо
Kruis et al., 1986	Все подтипы		Мебеверин vs плацебо vs пшеничные отруби	400 мг/сут	16 нед	Отсутствие значимой разницы по сравнению с плацебо
Enck et al., 2005	Все подтипы		Мебеверин vs плацебо vs пищевые волокна		16 нед	Частота ответа на терапию ниже, чем в группе плацебо
Everitt et al., 2013	Все подтипы	Римские критерии III	Мебеверин vs метилцеллюлоза vs плацебо ± когнитивно-поведенческая терапия с помощью веб-сайта	135 мг 3 раза в сутки 3 табл. 2 раза в сутки	6 нед	Отсутствие значимой разницы между препаратами Значительное субъективное улучшение через 12 нед в группе веб-сайта
Baldi et al., 1991	Абдоминальная боль – доминирующий симптом		Отилония бромид vs плацебо	40 мг 3 раза в сутки		Отсутствие значимой разницы в отношении абдоминальной боли, вздутия и общего самочувствия по сравнению с плацебо, но значительное уменьшение моторики сигмовидной кишки
Battaglia et al., 1998	Все подтипы	Drossman	Отилония бромид vs плацебо	40 мг 3 раза в сутки	15 нед	Значительное преимущество по сравнению с плацебо по снижению частоты боли в животе, общему улучшению оценки абдоминальной боли и дискомфорта, частоте ответа на лечение, уменьшению болезненности сигмовидной кишки, улучшению общего самочувствия, уменьшению тяжести диареи/запора, количеству опорожнений и наличию слизи в кале Более высокая эффективность в лечении диареи, но не запора
Clave et al., 2011	Все подтипы	Римские критерии II	Отилония бромид vs плацебо	40 мг 3 раза в сутки	15 нед	Уменьшение частоты боли в животе, вздутия и частоты стула, лучшая глобальная оценка пациентами по сравнению с плацебо; снижение частоты рецидивов симптомов после лечения
Awad et al., 1997	Все подтипы		Пинаверия бромид vs плацебо	50 мг 3 раза в сутки		Значительное снижение амплитуды и частоты постпрандиальных ректальных спазмов, а также спонтанного ректоанального ингибиторного рефлекса по сравнению с плацебо
Chassany et al., 2007	Все подтипы	Римские критерии II	Флороглюцинол + триметилфлороглюцин vs плацебо	62,2 мг + 80 мг 3 раза в сутки	1 нед	Значительно большее относительное уменьшение интенсивности боли и лучшая частота ответа по сравнению с плацебо; сохранение эффекта у большего количества пациентов по сравнению с плацебо
Cha et al., 2011	СРК-Д	Римские критерии III	Флороглюцинол vs плацебо	80 мг 3 раза в сутки	2 нед	Значительно лучшая глобальная субъективная оценка и уменьшение частоты стула по сравнению с плацебо

была значительно выше в группе плацебо, что может объясняться пролонгированным нахождением отилония в стенке кишки благодаря его липофильным свойствам. Наиболее частые побочные эффекты отилония бромид — сухость во рту, тошнота и головокружение — наиболее вероятно, обусловлены способностью препарата связываться с периферическими и центральными мускариновыми рецепторами.

Пинаверия бромид

Экспериментальные исследования. Как и отилония бромид, пинаверия бромид является четвертичным аммониевым соединением. Благодаря низкой абсорбции в кишечнике и гепатобилиарной экскреции фармакологические эффекты препарата реализуются преимущественно в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что действие пинаверия во многом подобно таковому блокаторов кальциевых каналов L-типа (нитрендипина, дилтиазема): он уменьшает фазу плато медленных волн, таким образом ингибируя входа кальция в клетку и предотвращая последующие сокращения. У собак и крыс пинаверий подавлял контрактильный ответ препарата толстой кишки на ацетилхолин — нейротрансмиттер холинергических нервов. Аналогичным образом пинаверий ингибировал индуцированные различными агонистами сокращения гладкомышечных клеток, изолированных из нормального и воспаленного толстого кишечника человека. На воспаленные лейомициты толстой кишки пинаверия бромид оказывал более выраженное действие по сравнению с никардипином и дилтиаземом — блокаторами кальциевых каналов L-типа, не селективными в отношении желудочно-кишечного тракта. Этот эффект пинаверия опосредуется главным образом ингибированием входа кальция через каналы L-типа, о чем свидетельствует подавление сокращений, индуцируемых ацетилхолином и KCl, в препаратах толстого кишечника крыс.

Клинические исследования. Пинаверия бромид давно применяется в ведении функциональных расстройств кишечника; первые двойные слепые исследования препарата датированы 1977 г. Несмотря на то что эффекты пинаверия хорошо охарактеризованы у животных, изучение механизмов его действия у человека началось лишь недавно. В пилотном исследовании с участием 12 пациентов с СРК основные симптомы заболевания, такие как вздутие и расстройства стула, нормализовались с 4-го дня, а патологические паттерны толстокишечной моторики (повышенная частота и амплитуда сокращений, аритмии в активности кишечника) — с 10-го дня терапии. Влияние пинаверия бромид на моторику кишечника было продемонстрировано в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с СРК, получавших препарат в дозе 50 мг 3 раза в сутки: препарат значительно уменьшал частоту и амплитуду постпрандиальных спазмов толстой кишки, а также частоту спонтанного ректоанального ингибиторного рефлекса. Кроме того, у больных СРК пинаверия бромид может изменять толстокишечный транзит и ответ толстой кишки на пищу, что было подтверждено с помощью рентгенографии живота после перорального приема радиоконтрастных маркеров. Клиническая эффективность пинаверия также оценивалась в клиническом исследовании IV фазы с участием 1677 пациентов с СРК, диагностированным по Римским критериям III, в котором этот препарат при комбинированном назначении с симетиконом благоприятно влиял на частоту и консистенцию стула, уменьшал интенсивность боли и вздутия при СРК-3, СРК-Д и СРК-С.

По сравнению с отилония бромидом пинаверий обеспечивает одинаковую эффективность в уменьшении боли и в регуляции частоты опорожнений, однако отилоний обладает преимуществами в отношении снижения частоты возникновения боли. Побочные эффекты при лечении этими препаратами сопоставимы.

Пинаверия бромид считается в целом безопасным препаратом, тем не менее он не одобрен для применения у беременных. В одном из сообщений, описывающих последствия непреднамеренного назначения пинаверия 10 беременным, 9 женщин родили здоровых детей, а у 1 пациентки произошел спонтанный аборт через 1 нед после приема препарата. Многие женщины предъявляли жалобы на боль в животе и запор, связанные с приемом пинаверия.

Выводы

Спазмолитики, лишенные кардиоваскулярных эффектов, такие как альверина цитрат, мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид и флороглуцинол, широко применяются в лечении СРК. Действие этих препаратов основано преимущественно на их спазмолитической активности, которая реализуется посредством ингибирования входа кальция в гладкомышечные клетки. Противоречивость результатов некоторых клинических исследований спазмолитиков может объясняться выраженным эффектом плацебо во многих случаях. Тем не менее общие результаты в целом позитивные и свидетельствуют о том, что спазмолитики регулируют расстройства желудочно-кишечной моторики и нарушения дефекации, уменьшают боль и дискомфорт в животе и обладают очень хорошим профилем безопасности.

Подготовил **Алексей Терещенко**

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Annahazi A., Roka R., Rosztoczy A., Wittmann T.
Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome.
World J Gastroenterol.
2014 May 28; 20 (20): 6031-43.

Новости

Две стратегии снижения массы тела

Рост распространенности ожирения представляет собой огромную проблему как в странах с высоким, так и в государствах с низким уровнем доходов населения. Хотя на сегодня не ясно, какой метод уменьшения и поддержания массы тела является оптимальным, в международных рекомендациях предпочтение отдается постепенному снижению массы тела. Связано это с мнением о том, что постепенное снижение массы тела дает пациенту время для отказа от вредных привычек, чаще всего сопровождающих ожирение.

Распространенное мнение о том, что данный подход к снижению массы тела лучше быстрого похудения, в последнее время было пересмотрено. С целью прояснения этой дилеммы было проведено двухфазное рандомизированное исследование, в котором изучалось, влияет ли степень снижения массы тела на уровень ее набора в последующем. Также было проанализировано, влияет ли уровень снижения массы тела на концентрации циркулирующих гормонов, регулирующих аппетит, и субъективные показатели аппетита. В 1-ю фазу исследования 200 пациентов с ожирением (ИМТ 30-45 кг/м²) рандомизировали в группу быстрой (12 нед) или постепенной (36 нед) программы по снижению веса с целью уменьшить массу тела на 15% от исходной. Во 2-ю фазу пациенты были проинструктированы касательно индивидуальной диеты с целью поддержания массы тела в течение 144 нед. Все пациенты регулярно консультировались у диетолога.

Результаты. 179 (89,5%) пациентов завершили 1-ю фазу исследования. Оказалось, что чаще из исследования выбывали участники программы постепенного снижения массы тела (n=18; 18%), чем участники быстрой программы (n=3; 3%).

76 (81%) из 94 участников, завершивших 1-ю фазу быстрой программы, достигли снижения массы тела на 12,5% по сравнению с 62% пациентов группы постепенного снижения (p=0,009).

К 144-й неделе 2-й фазы программы участники группы постепенного снижения повторно набрали в среднем 10,4 кг. Пациенты быстрой программы вновь набрали в среднем 10,3 кг.

Уровни 3-β-гидроксисутирата, связанного с концентрацией кетонов в крови, подавляющих аппетит, измерялись при снижении массы тела на 5 и 10% в течение 1-й фазы исследования. Оказалось, что показатели были выше в группе быстрого снижения массы тела, однако различий к концу 1-й фазы не выявлено.

Снижение уровней лептина в 1-й фазе также были более выражены в группе быстрой программы. Во 2-й фазе концентрации лептина повысились в обеих группах. К 48-й неделе они не отличались от исходных, однако были достоверно выше к 144-й неделе исследования в обеих группах. Независимо от исходного уровня снижения массы тела у пациентов, которые вновь набрали как минимум 75% сброшенного веса к 144-й неделе (n=45), отмечалось значительное повышение уровня лептина по сравнению с исходным.

Средний уровень грелина повышался после снижения массы тела и оставался высоким на протяжении всей 2-й фазы без достоверных различий между группами. Субъективные оценки уровня голода не повышались в течение 1-й фазы, в то время как к 48-й и 144-й неделе 2-й фазы они были значительно выше в группе быстрого снижения массы тела.

Полученные данные свидетельствуют о том, что вопреки широко распространенному мнению при быстром снижении массы тела повторный набор веса не происходит быстрее. Данный показатель оказался сопоставимым в группах быстрого и постепенного снижения массы тела. Достижение целевого снижения массы тела на 12,5% чаще наблюдалось в группе быстрого снижения; к тому же меньшее количество пациентов выбыло из исследования именно в данной группе. Измерения уровня гормонов показали, что физиологическая адаптация к снижению массы тела является длительной и стратегии супрессии аппетита после снижения массы тела с целью предотвращения повторного набора веса могут быть весьма полезны.

www.pace-cme.org

Открытие нового заболевания, поражающего сердце и кишечник

В новой публикации в журнале Nature Genetics авторы сообщают, что обнаружено новое редкое заболевание, при котором наблюдается нарушение сердечного ритма и перистальтики кишечника.

Данная патология была названа «синдром хронического нарушения ритма предсердий и кишечника» (CAID). Причиной данного серьезного состояния является редкая генная мутация. Полученные данные показывают, что ритмические сокращения предсердий и кишечника тесно связаны с одним геном человеческого тела.

Исследователями из Канады был разработан диагностический тест для синдрома CAID. По словам авторов, он позволяет с точностью установить наличие синдрома, который характеризуется различными симптомами со стороны сердца и кишечника. Отмечается, что синдром проявляется в виде тяжелой брадикардии — в половине случаев пациентам требуется установка кардиостимулятора, часто уже в детстве. Также возникает хронический кишечный псевдообструктивный синдром, результатом чего часто является необходимость исключительно парентерального питания, а в дальнейшем — потребность в осуществлении хирургического вмешательства на кишечнике.

При анализе ДНК пациентов с сочетанием кардиальных и желудочно-кишечных симптомов авторы смогли выявить мутацию гена SGOL1. Авторы считают, что мутация в гене SGOL1 приводит к снижению протекции специфических нервных и мышечных клеток в кишечнике и сердце, вызывая преждевременное старение из-за ускоренного цикла репликации. Полученные данные свидетельствуют о неожиданной роли SGOL1 в поддержании сердечного ритма на протяжении жизни. Специфическая роль данного гена и влияние его мутации станут объектом изучения данной группы исследователей в будущем. Авторы отмечают, что понимание процессов, происходящих при описанном синдроме, поможет в определении новых терапевтических подходов и изучении значения генетических и молекулярных причин.

www.nature.com

Детское ожирение и структурно-функциональные изменения миокарда

По данным нового исследования, ожирение в детстве ассоциировано со значительными изменениями геометрии и функции миокарда, что служит признаком раннего развития потенциально повреждающих изменений в сердечной мышце. Результаты исследования опубликованы 8 октября в журнале JACC: Cardiovascular Imaging.

Целью исследования было достижение более четкого понимания взаимосвязи ожирения и структурных повреждений миокарда, которые могут влиять на механику сердечных сокращений. В исследовании приняли участие пациенты (n=61) с ожирением (возраст 13,5±2,7 года, 46% мальчики) и 40 пациентов без ожирения (в возрасте 14,1±2,8 года, 50% мальчики). Им выполнили стандартизованную 2D-эхокардиографию и 2D-спекл-трекинг. Также был взят анализ крови на биохимические показатели у детей (липидный профиль и показатели обмена глюкозы).

Результаты показали, что по сравнению с детьми и подростками без ожирения у пациентов с ожирением отмечались достоверное повышение уровня артериального давления, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также нарушения метаболизма глюкозы. В то же время показатели холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с ожирением были ниже. Кроме того, у пациентов с ожирением зафиксированы увеличение левых и правых камер сердца, утолщение стенок левого желудочка и увеличение массы миокарда левого желудочка по сравнению с детьми без ожирения. Несмотря на сравнимую фракцию выброса левого желудочка, при проведении тканевого доплерографического исследования у пациентов с ожирением отмечалось снижение пиковой систолической скорости и регионарного базосептального стрейна.

Дальнейшее исследование показало, что продольный (-18,2±2,0 по сравнению с 20,5±2,3; p<0,001) и циркулярный (-17,0±2,7 по сравнению с -19,5±2,9; p<0,001) стрейн левого желудочка у пациентов с ожирением был ниже, чем у лиц без ожирения. К тому же при ожирении отмечалось нарушение диастолической функции. В итоге показатели как циркулярного, так и продольного стрейна были независимо ассоциированы с наличием ожирения.

Авторы отмечают, что необходимо продолжить изучение данной проблемы с целью определить, являются ли выявленные изменения обратимыми при снижении массы тела, и оценить их предикторную ценность.

www.imaging.onlinejacc.org

Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

новна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнонауковий та всі тематичні номери



Архів з 2003 року