

Спазмомен®

Отилонію бромід, 40 мг

- ➔ **Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹**
- ➔ **Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²**
- ➔ **Отилонію бромід добре переноситься²**

Інформація*
щодо застосування препарату
СПАЗМОМЕН®

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг.

Показання. Синдром подразненого кишечника (СПК) і болі, пов'язані зі спазмом дистальних відділів кишечника.

Протипоказання. Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Побічні реакції. Препарат не спричинює атропіноподібних побічних дій. Були поодинокі повідомлення про реакції гіперчутливості, включаючи, шкірні висипання, свербіж, кропив'янку у постмаркетинговому періоді. Крім цього, були повідомлення про наступні побічні реакції: Нервова система: запаморочення. Травний тракт: нудота, біль у животі. Загальні порушення: загальна слабкість.

Особливості застосування. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він не призначений для застосування пацієнтам з дефіцитом лактази, галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Невідомо.

* За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® від 05.04.13 №274.

Виробник – Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін Хемі/ А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні – Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

Р. П. МОЗ України № UA/7146/01/01. Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

1. Battaglia G. et al.; Aliment. Pharmacol Ther. 1998; 12(10):1003-10
2. Clave P. et al.; Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2011;34(4):432-42



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

С.М. Ткач, д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Наявні та перспективні методи фармакоterapiї функціональної гастроінтестинальної патології



С.М. Ткач

Сьогодні функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР) розглядаються як найбільш поширена патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в основі якої лежать комбіновані морфологічні та фізіологічні відхилення, пов'язані з порушенням моторики ШКТ, захисного слизового бар'єру, імунної функції та складу кишкової мікробіоти, вісцеральною гіперчутливістю, а також розладами з боку центральної нервової системи (ЦНС) [18]. Найчастішими проявами ФГР є функціональна диспепсія (ФД) і синдром подразненого кишечника (СПК). Хоча їх поширеність у різних країнах варіює, у цілому вважається, що в середньому на ФД і СПК страждає близько 10-20% усієї дорослої популяції. Це хронічні стани, які після свого дебюту в більшості випадків зберігаються тривалий час, часто навіть усе життя. Хоч вони і не є небезпечними для життя захворюваннями, проте ФГР істотно погіршують якість життя багатьох хворих. Ведення пацієнтів із цією патологією пов'язане з істотними економічними витратами, оскільки хворі на ФД і СПК використовують на 50% більше різних медичних ресурсів, ніж інші пацієнти гастроентерологічного профілю [18, 23, 42, 49]. Істотна частина витрат пов'язана з частими повторними лікарськими консультаціями, проведенням діагностичних тестів, інвазивних процедур або навіть необґрунтованих оперативних втручань, таких як холецистектомія, апендектомія або гістеректомія.

На жаль, лікування ФД і СПК, як і будь-якої іншої функціональної патології, є складним завданням, а стійкий клінічний ефект навіть при вдало підбраному лікуванні відзначається не більше ніж у 25-30% хворих [7, 49]. Це багато в чому пов'язано з тим, що точні причини ФД і СПК достеменно не відомі, у зв'язку з чим етіотропне лікування відсутнє. Що стосується патогенезу, то останнім часом у сфері патофізіології ФГР досягнуто істотного прогресу. Серед потенційних патофізіологічних чинників ФД виділяють підвищення кислотності й порушення моторики шлунка (порушення постпрандіальної акомодатції шлунка, уповільнення швидкості спорожнення шлунка та порушення розслаблення його фундального відділу), вісцеральну гіперчутливість, психологічні розлади, інфекцію *Helicobacter pylori*, генетичну схильність, патологію з боку дванадцятипалої кишки (дуоденальну гіперчутливість у відповідь на розтягнення або надходження кислоти, дуоденальна еозиніфілія), а також порушення регуляції виділення греліну та зниження рівня постпрандіального серотоніну [18]. У патогенезі СПК відіграють роль генетичні фактори, розлади моторики, порушення вісцеральної чутливості, дерегуляція ЦНС, психологічні розлади та психосоціальні чинники, порушення бар'єрної функції кишечника і зміни кишкової мікробіоти, постінфекційне запалення й імунна дисфункція, харчова алергія та харчова непереносимість [9, 18].

Нижче, ґрунтуючись на рекомендаціях, викладених в останній версії Римських критеріїв IV, з точки зору доказової медицини розглянуто наявні методи лікування зазначених розладів, які застосовуються вже протягом багатьох років, а також нові препарати, які тільки вивчаються і зовсім нещодавно з'явилися на фармацевтичному ринку різних країн.

Наявна фармакоterapiя ФД і гастропарезу

На сьогоднішній день жоден фармакологічний агент або схема лікування ФД не можуть розглядатися як панацея. Виходячи з концепції доказової медицини, з усього різноманіття засобів і методів, що використовуються в лікуванні ФД, слід виділяти засоби з доведеною і недоделеною ефективністю. Безумовну перевагу при призначенні першої лінії терапії повинні мати методи з доведеною ефективністю, до яких відносяться ерадикація інфекції *H. pylori* та монотерапія кислотознижувальними препаратами, передусім інгібіторами протонної помпи (ІПП) [7]. Багато практичних лікарів як першу лінію лікування призначають хворим на ФД також прокінетики або комбіновані препарати, що містять ІПП і прокінетики.

Інгібітори протонної помпи. Один з останніх систематичних оглядів 7 великих досліджень, що охопили 3241 пацієнта, показав, що застосування ІПП при ФД давало статистично значущий клінічний ефект (рівень ефективної відповіді на ІПП – 33%, на плацебо – 23%), що дозволило рекомендувати їх як першу лінію терапії [7]. Найкращий клінічний ефект ІПП демонструють за епігастрального болювого синдрому.

Серотонінергічні агенти. Серотонін, або 5-гідроксітриптамін (5-НТ) відіграє ключову роль у контролі гастроінтестинальної моторики, чутливості й секреції. Дія 5-НТ переривається під впливом серотонінового транспортера, що інгібується антидепресантами – селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), які хоч і впливають на моторику шлунка, тонкої і товстої кишки, але до теперішнього часу при лікуванні ФГР поки не продемонстрували переконливих терапевтичних переваг [7]. Відомо кілька типів 5-НТ-рецепторів, наявних на нервових і гладком'язових клітинах, які опосередковують їх множинні ефекти на кишкову моторику, секрецію та чутливість. Агоністи 5-НТ₄-рецепторів, такі як прукалаприд або мосаприд, діють на нейрони, що стимулюють езофагеальну, шлункову, тонко- і товстокишкову моторику у здорових людей, а також у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), ФД, функціональними запорами і СПК із запором (СПК-3) [21, 26].

У шлунку здорових людей агоністи 5-НТ₄-рецепторів збільшують його постпрандіальний проксимальний обсяг, але не впливають на чутливість. Тимчасом як ефекти прукалаприду вивчені переважно при патології нижніх відділів ШКТ і він передусім застосовується для лікування запорів (за межами США), ефективність мосаприду вивчена також і при патології верхніх відділів ШКТ, він застосовується для лікування диспепсії та ГЕРХ у багатьох країнах Азії та Південної Америки [21, 26, 30].

Антагоністи допамінових рецепторів. Антагоністи допамін-2-рецепторів мають прокінетичні властивості й центральну протиблювотну дію, що ефективно пригнічує нудоту і блювання. Хоча метоклопрамід і домперидон на практиці широко застосовуються для лікування ФГР і гастропарезу, їх довгострокова ефективність у високоякісних дослідженнях досі не відображена, у зв'язку з чим вони рекомендовані тільки для короткочасного застосування [23, 49]. Нещодавнє 4-тижневе рандомізоване клінічне дослідження (РКД) із вивчення дії метоклопраміду, який розчиняється орально, показало його ефективність при гастропарезі в порівнянні з плацебо [40]. Слід підкреслити, що домперидон

зазначений у списку ліків, які підвищують ризик *torsade de pointes*, що обмежує його широке клінічне застосування [43]. Ітоприд – бензамід, що інгібує допамін-2-рецептори й ацетилхолінестеразу. Хоча вивчення ефективності ітоприду показало суперечливі результати, він схвалений для лікування ФД в Азії [28].

Мотиліди (макроліди). Активація мотилінових рецепторів гладком'язових клітин і холінергічних нервів посилює скорочення шлунка. Агоністи мотилінових рецепторів, такі як еритроміцин, кларитроміцин і азитроміцин, підсилюють антральну скоротність, фундальний тонус і спорожнення шлунка у здорових осіб і пацієнтів із гастропарезом [4, 35]. Проте симптоматичний ефект прискорення спорожнення шлунка під впливом еритроміцину поки залишається під питанням. Важливим фактором, що перешкоджає широкому клінічному застосуванню макролідів, є також висока частота розвитку тахіфілаксії [7, 35]. Новим агоністом мотилінових рецепторів, для якого поки не встановлено такого побічного ефекту, є каміцинал [1]. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* цей експериментальний препарат показав здатність індукувати фазові скорочення і посилювати гастроінтестинальну моторику в собак.

Інгібітори ацетилхолінестерази. Акотіамід – інгібітор ацетилхолінестерази, який нещодавно був схвалений для лікування ФД в Японії. У 2-й фазі клінічних випробувань, проведених у Європі, США і Японії, акотіамід показав хорошу ефективність при ФД, істотно зменшуючи такі симптоми, як постпрандіальне відчуття переповнення, здуття в епігастрії та відчуття раннього насичення. Третя фаза 4-тижневого дослідження, проведеного в Японії, підтвердила ефективність акотіаміду (100 мг 3 р/день) порівняно з плацебо в лікуванні постпрандіального дистрес-синдрому [36, 45].

Нові препарати для лікування ФД і гастропарезу

Агоністи греліну. Реламорелін – пентапептид, синтетичний агоніст греліну, який продемонстрував в експериментах на щурах і приматах більш ніж у 100 разів вищу активність у порівнянні з нативним греліном [7]. У проведеному РКД реламорелін прискорював спорожнення шлунка у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, що мають симптоматику гастропарезу і задокументоване зниження швидкості спорожнення шлунка. У 2b фазі великого 4-тижневого дослідження пацієнти з діабетичним гастропарезом, які одержували реламорелін підшкірно по 10 µg 2 р/день, показали поліпшення швидкості спорожнення шлунка і зменшення симптоматики у вигляді зниження частоти епізодів нудоти і блювання [19]. Для остаточного встановлення ефективності реламореліну необхідні подальші дослідження й оцінка віддалених ефектів.

Агоністи мотилінових рецепторів. Як уже зазначалося вище, новим немотилідним агоністом мотилінових рецепторів є каміцинал [1]. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* цей експериментальний препарат показав здатність індукувати фазові скорочення і посилювати гастроінтестинальну моторику в собак. Проведені на здорових добровольцях дослідження показали, що він здатний селективно активувати мотилінові рецептори в людей, добре

Продовження на стор. 8.

Наявні та перспективні методи фармакотерапії функціональної гастроінтестинальної патології

Продовження. Початок на стор. 3.

переноситься та є безпечним. Зараз триває 2-га фаза клінічних випробувань цього препарату [7].

Холецистокінін. Хоча холецистокінін чинить множинні ефекти на гастроінтестинальну моторику та секрецію, клінічна доцільність застосування таких антагоністів рецепторів холецистокініну-1, як локсіглумід або декслоксіглумід, сьогодні є невизначеною [7, 9].

Капсаїцин. Транзиторні рецепторні потенційні іонні канали ванілоїдного типу 1, що експресуються первинними аферентними нейронами, є хемо- і терморепцепторами, які можуть залучатися до патогенезу ФГПР [7, 49]. Тривале застосування капсаїцину, що є їх агоністом, у попередніх дослідженнях виявилось ефективнішим за плацебо у зменшенні симптоматики ФД.

Каннабіоїди. Каннабіоїдні СВ1-рецептори експресуються на ноцицептивних первинних аферентах і деяких ентеричних нейронах. Агоністи СВ1-рецепторів в експериментальних тварин уповільнюють гастроінтестинальний транзит шляхом гальмування виділення ацетилхоліну. δ -9-тетрагідроканнабінол у дослідженнях на добровольцях показав виражені протинудотні властивості і здатність уповільнювати спорожнення шлунка [37]. Поки незрозуміло, чи зможе потенційна лікарська залежність від СВ1-агоністів стати перепорою для схвалення цих препаратів регуляторними органами як засобів для лікування ФГПР.

Наявні та нові лікарські засоби для лікування хронічного ідіопатичного запору і СПК-3

Для лікування хронічного ідіопатичного запору і СПК-3 традиційно застосовуються харчові волокна – такі, що набухають (ісфагула/псиліум), або осмотичні (поліетиленгліколь) проносні, розгляд яких не входить у рамки цієї статті. Як нові препарати в багатьох країнах почали застосовуватися агоністи 5-НТ₄-рецепторів, кишкові секретогени і модулятори жовчних кислот.

Агоністи 5-НТ₄-рецепторів. Як уже зазначалося, серотонін (5-НТ) є найважливішим нейротрансмітером і паракринною сигнальною молекулою, залученою в гастроінтестинальну моторику, секрецію та чутливість [7]. 5-НТ₄-рецептори експресуються на ентеричних нейронах і в серці. Агоністи 5-НТ₄-рецепторів сприяють швидкій збудливій синаптичній трансмісії між ентеричними нейронами, які стимулюють гастроінтестинальну секрецію і моторику [21]. Активізація 5-НТ₄-рецепторів у слизовій кишечника пригнічує вісцеральну гіперчутливість [7, 21].

Прукалоприд, мосаприд і ще 3 інших агоністи 5-НТ₄-рецепторів (велосетраг, наронаприд і УКР10811) у проведених дослідженнях і тих, що тривають, продемонстрували високу активність і специфічність щодо кишкових 5-НТ₄-рецепторів і низьку активність у серцевому м'язі, що зумовило їх більш високу кардіоваскулярну безпеку в порівнянні зі старими 5-НТ₄-агоністами [21, 23].

Більшість доказових даних отримано на підтвердження фармакодинамічної та клінічної ефективності й безпеки прукралоприду за хронічного ідіопатичного запору. У дозі 2 мг/добу для дорослих і 1 мг/добу для літніх прукралоприд продемонстрував свою ефективність і відсутність серйозних побічних ефектів при хронічних запорах, у зв'язку з чим офіційно рекомендований для застосування Європейським медичним агентством і регуляторними органами багатьох інших країн [30]. Щодо велосетрагу і наронаприду добігають кінця остаточні клінічні випробування [25]. Ще один агоніст 5-НТ₄-рецепторів – препарат УКР10811, що показав на тваринних моделях здатність прискорювати кишковий транзит, поліпшувати консистенцію випорожнень і зменшувати больовий синдром при СПК, – на стадії клінічних випробувань [7].

Кишкові СГ-секретогени. Такі кишкові СГ-секретогени, як любіпростон і лінаклотид, схвалені й зареєстровані для клінічного застосування в багатьох

країнах, тимчасом як плекаїнід і тенапанор поки що на стадії вивчення.

Любіпростон – біциклічна жирна кислота, що за структурою схожа на простагландин PGE₁, але не має його функціональних характеристик. Він стимулює інтестинальну секрецію СГ через апікальну мембрану СГ-каналів і є ефективним препаратом для лікування хронічного запору (24 μ г 2 р/день) і СПК-3 (8 μ г 2 р/день) [6, 14]. У 2 РКД любіпростону (фаза 3) при СПК було показано його перевагу в порівнянні з плацебо (17,9 проти 10,1%; $p=0,001$). Оскільки більшість учасників цих досліджень – жінки, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) затвердило любіпростон як препарат для лікування жінок з СПК-3 віком старше 18 років. У різних дослідженнях рівень відповіді на любіпростон коливався від 15 до 37% [42]. Побічні ефекти – нудота, діарея і головний біль. Протипоказанням є встановлена кишкова непрохідність.

Лінаклотид і плекаїнід активують рецептори гуанілатциклази-С на кишковому епітелії, що супроводжується внутрішньо- та позаклітинним підвищенням рівня, стимуляцією секреції хлоридів і бікарбонатів через цГМФ-залежний механізм, відкриттям хлоридних каналів та інгібуванням абсорбції натрію шляхом блокади Na⁺/H⁺-обмінника. Крім того, лінаклотид індукує позакліткове вивільнення цГМФ, що пригнічує вісцеральні ноцицептори [5]. Лінаклотид прискорює кишковий транзит, підсилює інтестинальну секрецію, поліпшує симптоми запору і зменшує больовий синдром у хворих на запор і СПК-3. У 2-тижневому контрольному (фаза 2а) дослідженні 42 осіб із хронічними запорами лінаклотид порівнювався з плацебо. При цьому залежно від дози протягом тижня лінаклотид збільшував частоту завершених дефекацій, розм'якшення консистенції випорожнень, зменшення напруження [10]. У рамках дослідження фази 2b 310 пацієнтів із СПК-3 отримували плацебо або одне з 4 дозувань лінаклотиду (75, 150, 300 або 600 мг 1 р/день) протягом 4 тижнів, при цьому всі дозування також продемонстрували ефективність у поліпшенні основних симптомів запору [29].

Плекаїнід у великому 12-тижневому дослідженні (фаза 2b) на 946 хворих показав свою ефективність у дозі 3 мг/день при лікуванні запору [39]. Тенапанор – інгібітор натрій-водневого обмінника 3, який блокує абсорбцію Na⁺. У фазі 2b клінічних випробувань при СПК-3 у дозі 50 мг 2 р/день він показав істотне поліпшення симптоматики запору і добру переносимість [7].

Модуляція жовчних кислот. Збільшення вмісту жовчних кислот у кишечнику внаслідок їх неадекватної реабсорбції (менш ніж 95%) в термінальному відділі здухвинної кишки супроводжується секреторною діареєю внаслідок посилення проникності, активування аденілатциклази і посилення кишкової моторики. Вважається, що майже у 25% пацієнтів із СПК з діареєю (СПК-Д) є мальабсорбція жовчних кислот. У лікуванні таких хворих корисними виявляються секвестранти жовчних кислот, хоча добре спланованих робіт у цьому напрямі недостатньо [7, 50].

З огляду на фармакологічні ефекти жовчних кислот на гастроінтестинальне функціонування, як нові методи лікування хронічного запору запропоновані селективні інгібітори здухвинного транспортера жовчних кислот, такі як елобіксібат, що сприяє більшому надходженню жовчних кислот у товсту кишку. Цей препарат прискорює кишковий транзит, значно поліпшує консистенцію випорожнень, полегшує дефекацію та значно підвищує частоту дефекацій протягом 8 тижнів його застосування [50].

Антагоністи μ -опіоїдних рецепторів у лікуванні опіоїд-індукованого запору (ОІЗ). Антагоністи μ -опіоїдних рецепторів периферичної дії, такі як N-метилналтрексон

і налоксетол, розроблені для зменшення негативних периферичних ефектів опіоїдів без впливу на центральну опіоїдну аналгезію. Метилналтрексол у вигляді підшкірних ін'єкцій схвалений FDA для лікування пацієнтів із хронічним больовим синдромом непухлинного генезу. У пероральній формі він ефективний для лікування ОІЗ, але поки ще не пройшов затвердження FDA. Налоксетол схвалений FDA для перорального лікування ОІЗ у дорослих пацієнтів із хронічним больовим синдромом непухлинного генезу. У 2 великих РКД (фаза 3) налоксетол у дозі 25 мг 1 р/день істотно зменшував симптоматику ОІЗ в порівнянні з плацебо [11]. Для лікування ОІЗ FDA затверджений також любіпростон у дозі 24 μ г 2 р/день [23].

Наявні та нові препарати для лікування хронічної діареї та СПК-Д

За відсутності таких структурних захворювань, як целиакія або запальні захворювання кишки, хронічна діарея найчастіше виникає внаслідок посилення кишкової моторики або секреції, колоректальної гіперчутливості або внаслідок порушення стану внутрішньокішкового вмісту (жовчні та коротколанцюгові жовчні кислоти, кишкова мікробіота) чи бар'єрної функції кишки.

Для лікування хронічної діареї та СПК-Д традиційно застосовувалися і застосовуються агоністи μ -опіоїдних рецепторів (лоперамід, дифеноксилат), секвестранти жовчних кислот (холестирамін, холестипол), антагоністи 5-НТ₃-рецепторів (алосетрон – тільки обмежено в жінок у США; ондансетрон), трициклічні антидепресанти (нортриптилін, амітриптилін, дезипрамін, іміпрамін), спазмолітики, пробіотики [9, 20, 22, 23, 44].

До переліку перспективних препаратів входять нові антагоністи 5-НТ₃-рецепторів (рамосетрон), неабсорбуючі антибіотики (рифаксимін), змішані агоністи μ -опіоїдних рецепторів і антагоністи δ -опіоїдних рецепторів (елюксадолін), інгібітори синтезу серотоніну, антагоністи тахікінінових (ібодутант) і мускаринових рецепторів 3-го типу (даріфенацин, отилонію бромід), адсорбенти на основі вуглецю, стабілізатори тучних клітин (хромоглікат натрію, кетотифен), деривати месаламіну, обетіхолева кислота і глютамін [7].

Антагоністи 5-НТ₃-рецепторів. Рамосетрон уповільнює кишковий транзит і зменшує больові відчуття в експериментальних тварин у відповідь на стрес. Він був вивчений у дозі 5 і 10 μ г в 4 РКД на 1300 хворих на СПК-Д і показав перевагу над плацебо в загальному полегшенні симптоматики однаково у чоловіків і в жінок. Рамосетрон не призводив до розвитку ішемічного коліту, а запори виникали тільки майже в 5% випадків. У дозі 5 μ г на день у чоловіків із СПК-Д рамосетрон був такий само ефективний, як мебеверін у дозі 135 мг 3 р/день [12, 24].

Неабсорбуючі антибіотики. Рифаксимін – селективний кишковий антибіотик, схвалений FDA для лікування печінкової енцефалопатії, діареї мандрівників і СПК-Д. Проведено 3 РКД із вивчення антибіотика, що не всмоктується, рифаксміну при СПК. У всіх трьох РКД рифаксимін демонстрував статистично значуще поліпшення симптоматики у пацієнтів із СПК, особливо зменшення здуття [38]. У найбільшому РКД (2 фаза мультицентрового подвійного сліпого РКД) досліджували короткострокову і довгострокову ефективність рифаксміну в полегшенні симптомів у хворих на СПК-Д у порівнянні з плацебо. Порівнювали 2 групи дорослих пацієнтів із СПК-Д, які отримували рифаксимін 550 мг 2 р/день або плацебо протягом 14 днів, після чого протягом 14 днів в обох групах призначали плацебо, а потім спостерігали хворих протягом 12 тижнів. Пацієнти, які отримували рифаксимін, відзначали значне поліпшення в порівнянні з плацебо в полегшенні всіх симптомів СПК (52 проти 44%;

$p=0,03$) і зменшення здуття (46 проти 40%; $p=0,04$). Протягом 12 тижнів спостереження відсоток пацієнтів із полегшенням симптомів і здуття після прийому рифаксиміну збільшився до 62 і 59% відповідно ($p<0,05$ у порівнянні з плацебо). У кожному дослідженні рифаксимін добре переносився з загальною частотою побічних ефектів не більше, ніж при застосуванні плацебо. Оскільки рифаксимін досліджували у хворих на СПК-Д, в останніх рекомендаціях наводиться висновок, що він найбільш ефективний в дозі 1200 мг/добу протягом 10-14 днів у пацієнтів із СПК-Д або СПК з переважанням здуття [41].

Змішані агоністи μ -опіоїдних рецепторів і антагоністи δ -опіоїдних рецепторів. Представник цієї групи препаратів – елюксадолін – був вивчений у 2 РКД (фаза 3) протягом 26 і 52 тижнів у пацієнтів із СПК-Д [17, 33]. У відповідь на прийом 100 мг елюксадоліну відзначалося достовірно більше пацієнтів із позитивним ефектом, ніж на прийом плацебо. У цей час схвалений FDA, проте при його застосуванні слід пам'ятати про співвідношення «ризик – користь» (здатний провокувати розвиток панкреатиту і спазму сфінктера Одді в пацієнтів групи високого ризику – алкоголіків, після холецистектомії).

Інгібітори синтезу серотоніну. LX-1031 – пероральний інгібітор триптофангідроксилази, що зменшує синтез серотоніну на периферії, не проходить через гематоенцефалічний бар'єр і не викликає депресії. У 2-й фазі 4-тижневого клінічного випробування цей препарат у дозозалежній формі знижував рівень 5-HT і давав адекватне полегшення і поліпшення випорожнення у хворих на СПК-Д [7]. Зараз триває 3 фаза клінічних випробувань препарату.

Антагоністи тахікінінових рецепторів. Три різні рецептори (нейрокінін-1, нейрокінін-2 і нейрокінін-3) опосередковують біологічні ефекти ендогенних тахікінінів, субстанції P, нейрокінінін А і В у ШКТ. Завдяки їх розташуванню в нервових закінченнях, запальних клітинах і гладком'язових волокнах інгібування тахікінінових рецепторів потенційно здатне гальмувати моторику, секрецію, зменшувати вісцеральну гіперчутливість і запалення в ШКТ [32]. Антагоніст NK2-рецепторів ібодутант показав перевагу над плацебо у жінок із СПК-Д. Зараз триває 3 фаза клінічних випробувань цього препарату [46].

Антагоністи мускаринових рецепторів 3 типу. До препаратів цього класу, що продемонстрували перевагу над плацебо при хронічній діарейі, відносять дарифенацін, що уповільнює тонко- і товстокишковий транзит, отилонію бромід (Спазмомен®), що знижує ректальну гіперчутливість, і гіосцин, що зменшує секрецію ентероцитів [3, 8, 15]. Клінічні дослідження з отилонію бромідом показали його більш виражену позитивну дію на абдомінальний біль, ніж на кишкову функцію [15].

Стабілізатори тучних клітин. Підставою для вивчення цього класу препаратів стало те, що в біоптатах слизової тонкої кишки хворих на СПК-Д була виявлена активація і гіперплазія тучних клітин. Хромоглікат натрію сприяє вивільненню триптази в слизовій тонкій кишці, зменшує експресію рецепторів TLR2 і TLR4, а також поліпшує кишкову функцію у хворих на СПК-Д [34]. Кетотифен – стабілізатор тучних клітин з антигістамінними ефектами – позитивно впливав на абдомінальний біль, здуття, діарею та якість життя хворих на СПК-Д, проте викликав седативний ефект [31].

Деривати месаламіну. Месаламін знижує загальну кількість імуніцитів і тучних клітин у слизовій кишці, а також зменшує вивільнення інтерлейкіну-1 β , гістаміну й триптази у пацієнтів із СПК-Д [16]. Ефективність месаламіну була показана тільки в 2-х з 4-х клінічних досліджень у хворих на СПК-Д.

Агоністи фарнезоїдних X-рецепторів. Обетіхолева кислота у відкритому дослідженні показала поліпшення консистенції випорожнень і кишкової функції у пацієнтів із діареєю на фоні мальабсорбції жовчних кислот [48].

Глутамін. У пацієнтів із СПК-Д відзначається підвищена кишкова проникність і зниження рівня кишкової глутамінсинтетази. У попередньому плацебо-контрольованому дослідженні у 61 хворого на СПК-Д призначення 10 г глутаміну супроводжувалося підвищенням кишкової проникності й асоціювалося зі зменшенням абдомінального болю, здуття й діареї [2].

Наявні та перспективні засоби для лікування больового синдрому при СПК

Деякі з лікарських засобів, що вже розглядалися вище, крім ефективності в лікуванні кишкової дисфункції, демонструють також незалежну ефективність щодо абдомінального болю. До переліку препаратів, що традиційно застосовуються з цією метою, входять спазмолітики та психоактивні засоби (антидепресанти). Серед нових перспективних препаратів варто уваги лінаклотид, прегабалін і антагоністи H_1 -гістамінових рецепторів.

Спазмолітики. Їх застосування зумовлюється тим, що для СПК характерні посилені скорочення кишечника (насамперед, сигмовидної кишки) у відповідь на прийом їжі або стрес, що може пояснити постпрандальний біль і дискомфорт, а також імперативні позиви на дефекацію. Найбільш часто як перша лінія лікування СПК в європейських країнах застосовуються мебеверін і отилонію бромід, у США – гіосцин і м'ятна олія в капсулах.

Одним із найбільш ефективних і безпечних селективних спазмолітиків для лікування СПК сьогодні визнаний отилонію бромід (Спазмомен®) – спазмолітик міотропної дії, четвертинне амонієве з'єднання, що в кілька разів активніше за папаверин. Механізм дії отилонію броміду пов'язаний як із регулюванням рівня внутрішньоклітинного Ca^{++} , так і з блокадою мускаринових і тахікінінових рецепторів, унаслідок чого він зменшує амплітуду і частоту скорочень товстої кишки, а також знижує вісцеральну гіперчутливість. Антихолінергічні властивості отилонію броміду виражені слабо і клінічного значення не мають. На відміну від всіх інших спазмолітичних засобів отилонію бромід (Спазмомен®) завдяки особливостям фармакокінетики є високоселективним агентом. Він майже не абсорбується після прийому всередину; абсорбції піддається не більше 3% препарату, тому він на 97% в незміненому вигляді через жовчовивідні шляхи виводиться в ШКТ. У зв'язку з цим отилонію бромід діє виключно місцево (в кишечнику) і не має ніяких системних ефектів, у тому числі побічних. Завдяки механізму дії отилонію бромід (Спазмомен®) є найбільш ефективним при підвищеній моторній активності товстої кишки, що частіше спостерігається при СПК, який супроводжується діареєю [8, 15].

За результатами багатьох РКД ефективність і безпека отилонію броміду була достовірно вищою, ніж у плацебо й інших спазмолітиків. Так, у мультинаціональному подвійному сліпому РКД OBIS було обстежено 356 хворих на СПК із діареєю, запором або змішаним СПК (СПК-3м) [13]. Пацієнти були рандомізовані для отримання 40 мг отилонію броміду ($n=179$) 3 р/день або плацебо ($n=177$) протягом 15 тижнів. За цей час, а також протягом 10 тижнів після лікування у пацієнтів щотижня визначалися первинні кінцеві точки – частота й інтенсивність абдомінального болю, а також вторинні точки – вираженість здуття, порушень випорожнення, загальна ефективність лікування, якість життя і побічні ефекти. Результати дослідження показали, що отилонію бромід істотно низив частоту епізодів абдомінального болю ($-0,9\pm 0,88$ vs $-0,65\pm 0,91$; $p=0,03$), вираженість здуття ($-1,15\pm 1,16$ vs $-0,91\pm 1,12$; $p=0,02$) і підвищив загальну ефективність лікування ($1,29\pm 1,08$ vs $1,04\pm 1,14$; $p=0,04$). Він добре переносився, частота побічних ефектів не відрізнялася від плацебо. Оцінка загальної ефективності лікування пацієнтами ($p<0,01$ через 3 і 6 тижнів) і лікарями ($p<0,001$ через 3, 6 і 10 тижнів) була також значно вище для хворих, які отримували отилонію бромід, ніж плацебо. Після закінчення ініціального 15-тижневого лікування в подальшому 83 пацієнти, які отримували отилонію бромід, і 80 пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалися протягом 10 тижнів. Спостереження за хворими показало, що рецидив симптомів у групі хворих, які отримували отилонію бромід (Спазмомен®), в порівнянні з плацебо виявився значно нижчим (10,4 vs 27,2%; $p=0,009$). Таким чином, дослідження показали, що отилонію бромід (Спазмомен®) не тільки є ефективним препаратом для лікування загострень СПК, але і здатний пролонгувати ремісію у хворих на СПК. Результати, отримані в дослідженні OBIS, дозволили перевести отилонію бромід (Спазмомен®) у групу ефективних препаратів із високим рівнем доказовості (1С)

для лікування СПК-Д і СПК-3м. Отилонію бромід (Спазмомен®) також є єдиним спазмолітиком, який при СПК має ефект терапевтичної післядії.

Психотропні агенти. Антидепресанти найбільш часто застосовуються для лікування синдрому хронічного функціонального абдомінального болю, а проведений Кокранівський аналіз підтвердив їх ефективність при СПК [44]. Останній метааналіз, присвячений ефективності трициклічних антидепресантів (ТЦА) при СПК, включає 9 РКД [22]. У цих дослідженнях у 575 хворих на СПК вивчалися дезипрамін, амітриптилін, іміпрамін, доксерін і триміпрамін, які призначалися від 4 до 12 тижнів. ТЦА продемонстрували свою ефективність, відносний ризик (ВР) персистенції симптомів склав 0,68 (95% довірчий інтервал – ДІ – 0,56-0,83), а кількість хворих, які потребують лікування (КХПЛ) – 4 (95% ДІ 3-8). Побічні ефекти ТЦА включають антихолінергічні симптоми (запор, сухість у роті, запаморочення). З огляду на те, що ТЦА подовжують час ороцекального транзиту і загальний час транзиту по кишці, а їх побічним ефектом є запор, вони ефективніші при СПК-Д. 5 РКД були присвячені вивченню СІЗЗС, таких як флюоксетин, пароксетин і циталопрам, при СПК. Метааналіз цих досліджень, що включав 230 хворих на СПК, які отримували препарати від 6 до 12 тижнів, показав їх ефективність із ВР персистенції симптомів 0,62 (95% ДІ 0,45-0,87) і КХПЛ – 3,5 (95% ДІ 2-14). Побічні ефекти СІЗЗС включають сексуальну дисфункцію, головний біль, нудоту, седацію та інсомнію. Оскільки СІЗЗС можуть прискорювати гастроінтестинальний транзит, вони актуальніші для хворих на СПК-3.

Агоністи гуанілатциклази С. Лінаклотид продемонстрував зменшення абдомінального болю в 2 великих РКД (фаза 3) у хворих на СПК-3, при цьому одне з досліджень тривало 26 тижнів [10, 29].

Прегабалін. У попередніх дослідженнях цей $\alpha 2\delta$ -ліганд продемонстрував здатність підвищувати знижений больовий поріг у відповідь на розтягнення прямої кишки до нормального рівня у хворих на СПК із підтвердженою ректальною гіперчутливістю [27]. Зараз тривають дослідження з вивчення його ефективності при центрально-опосередкованому абдомінальному больовому синдромі.

H_1 -антагоністи гістамінових рецепторів. Антагоніст H_1 -гістамінових рецепторів ебастин, що не має седативного ефекту, у 12-тижневому РКД у 55 хворих на СПК продемонстрував значне зниження больового синдрому (46% у групі ебастину, 12% у групі плацебо) [47].

Підбиваючи підсумки, ще раз підкреслимо, що схему етіотропного лікування ФД і СПК до теперішнього часу не розроблено, оскільки їх точні причини нам достеменно не відомі. Тому, з огляду на досить хорошу вивченість основних патогенетичних чинників і клінічних особливостей ФД і СПК, їх лікування сьогодні проводиться з урахуванням переважаючого клінічного синдрому та провідного патофізіологічного механізму. Поряд із традиційною фармакотерапією в клінічну практику постійно впроваджуються нові препарати, що більш прицільно впливають на основні патогенетичні мішені ФГПР, ефективність яких встановлена і підтверджена у високодоказових дослідженнях.

Література

- Barshop K., Kuo B. The investigational drug camicinal for the treatment of gastroparesis. Expert Opin Investig Drugs. 2014; 24: 1-8.
- Basra S., Verne G.N., Zhou Q. Randomized placebo-controlled trial of glutamine for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2013; 144: 160.
- Bharucha A.E., Ravi K., Zinsmeister A.R. Comparison of selective M3 and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans. Am J Physiol. 2010; 299: 215-219.
- Broad J., Mukherjee S., Samadi M. et al. Regional- and agonist-dependent facilitation of human neurogastrointestinal functions by motilin receptor agonists. Br J Pharmacol. 2012; 167: 763-774.
- Castro J., Harrington A.M., Hughes P.A. et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. Gastroenterology. 2013; 145: 1334-1346 (e1-e11).
- Chey W.D., Drossman D.A., Johanson J.F. et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35: 587-599.
- Camilleri M., Bueno L., Andersen V., De Ponti F., Choi M., Lembo A. Pharmacologic, pharmacokinetic and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology 2016; 150: 1319-1331.