

Дж. Ріхтер, Ф. Еспін, Д. Галлего, П. Вергара, М. Хіменез, П. Клаве, Іспанія

# Гладком'язові клітини і патерни моторики товстої кишки як терапевтичні мішені при синдромі подразненого кишечника: механізми дії отилонію броміду

**Синдром подразненого кишечника (СПК) – один з найбільш частих функціональних розладів травного тракту. У країнах Заходу поширеність цієї патології становить 10-20% (Lovell, Ford, 2012). Особливостями СПК є періодичні біль і дискомфорт у животі, здуття та порушення функції кишечника у вигляді закрепи або діареї.**

Абдомінальний біль при СПК виликається поєднанням підвищеної скоротливості гладких м'язів, вісцеральної гіперчутливості та зміненої центральної обробки вісцерального болю (Drossman et al., 2002). Патолофізіологія СПК пов'язана з різними факторами, такими як кишкові інфекції, запалення, зміни кишкової мікрофлори, стрес, спадкова схильність і дієта (Drossman et al., 2002). Виявити які-небудь біохімічні або структурні зміни, пов'язані з СПК, досі не вдалося. Через недостатнє розуміння патолофізіології СПК терапевтичні стратегії обмежені лікуванням симптомів пацієнта. Підставою для призначення спазмолітиків хворим з СПК є наявність у таких пацієнтів порушень гастроінтестинальної моторики (Drossman et al., 2002; Forte et al., 2012). Серед різних спазмолітичних агентів на особливу увагу заслуговує отилонію бромід, який продемонстрував високу ефективність у зменшенні симптомів СПК (Forte et al., 2012). Нещодавно проведений огляд клінічних досліджень показав, що цей препарат є безпечним, ефективно усуває біль і дискомфорт у животі у пацієнтів з СПК (Clave et al., 2011). Істотною перевагою отилонію броміду є те, що він зменшує біль при всіх формах СПК. Під час вивчення механізмів дії отилонію було виявлено низку фармакологічних властивостей, які, діючи синергічно, продукують клінічний ефект. Зокрема, отилонію бромід модулює скорочення гладком'язових клітин, інгібує основні патерни скорочень товстої кишки, впливає на сенсорні нерви, взаємодіє з різними рецепторами нейрого르몬ів і кальцієвими каналами.

## Фармакологія та ефективність отилонію броміду при СПК

При пероральному прийомі отилонію бромід практично не всмоктується в системний кровообіг і акумулюється в стінці тонкої та товстої кишки (Evangelista et al., 2000; Shin et al., 2008; Sutton et al., 1997). При використанні в терапевтичних дозах концентрація отилонію броміду у гладком'язових клітинах тонкої і товстої кишки становить приблизно 10 мкмоль/л, тоді як концентрація цього препарату у плазмі принаймні в 1000 разів нижча (Evangelista et al., 2000). Таким чином, завдяки дуже низькій системній абсорбції та низькій біодоступності за

межами гастроінтестинального тракту отилонію бромід діє локально, що викликає розвиток тяжких побічних ефектів (Voesckxstaens et al., 2013; Evangelista, 2004). У низці досліджень було встановлено, що отилонію бромід модулює кишкову моторику і вісцеральну гіперчутливість, зменшує підвищені рухові відповіді товстої кишки, асоційовані з СПК (Evangelista, 2004; Narducci et al., 1986; Battaglia et al., 1998).

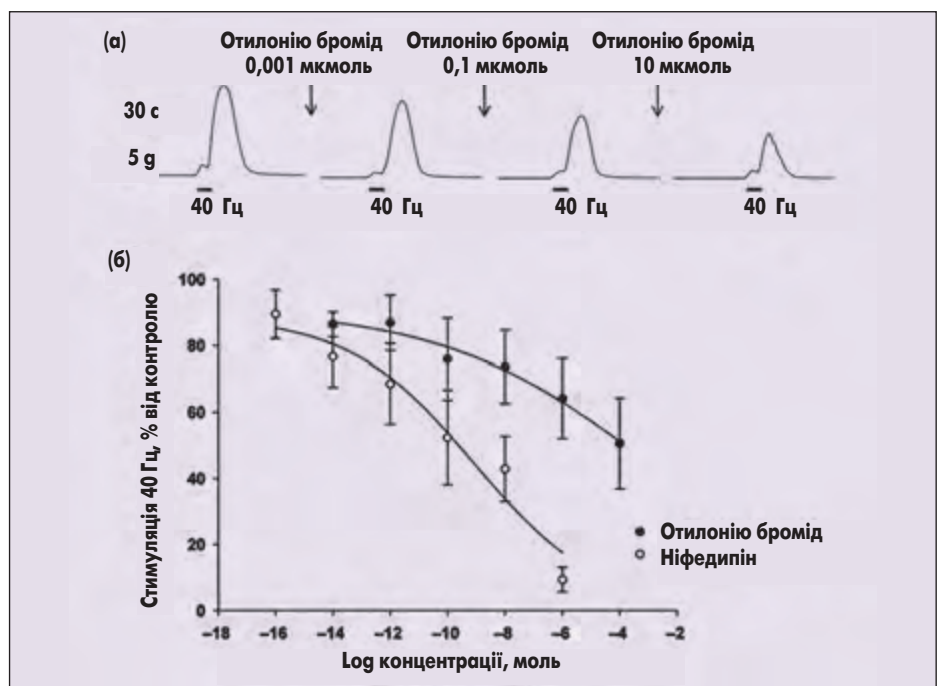
Ефективність отилонію броміду в лікуванні пацієнтів з СПК (n=356) була продемонстрована в міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні OBIS (Clave et al., 2011). Терапія отилонію бромідом протягом 15 тижнів значно знижувала частоту епізодів абдомінального болю і зменшувала здуття. Частота побічних ефектів у групах отилонію броміду і плацебо була однаковою. У дослідженні OBIS також були підтверджені довгостроковий терапевтичний ефект отилонію броміду і захист від рецидивів симптомів навіть після відміни лікування (Clave et al., 2011). Загалом результати вищезазначених досліджень свідчать про те, що отилонію бромід є раціональним вибором для пацієнтів з СПК та високо-ефективною стратегією лікування здуття і болю в животі.

## Патерни моторики товстої кишки

Рухова активність гастроінтестинального тракту є результатом складної взаємодії кишкових мотонейронів, гладком'язових клітин та інтерстиціальних клітин Каджала і перебуває під контролем різних гормонів і запальних медіаторів (Wood et al., 1999; Sanders, 2008). У тонкому і товстому кишечнику людини можна розрізнити два основні типи скорочень: міогенні ритмічні фазові скорочення, що відповідають переважно за перемішування хімусу, і нейрогенні скорочення, такі як гігантські мігруючі скорочення, які просувають хіму по товстій кишці (Sarna, 2006; Vamptton, Dinning, 2013; Dinning et al., 2013). Міогенні ритмічні скорочення викликаються спонтанними періодичними деполяризаціями гладком'язових клітин – так званими повільними хвилями, які генеруються інтерстиціальними клітинами Каджала. Повільні хвилі викликають короткі періоди високої і низької збудливості в циркулярних гладком'язових клітинах. При ефекторній стимуляції в період високої збудливості деполяризація гладком'язових клітин перевищує пороговий рівень, і виникають ритмічні скорочення. На противагу цьому гігантські мігруючі скорочення генеруються незалежно від

повільнохвильової активності ентеральних нервів і постійного вивільнення ацетилхоліну (Sanders, 2008; Sama, 2006). Зв'язування ацетилхоліну з мускариновими (M-) рецепторами циркулярних гладком'язових клітин запускає низку сигнальних шляхів, які викликають

бромід навіть у субмікромолярному діапазоні концентрацій є потужним інгібітором спонтанних ритмічних фазових скорочень, індукованих стимуляцією ефекторних мотонейронів тонкого і товстого кишечника (рис. 1). Крім того, отилонію бромід інгібує скорочення, викликані розтягненням. Ці дані свідчать про те, що отилонію бромід модулює моторику тонкої і товстої кишки, пригнічуючи скорочення гладком'язових клітин та ефекторну



**Рис. 1.** Вплив отилонію броміду на скорочення циркулярних м'язів сигмоподібної кишки людини (а) Електрична стимуляція (40 Гц) рухових нейронів кишечника, розміщених у циркулярних м'язах, викликає транзиторні скорочення з амплітудою близько 25 г. Інкубація з отилонію бромідом з підвищенням концентрації протягом 20 хв дозозалежно знижує амплітуду скорочень. (б) Криві амплітуди скорочень циркулярного м'яза сигмоподібної кишки людини, викликані стимуляцією електричним полем, у відповідь на дію отилонію броміду і блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну (Gallego et al., 2010).

інфлюкс кальцію через вольтажзалежні кальцієві канали, розташовані на плазматичній мембрані, а також через кальцієві канали внутрішньоклітинних мембран, що розмежовують запаси кальцію всередині клітини (Tobin et al., 2009). Інфлюкс кальцію під час потенціалу дії активує контрактильні білки гладком'язових клітин, унаслідок чого виникають високоамплітудні скорочення (Sarna, 2006). Розслаблення також залежить від мобілізації кальцію. Наприклад, розслаблення анальних м'язів викликається інгібіторними нейротрансмітерами, які гіперполяризують гладком'язові клітини і таким чином знижують цитоплазматичну мобілізацію кальцію. Отже, тривалість і амплітуда скорочень, що викликаються ефекторними нервами і інтерстиціальними клітинами Каджала, залежать від цитоплазматичного інфлюксу кальцію.

Рухові патерни, пов'язані з ритмічними фазними і гігантськими мігруючими скороченнями, можна спостерігати *in vitro* в смужках циркулярних м'язів, отриманих з тонкого і товстого кишечника людини. Цю модель використовували Gallego і співавт. (2010) для вивчення ефектів отилонію броміду. У результаті було встановлено, що отилонію

нейротрансмісію. Таким чином, отилонію бромід змінює основні патерни моторики, що пояснює його спазмолітичну дію і терапевтичний ефект.

## Мускаринові рецептори

Мускаринові рецептори класифікуються на 5 типів (M1, M2, M3, M4 і M5) і експресуються в різних клітинах, включаючи гладком'язові клітини кишечника й інтерстиціальні клітини Каджала. M-рецептори є головною мішенню збудливого нейротрансмітера ацетилхоліну, який вивільняється ефекторними кишковими мотонейронами; зв'язування M-рецептора з ацетилхоліном викликає скорочення гладких м'язів (Tobin et al., 2009). Отилонію бромід у субмікромолярних концентраціях зв'язується з усіма типами M-рецепторів (Evangelista et al., 1998).

Антимускаринова складова дії отилонію броміду вивчалася в експериментальному електрофізіологічному дослідженні (Santicioli et al., 1999). Стимуляція M-рецепторів у відповідь

Продовження на стор. 15.



Дж. Ріхтер, Ф. Еспін, Д. Галлего, П. Вергара, М. Хіменез, П. Клаве, Іспанія

## Гладком'язові клітини і патерни моторики товстої кишки як терапевтичні мішені при синдромі подразненого кишечника: механізми дії отилонію броміду

Продовження. Початок на стор. 3.

на метахолін і холінергічний збудливий потенціал переходу викликала деполаризацію мембран та скорочення гладких м'язів. Отилонію бромід дозозалежно інгібував обидві відповіді. Крім того, цей препарат зменшував метахолін-індуковану деполаризацію мембран і подальше скорочення гладких м'язів. Прямий анти-мускариновий ефект отилонію броміду також був продемонстрований Martinez-Cutillas і співавт. (2013).

Відомо, що M3-рецептори беруть участь у секретії кишкового соку (Hirota, McKay, 2006). Отилонію бромід здатний селективно інгібувати M3-рецептори (Lindqvist et al., 2002). Це вказує на наявність у препарату антисекреторного ефекту, який може мати велику клінічну цінність у пацієнтів з СПК з переважанням діареї.

### Тахікінінові рецептори

Тахікініни – збуджуючі нейротрансмітери, які широко представлені в гастроінтестинальному тракті і відіграють значущу роль у патогенезі СПК (Holzer, Holzer-Petsche, 1997, 2001). У кишковій нервовій системі представники сімейства тахікінінів субстанція Р і нейрокінін А експресуються збуджуючими первинними аферентними нейронами, висхідними вставними нейронами, а також між'язовими і підслизовими внутрішніми первинними аферентними нейронами. Міжм'язові еферентні мотонейрони, які іннервують циркулярні та поздовжні шари м'язів, вивільняють субстанцію Р і нейрокінін А в якості збуджуючих котрансмітерів ацетилхоліну (Auli et al., 2008).

Крім нейронів, тахікініни також експресуються в інших клітинах гастроінтестинального тракту (Santicioli et al., 1999; Holzer, Holzer-Petsche, 2001). Тахікініни проявляють свої ефекти шляхом взаємодії з нейрокініновими рецепторами 1 (NK1-), 2 (NK2-) і 3 (NK3-), кожен з яких має специфічні агоністи й антагоністи (Santicioli et al., 1999). NK1-рецептори розташовуються на гладком'язових клітинах, нейронах та інтерстиціальних клітинах Каджала, а також у залозах і ентероцитах гастроінтестинального тракту. NK2-рецептори представлені переважно в гладких м'язах, а NK3-рецептори – в нейронах (Holzer, Holzer-Petsche, 1997; Costa et al., 1996; Furness, Sanger, 2002).

Вперше взаємодію отилонію броміду з NK-рецепторами виявили Santicioli і співавт. (1999), що продемонстрували інгібіторну дію препарату на скорочення циркулярних м'язів товстої кишки, викликані агоністами NK1- і NK2-рецепторів. У цьому дослідженні було встановлено, що отилонію бромід інгібує передачу NK2-сигналу, безпосередньо зв'язуючись із рецепторами, а NK1-сигналу – непрямым шляхом, пригнічуючи вхід позаклітинного кальцію.

### Кальцієві канали L-типу

Кальцієві канали L-типу експресуються гладком'язовими клітинами гастроінтестинального тракту і відповідають

за інфлюкс внутрішньоклітинного кальцію при деполаризації гладких м'язів після збуджуючої (мускарино- або тахікінінергічної) стимуляції (Holzer, Holzer-Petsche, 2001). Багатостороння участь кальцієвих каналів L-типу в скороченні гладких м'язів робить їх стратегічною мішенню для спазмолітичних агентів. Ще в 1983 р. Maggi і співавт. встановили, що отилонію бромід має прямий блокуючий ефект щодо кальцієвих каналів, про що свідчило інгібування  $K^+$ -індукованої мобілізації у гладком'язових клітинах. У наступних дослідженнях було продемонстровано, що отилонію бромід взаємодіє з кальцієвими каналами L-типу на молекулярному рівні (Evangelista et al., 1998). Блокада цих каналів під дією отилонію броміду призводить до пригнічення контрактильної відповіді на різні збуджуючі стимули і забезпечує спазмолітичний ефект препарату.

### Кальцієві канали T-типу

За вхід кальцію у гладком'язові клітини відповідають переважно кальцієві канали L-типу, проте кальцієві канали T-типу також беруть участь у регуляції гастроінтестинальної моторики (Beyder, Farrugia 2012; Lee et al., 2007). Цей тип  $Ca^{2+}$ -каналів виявляється в різних клітинах, у тому числі гладком'язових, а також інтерстиціальних клітинах Каджала тонкого й товстої кишки (Gibbons et al., 2009; Huizinga et al., 1991; Smirnov et al., 1992; Xiong et al., 1995). Активізація кальцієвих каналів T-типу призводить до просування повільної хвилі від клітин Каджала до гладком'язових клітин, модулюючи збудливість останніх (Lee et al., 2007). У низці досліджень було встановлено, що отилонію бромід у терапевтичних концентраціях має специфічні інгібіторні властивості щодо кальцієвих каналів T-типу (Strega et al., 2010; Evangelista et al., 2000), які проявляються значущим зниженням скоротливості гладких м'язів товстої кишки.

### Нікотинні рецептори

Механізм дії отилонію броміду вивчається переважно на гладком'язових клітинах. На сьогодні отримано докази того, що нерви тонкого кишечника також піддаються впливу отилонію броміду, і це може робити внесок у спазмолітичний ефект препарату. Gandia і співавт. (1996) встановили, що отилонію бромід, діючи на молекулярному рівні, інгібує передачу сигналів по нікотинних ацетилхолінових рецепторах, які експресуються в багатьох тонкокишкових нервах і полегшують нейротрансмісію. Цей ефект, імовірно, реалізується за допомогою вбудовування молекули отилонію броміду в каналну пору ацетилхолінового рецептора, що порушує дифузію іонів калію і натрію через кондуктивну пору під час активації рецептора. Таким чином, отилонію бромід безпосередньо взаємодіє з нікотинними ацетилхоліновими рецепторами на молекулярному рівні, зменшуючи гіперзбудливість нейронів.

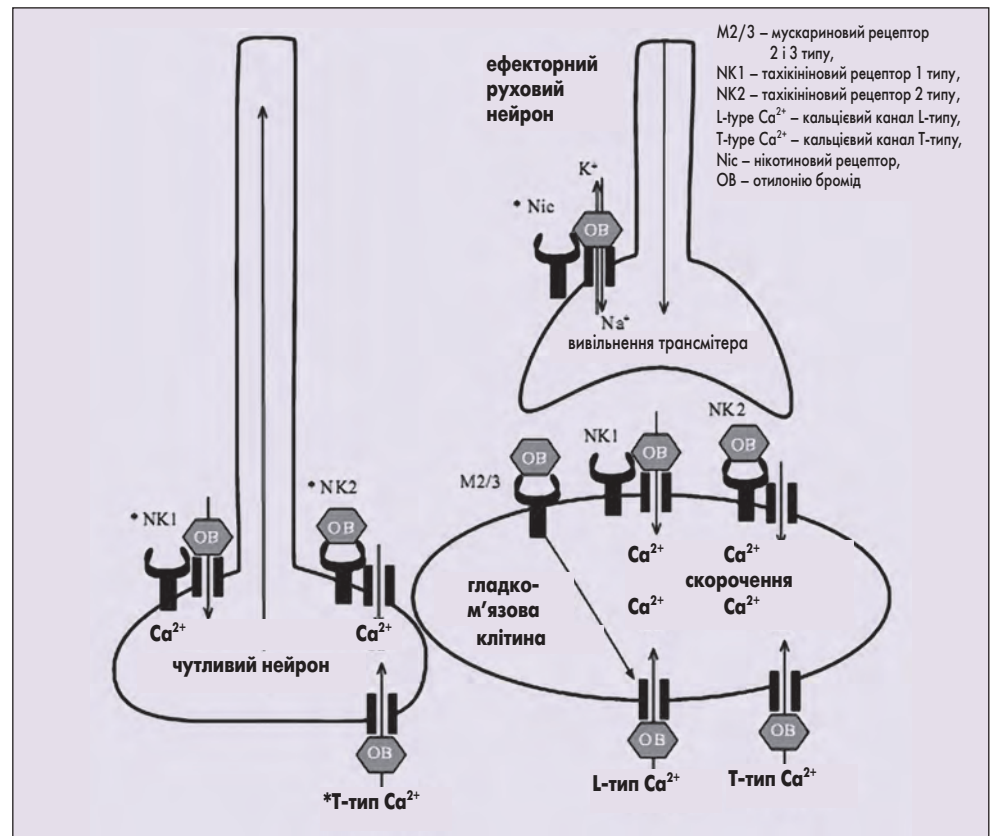


Рис. 2. Взаємодія отилонію броміду з рецепторами нейрогормонів і кальцієвими каналами гладком'язових клітин, моторних і сенсорних нейронів гастроінтестинального тракту. Отилонію бромід інгібує мобілізацію кальцію із позаклітинних джерел шляхом прямої блокади рецепторів нейрогормонів і кальцієвих каналів, що зменшує контрактильну відповідь гладком'язових клітин і, можливо (позначено \*), знижує збудливість сенсорних нейронів і еферентних рухових нейронів

### Вісцеральний біль

Біль і дискомфорт у животі є частими симптомами СПК і пов'язані із сенситизацією інтестинальних аферентних нервів та порушеною центральною обробкою сигналу (Drossman et al., 2002; Voeckxstaens et al., 2013). Унаслідок вісцеральної гіперчутливості сигнали з гастроінтестинального тракту, які у здорових осіб не викликають сенситизації, у пацієнтів з СПК проявляються болем (Drossman et al., 2002). Лікування отилонію бромідом знижує частоту абдомінального болю і зменшує здуття (Clave et al., 2011; Battaglia et al., 1998; Chang et al., 2011). Цей терапевтичний ефект може досягатися за допомогою низки механізмів. Так, розслаблення гладких м'язів під дією отилонію броміду може зменшувати біль і дискомфорт у животі, оскільки ці симптоми можуть викликатися підвищеною скоротливістю тонкої та товстої кишки (Chey et al., 2001). Крім того, встановлено, що отилонію бромід впливає на вісцеральну чутливість незалежно від моторики. У дослідженні Czimet і співавт. (2001) було продемонстровано зниження вісцеральної чутливості у відповідь на розтягнення баланом ректосигмоїдного відділу у пацієнтів з СПК. Підвищення болювого порогу, що спостерігалось в цьому дослідженні, вказує на пряму взаємодію отилонію броміду і чутливих аферентних нервів. Цей ефект частково може досягатися за допомогою пригнічення NK-рецепторів, а також кальцієвих каналів L- і T-типу гастроінтестинального тракту в інших тканинах, крім гладких м'язів. Встановлено, що активація нейрональних NK1- та NK2-рецепторів стимулює і сенситизує вісцеральні нерви та бере участь у розвитку абдомінальної гіперчутливості (Holzer, Holzer-Petsche, 2001; Toulouse et al., 2000; Maggi, 1997). Таким чином, отилонію бромід, пригнічуючи тахікінінергічні сигнали, може зменшувати біль і дискомфорт у животі у пацієнтів з СПК. Кальцієві канали L- і T-типу, що експресуються гангліями дорсальних корінців, забезпечують сенсорну іннервацію гастроінтестинального тракту (Mendelowitz et al., 1995). На експериментальних моделях у тварин було встановлено, що при СПК спостерігається підвищувальна регуляція кальцієвих каналів L-типу, а їх фармакологічна блокада інгібує вісцеральний біль, що свідчить про

залученість цих каналів у розвиток гіперчутливості (Qian et al., 2013). Отилонію бромід діє як антагоніст кальцієвих каналів L-типу, що може частково пояснювати сприятливий ефект препарату щодо болювих симптомів, які виникають за допомогою цього механізму. Нещодавно було виявлено, що кальцієві канали T-типу можуть бути ще однією потенційною мішенню для модулювання вісцерального болю (Marger et al., 2011). У цьому дослідженні в ноцицептивних первинно аферентних нейронах товстої кишки було ідентифіковано ізоформу  $CaV_{3.2}$  кальцієвих каналів T-типу, а її генетичне або фармакологічне інгібування на моделі СПК сприяло зменшенню болю. Отже, блокада кальцієвих каналів T-типу в сенсорних аферентних нервах товстої кишки може полегшувати абдомінальний біль і дискомфорт у пацієнтів з СПК, які отримують отилонію бромід.

Таким чином, отилонію бромід має широкий спектр фармакологічних властивостей, які проявляються локально і в сукупності забезпечують спазмолітичні ефекти та зменшення болю при СПК (рис. 2).

Дослідження механізмів дії препарату на молекулярному, клітинному і органному рівнях показали, що отилонію бромід проявляє різнобічні взаємодії з гладком'язовими клітинами і кишковою нервовою системою, зокрема в терапевтично значущих концентраціях змінює основні патерни моторики, інгібує M- і TK-рецептори, кальцієві канали L- і T-типу. Комбінована дія отилонію броміду на патерни моторики та сенсорні аференти дозволяє вважати цей препарат унікальним спазмолітиком, найбільш ефективним у лікуванні пацієнтів з СПК зі здуттям і абдомінальними спазмами, пов'язаними з підвищеною рухливістю товстої кишки. У недавніх дослідженнях було встановлено, що отилонію бромід може успішно застосовуватися при інших гастроінтестинальних розладах зі схожими симптомами, зокрема при дивертикулярній хворобі (Jung et al., 2010; Spiller, 2012).

Rychter J., Espin F., Gallego D. et al., Colonic smooth muscle cells and colonic motility patterns as a target for irritable bowel syndrome therapy: mechanisms of action of otilonium bromide. Ther Adv Gastroenterol 2014; 7 (4): 156-166.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

