

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальний медичинський університет ім. А.А. Богомольця, г. Київ

# Сравнительная эффективность различных спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника

**Синдром раздраженного кишечника (СРК) является общемировой проблемой, затрагивающей все расы и возрасты, а также оба пола людей (женщины болеют примерно в 2,5 раза чаще). Точная распространенность СРК не известна, однако считается, что в западных странах его средняя распространенность – около 15-20% всей популяции [3].**

СРК – это наиболее частая причина кишечных расстройств в обществе, наиболее общая причина, заставляющая пациентов обращаться к семейным врачам по поводу кишечных жалоб, и один из наиболее частых диагнозов, устанавливаемых гастроэнтерологами в западных странах. Так, в США на больных СРК ежегодно приходится 2,4-3,5 млн визитов к врачам и около 2,2 млн назначений. Следует отметить, что если к семейным врачам обращаются около 20-28% пациентов с СРК, то к гастроэнтерологам – только 1-2%. Около 70-80% больных с СРК вообще не обращаются за помощью к врачу и выпадают из поля зрения специалистов [13]. Учитывая, что пик заболеваемости СРК приходится на трудоспособный возраст (40-60 лет), своевременная диагностика и соответствующее лечение СРК имеют огромное медико-социальное значение.

Точные причины и патогенез СРК до конца не известны, поскольку при этом заболевании отсутствуют какие-либо специфические структурные и биохимические маркеры. Чтобы понять природу болезни, приходится обследовать множество органов и систем организма. Сам СРК относится к группе клинически очерченных состояний, которые известны как функциональные гастроинтестинальные расстройства. Они традиционно определяются как функциональные, потому что имеющиеся клинические проявления нельзя объяснить структурными или биохимическими изменениями.

В патогенезе СРК могут играть роль расстройства моторики, нарушение висцеральной чувствительности, дисрегуляция ЦНС и психопатологические отклонения, постинфекционное воспаление и иммунная дисфункция, пищевая аллергия и пищевая непереносимость, другие внешние и внутренние триггерные факторы. У некоторых пациентов установить точный патофизиологический механизм СРК не представляется возможным.

СРК представляет собой хроническое состояние, которое после своего дебюта в большинстве случаев сохраняется длительное время, нередко – всю жизнь. Классический СРК характеризуется как хроническое состояние с многообразными симптомами, главными из которых являются абдоминальная боль или дискомфорт, сопровождающиеся запором или диареей. Считается, что в инициации СРК большую роль играет предшествующая острая кишечная инфекция, индивидуальная непереносимость отдельных пищевых продуктов или пищевая аллергия [2, 6, 14]. Несмотря на то что функционирование кишечника нарушено, точно оценить эти отклонения с помощью существующих технологий невозможно, поскольку не существует определенного теста, позволяющего врачу сразу установить диагноз СРК.

Для первичной диагностики СРК в настоящее время используют Римские критерии III. Согласно им диагноз СРК можно заподозрить, если на протяжении 12 нед в течение последних 6 мес абдоминальная боль или дискомфорт сочетается с двумя из трех симптомов:

- облегчение после дефекации и/или
- сочетание симптомов с изменением частоты стула и/или

– сочетание симптомов с изменением консистенции стула.

Три или более из следующих симптомов подтверждают наличие СРК:

- изменение частоты стула (>3 р/сут или <3 раз в неделю);
- изменение формы стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) >1/4 дефекаций;
- нарушение акта дефекации (затруднение, недержание или чувство неполной дефекации) >1/4 дефекаций;
- выделение слизи с калом >1/4 дефекаций;
- чувство вздутия и распирания в животе >1/4 дефекаций.

Подразделение на подтипы (СРК с диареей, СРК с запорами, смешанный тип СРК, неопределенный тип СРК) основывается не на частоте, а на форме стула (согласно Бристольской шкале).

Лечение СРК, как и любого другого функционального заболевания, представляет собой сложную задачу. Стойкий клинический эффект даже при оптимально подобранном лечении отмечается не более чем у 25% больных [3, 13].

При СРК с диареей медикаментозное лечение в основном сводится к применению противодиарейных препаратов, таких как лоперамид, 5-НТ3-антагонистов, а также пробиотиков. При СРК с запорами в основном используют пищевые волокна, набухающие и осмотические слабительные (псиллиум, сорбитол, лактулоза, полиэтиленгликоль), 5-НТ4-агонисты и пробиотики. У пациентов с преобладанием болевого синдрома применяют спазмолитики и антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), 5-НТ3-антагонисты и 5-НТ4-агонисты). Для многих используемых в лечении СРК препаратов нет убедительных доказательств их преимущества перед плацебо.

Наиболее часто для лечения СРК назначают спазмолитики. Их широкое применение связано с тем, что расстройства моторики ЖКТ при СРК являются основным предметом изучения клиницистов на протяжении многих лет. Длительное время считалось, что нарушение двигательной активности кишки и кишечной перистальтики является центральной в развитии СРК и главной его причиной. В последние годы эта точка зрения была пересмотрена, и сегодня считается, что дисмоторные нарушения не являются основным и специфическим для СРК патофизиологическим механизмом, а скорее, носят вторичный характер. Тем не менее дисмоторные нарушения со стороны как толстой, так и тонкой кишки при СРК обнаруживаются очень часто. При СРК имеют место как гиперкинезия (проявляющаяся диареей), так и гипоккинезия (проявляющаяся запорами). Боль чаще всего возникает в тех местах, где происходит сокращение кишки.

Согласно одной из существующих теорий, сильные, «гигантские» сокращения кишки, отмечающиеся 1-3 раза в день и способствующие продвижению химуса по кишечнику, вызывают его спазм, который, в свою очередь, проявляется болью, диареей или запором. У больных с СРК часто фиксируют патологические всплески усиленной активности не только со стороны

толстой кишки, но и со стороны двенадцатиперстной и тощей кишок (так называемые дискретные кластерные сокращения) во время приема пищи. Кластерные сокращения – это группы распространяющихся малых сокращений кишки, длящиеся около 1 мин и возникающие каждую 2-ю минуту (так называемый минутный ритм). Такие кластерные сокращения чаще встречаются именно у больных СРК [2, 10].

Таким образом, несмотря на вторичный характер дисмоторных нарушений при СРК, их довольно высокая частота, участие в формировании основных клинических проявлений заболевания обосновывают широкое применение спазмолитиков в лечении данной патологии.

Спазмолитики можно разделить на три основные группы – антихолинергетики, прямые релаксанты гладкой мышечной ткани и мятное масло. К сожалению, эффективность блокады мускариновых рецепторов антихолинергическими препаратами, такими как скополамин (гиосцин), ограничивается их неселективностью, что приводит к атропиноподобным побочным эффектам и обуславливает неблагоприятный профиль безопасности и переносимости, ограничивающий их клиническое применение.

Среди миотропных спазмолитиков выделяют 3 основные группы с разными механизмами действия. Первая группа – это неселективные спазмолитики, такие как папаверин и дротаверин, являющиеся блокаторами фосфодиэстеразы цАМФ и цГМФ. Вторая группа – это селективные блокаторы кальциевых каналов – пинаверия бромид и отилония бромид, которые избирательно воздействуют на гладкие мышцы ЖКТ. Третья группа – это селективные блокаторы натриевых каналов гладких мышц ЖКТ, такие как мебеверин. Конечный этап действия любого из этих спазмолитиков – уменьшение концентрации ионов кальция в миоците и гладкомышечная релаксация [3]. Они проявляют свою эффективность в отношении симптомов СРК посредством снижения сократительной активности или спазмов пищеварительного тракта, которые ассоциируются с болью. Для пациентов с СРК, как уже было отмечено выше, характерны усиленные сокращения кишечника (в первую очередь сигмовидной кишки) в ответ на прием пищи или стресс, что может объяснить постпрандиальный дискомфорт и императивные позывы к дефекации.

В литературе неоднократно обсуждались особенности, преимущества и недостатки применения различных спазмолитиков при СРК [1, 4, 5, 8, 11, 12]. Какой группе препаратов отдавать предпочтение, решает клиницист с учетом конкретной клинической ситуации. Однако не вызывает сомнения то, что при относительно сравнимой клинической эффективности указанных групп медикаментов препараты с селективным действием на гладкие мышцы пищеварительной системы (мебеверин, отилония бромид, пинаверия бромид), безусловно, предпочтительнее, поскольку лишены побочных эффектов холинолитиков (ощущение сухости во рту, нарушение зрения,



С.М. Ткач

задержка мочеиспускания, рефлекторная гипотония кишечника) и системного вазодилатирующего действия, свойственного дротаверину и папаверину. Кроме того, при СРК пероральный прием неселективных препаратов в терапевтических дозах чаще всего малоэффективен, что диктует необходимость увеличения их дозы или парентерального введения. В свою очередь, это может вызывать головокружение, понижение возбудимости миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости вплоть до развития атриовентрикулярной блокады [8].

В связи с этим антихолинергические препараты и неселективные спазмолитики в настоящее время в лечении СРК применяются все реже, тогда как селективные спазмолитики по-прежнему популярны и широко используются, несмотря на синтез новых препаратов с другими механизмами действия (в частности, средств, модулирующих висцеральную гиперчувствительность).

Однако следует отметить, что и селективные спазмолитики эффективны далеко не у всех пациентов с СРК. Кроме того, профиль их безопасности и переносимости также неодинаков. Это подтверждают проведенные двойные слепые плацебо контролируемые исследования по изучению эффективности различных спазмолитиков, а также метаанализ этих исследований.

Среди селективных спазмолитиков в Украине и других европейских странах наиболее широко известен мебеверин, несколько менее – пинаверия бромид и отилония бромид. Последний препарат, широко применяемый в странах Европы под торговой маркой Спазмомен, только появился на украинском фармацевтическом рынке и еще мало известен отечественным врачам. Он имеет ряд преимуществ по сравнению с другими спазмолитиками, что подтверждают многочисленные данные доказательных исследований.

Отилония бромид (Спазмомен, «Берлин-Хеми Менарини», Германия) – спазмолитик миотропного действия, четвертичное аммониевое соединение – в несколько раз активнее папаверина. Механизм действия отилония бромида связан с регуляцией уровня внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>: он препятствует входу Ca<sup>2+</sup> из внеклеточного пространства и блокирует его мобилизацию из депо. Этот механизм имеет наибольшее значение именно в сокращениях толстой кишки. При этом отилония бромид уменьшает как амплитуду, так и частоту сокращений в отличие от папаверина, который в большей степени уменьшает амплитуду сокращений толстой кишки. Антихолинергические свойства отилония бромида выражены слабо и клинического значения не имеют [4, 7].

В отличие от других спазмолитических средств отилония бромид (Спазмомен) благодаря особенностям фармакокинетики является высокоселективным агентом. Он практически не абсорбируется после приема внутрь; абсорбция подвергается не более 3% препарата, поэтому он на 97% в неизменном виде через желчевыводящие пути экскретируется в ЖКТ. В связи с этим отилония бромид действует исключительно местно (в кишечнике) и не оказывает

Продолжение на стр. 52.

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

## Сравнительная эффективность различных спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника

Продолжение. Начало на стр. 51.

никаких системных эффектов, в том числе побочных. Благодаря механизму действия отилония бромид (Спазмомен) является наиболее эффективным при повышенной моторной активности толстой кишки, что чаще наблюдается при СРК, сопровождающемся диареей. Кроме того, благодаря блокаде тахикининовых рецепторов афферентных нервных клеток препарат снижает и висцеральную чувствительность, которая у больных с СРК, как известно, часто повышена [3, 6, 13].

По данным многих контролируемых исследований, эффективность и безопасность отилония бромида была достоверно выше, чем у других спазмолитиков. Так, в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании [1], проведенном у 315 больных с СРК, 160 из которых в течение 15 нед принимали отилония бромид по 40 мг 3 р/сут до еды, а 155 – плацебо, было показано достоверное уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома, значительно более выраженное улучшение качества жизни и достоверно большая частота ответа на лечение по сравнению с плацебо. Так, по оценкам пациентов, получавших отилония бромид, через 15 нед лечения снижение частоты болевых эпизодов было отмечено в 55,3% случаев (для сравнения: в группе плацебо – у 39,8%;  $p < 0,05$ ); снижение интенсивности боли – у 42,4% (в группе плацебо – 34%;  $p < 0,05$ ); уменьшение вздутия живота – у 42% (в группе плацебо – 30,2%;  $p < 0,05$ ); уменьшение или исчезновение пальпаторной болезненности сигмовидной кишки – у 42% (в группе плацебо –

у 30,2%;  $p < 0,05$ ). По оценкам исследователей, лечение в исследуемой группе было эффективным у 65,2% больных (в группе плацебо – у 49,6%;  $p < 0,01$ ).

В другом контролируемом исследовании [7] сравнивали эффективность отилония бромида и пинаверия бромида через 15 дней лечения каждым препаратом. При этом изучали общее количество болевых приступов, интенсивность боли, частоту стула и число побочных эффектов. Оказалось, что прием отилония бромида достоверно реже сопровождался возникновением болевых приступов (в среднем 11,7 приступов в течение 15 дней) по сравнению с приемом пинаверия бромида (14,85 приступов;  $p < 0,05$ ), хотя другие показатели между группами достоверно не отличались. При сравнении эффективности лечения обоими препаратами большинство пациентов (55,2%) отдали предпочтение отилония бромиду.

В исследовании L. Capurso и соавт. [4] сравнивали эффективность отилония бромида и мебеверина. Такие показатели, как интенсивность боли и частота стула, в обеих группах достоверно не отличались, хотя среди пациентов, получавших отилония бромид, было больше очень хороших результатов в уменьшении болевого синдрома (34,5 против 29%) и расстройств стула (18 против 9%). В группе больных, принимавших отилония бромид (Спазмомен), побочных эффектов не наблюдалось, в то время как среди пациентов, получавших мебеверин, они были отмечены в 3 случаях (сухость во рту, тахикардия, цефалгия).

Еще в одном контролируемом исследовании, проведенном T. Poynard и соавт.

[11], была продемонстрирована достоверно более высокая эффективность отилония бромида (в течение от 2 до 15 нед приема) по сравнению с тримебутином и плацебо.

В метаанализе S. Evangelista [8] сравнивалась эффективность отилония бромида и гиосцина (n-бутилскополамина бромид) по сравнению с плацебо в уменьшении хронической боли при СРК. Было установлено, что отилония бромид достоверно эффективнее гиосцина и плацебо.

В большом метаанализе, проведенном T. Poynard и соавт. [12] и включавшем данные 23 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, изучалась эффективность различных спазмолитиков: циметоприма, гиосцина, мебеверина, отилония бромида, пинаверия бромида и тримебутина – у 1888 больных с СРК. При этом эффективность активного препарата была изучена у 943 больных, эффективность плацебо – у 945 пациентов. Результаты метаанализа показали, что при СРК наибольшей эффективностью в уменьшении болевого синдрома по сравнению с плацебо среди всех изученных спазмолитиков обладал отилония бромид (47 по сравнению с 29% в группе плацебо). Далее в порядке убывания следовали пинаверия бромид, мебеверин, тримебутин и гиосцин.

Эффективность отилония бромида в лечении СРК сравнивалась и с другими методами лечения. Так, в исследовании D. Jackson и соавт. [9] была показана эффективность отилония бромида, сопоставимая с эффективностью трициклических антидепрессантов при значительно более

благоприятном профиле безопасности и переносимости. Исследования G. Villagrasa [14] показало значительное ( $p < 0,01$ ) уменьшение боли и метеоризма при приеме отилония бромида по сравнению с диетой с высоким содержанием пищевых волокон.

Таким образом, отилония бромид (Спазмомен) в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных и безопасных спазмолитиков в лечении СРК как при краткосрочном (2-3 нед), так и при долгосрочном (до 2 лет) применении. Его несомненными преимуществами являются локальное действие, сравнимые с плацебо безопасность и переносимость, отсутствие системных побочных эффектов, благодаря чему он практически не имеет противопоказаний и в отличие от других спазмолитиков может применяться в периоды беременности и лактации (при наличии прямых показаний и под контролем врача), а также у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями печени и почек.

### Литература

- Battaglia G. et al. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1003-1010.
- Burke C. Understanding IBS. McMahon Publishing Group, NY. – 2005. – 112 p.
- Camillieri M. Gastroenterology, 2001, 120: 652-668.
- Capurso L. et al. Clin Trials J 1984; 21: 285-291.
- Clouse R., Richter J., Heading R. et al. Gut, 2000; 11, V48: 21-29.
- Drossman D., Corazziari E., Talley N. et al. – 2nd ed. McLean V.: Degnon Associates. – 2000.
- Defrance P., Casini A. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 64-66.
- Evangelista S. Curr Pharm Des 2004; 10: 3561-3568.
- Jackson D. et al. Am J Med, 2000; 108 (1): 65-72.
- Jones J., Boorman J., Cann P. et al. Gut, 2000; 11, V47: 1-19.
- Poynard T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 355-361.
- Poynard T. et al. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 355-361.
- Thompson W., Longstreth G., Drossman D. et al. Gut, 1999; 45: 43-7.
- Villagrasa G. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 67-70.

## Оперативно Р Хроніка ключових подій Головне



### Новости FDA

#### Ингаляторы для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы, разрушающие озоновый шар, будут постепенно изыматься с рынка США

13 апреля FDA объявила, что 7 дозирующих ингаляторов, используемых для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), будут постепенно изыматься с американского рынка. Данное решение было принято в соответствии с обязательствами США в рамках Монреальского протокола – международного договора, разработанного для защиты озонового слоя путем снятия с производства химических веществ, которые ответственны за его разрушение. В список таких веществ вошли два ингалятора компании King Pharmaceuticals – Тайлед (недокромил) и Интал (кромоллин); два аэрозоля для ингаляций, которые производит компания Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, – Алупент (орципrenaлин) и Комбивент (комбинация сальбутамола и ипратропия); аэрозоль для ингаляций Азмакорт (триамцинолон, компания Abbott Laboratories); ингаляционная система Аэробид (Aerobid – флунизолид, Forest Laboratories) и Максэйр Аутохалер (Maxair Autohaler – пирбутерол, Graceway Pharmaceuticals). Эти ингаляторы содержат вещества, которые способны разрушать озоновый шар.

Пациентам, использующим данные ингаляторы, советуют проконсультироваться с лечащим врачом на предмет перехода на альтернативные средства терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы.

Официальный сайт FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

#### Руководство по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудной аорты

Фонд Американской коллегии кардиологов (ACCF) совместно с Американской ассоциацией сердца (AHA) и другими национальными сообществами представили руководство по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями грудной аорты.

Как известно, заболевания грудной аорты обычно протекают бессимптомно и в большинстве случаев обнаруживаются при возникновении острых, часто

смертельных осложнений. В диагностике патологии грудной аорты применяются различные методы исследования: эхокардиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др. В руководстве перечислены показания к использованию того или иного метода диагностики в различных клинических ситуациях.

Важным аспектом диагностики заболеваний аорты является знание диаметра последней – величины, которая зависит от нескольких факторов, в том числе возраста, пола, индекса массы тела пациента, а также от места, в котором производится измерение диаметра сосуда с помощью методов визуализации. У мужчин диаметр аорты больше, чем у женщин, однако с возрастом это различие сокращается. Одной единице индекса массы тела отвечает 0,27 мм диаметра аорты.

Руководство включает детальную информацию о диагностике и терапии таких патологий аорты, как атеросклероз, диссекция и аневризма аорты, васкулиты, различные воспалительные заболевания, генетическая патология, при которой происходит поражение аорты (например, синдром Марфана, Турнера) и др. Помимо важной информации о диагностике и терапии, в руководстве приведены иллюстрации и снимки срезов аорты при конкретных заболеваниях, что делает изложенный материал более доступным и максимально наглядным.

<http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/jacc.2010.02.015>

#### Проходит исследование вакцины против болезни Альцгеймера

В этом году началась вторая фаза клинического исследования потенциальной вакцины против болезни Альцгеймера. Мультицентровое клиническое исследование эффективности препарата, разработанного австрийской фирмой AFFiRiS AG, будет проводиться в Австрии и еще 5 европейских странах – Германии, Франции, Чехии, Словакии и Хорватии. Всего в исследовании будут принимать участие 420 добровольцев из указанных стран.

Вакцина создана с использованием технологии AFFITOME®, при которой вместо антигена или его фрагментов используются небольшие аминокислотные последовательности на молекуле-носителе, которые за счет молекулярной мимикрии способны вызывать иммунный ответ. В случае болезни Альцгеймера антигеном будет служить бета-амилоид, накопление которого в нервной системе и приводит к развитию данного заболевания.

Ранее уже была показана безопасность и переносимость вакцины под кодовым названием AD02, в центре внимания настоящего исследования – ее эффективность. Интересно, но всего несколько недель назад компания AFFiRiS AG объявила о решении начать в 2011 г. первую фазу исследования вакцины для лечения болезни Паркинсона. Кроме того, компания разрабатывает вакцины для борьбы с атеросклерозом, гипертензией и еще тремя заболеваниями, названия которых пока не разглашаются. Результаты исследования вакцины против болезни Альцгеймера планируется получить к 2012 г.

[http://www.affiris.com/html/en/presse\\_medien/pressemeldungen.html](http://www.affiris.com/html/en/presse_medien/pressemeldungen.html)

Подготовила **Ольга Татаренко**