

Місце та роль отилонію броміду в лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Актуальною проблемою гастроентерології протягом багатьох років залишається синдром подразненого кишечника (СПК) – патології, що негативно впливає на якість життя пацієнта, призводить до зниження працездатності та збільшення витрат на систему охорони здоров'я. Питання сучасних можливостей діагностики та лікування СПК були обговорені провідними спеціалістами галузі в рамках вебінару, присвяченого СПК та больовому синдрому в гастроентерології.



Першим спікером вебінару став завідувач відділення гастроентерології лікарні Bolognini (Серіате, Італія), професор Fabio Pace, який представив оновлені клінічні рекомендації щодо діагностики та лікування СПК:

– СПК – один із найпоширеніших функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що проявляється вісцеральною гіперчутливістю. Аналіз пошукової активності терміну «СПК» у Google, згідно з даними сервісу Google Trends, свідчить про високий інтерес населення до проблеми, що особливо виражено у розвинених країнах (R. Flanagan et al., 2021). Дані, отримані у 53 дослідженнях, проведених у 38 країнах, свідчать, що загальна поширеність СПК, діагностованого згідно з Римськими критеріями III, складає 9,2% (95% довірчий інтервал – ДІ – 7,6–10,8). У 6 дослідженнях, проведених у 34 країнах, де керувалися Римськими критеріями IV, загальна поширеність СПК склала 3,8% (95% ДІ 3,1–4,5) (P. Oka et al., 2020). Специфічність та чутливість Римських критеріїв IV перегляду становить 82,9 та 82,4% відповідно, у той час як Римські критерії III характеризуються високою чутливістю – 85,8%, проте низькою специфічністю – 65% (C.J. Black et al., 2020).

СПК – функціональний розлад ШКТ, який проявляється групою симптомів, зокрема абдомінальним болем, здуттям живота, діареєю та/або запором. При цьому структурні або органічні зміни відсутні. Тригерами можуть бути тип харчування, стрес та застосування окремих медичних препаратів. Окрім цього, СПК суттєво знижує якість життя пацієнтів, що робить його однією з найактуальніших проблем сьогодення (W.G. Thompson et al., 1999). На відміну від Римських критеріїв III, у IV перегляді поняття «дискомфорт» було виключено, а головним діагностичним критерієм СПК вказаний рецидивуючий абдомінальний біль (B.E. Lacy et al., 2016). СПК часто асоціюється з іншими супутніми соматичними захворюваннями, включаючи синдром хронічного тазового болю (інтерстиціальний цистит та хронічний простатит), вульводинію, гіперактивний сечовий міхур, передменструальний синдром, сексуальну, в тому числі еректильну дисфункцію, хронічний тазовий біль, синдром фіброміалгії, синдром хронічної втоми, мігрень, розлади харчової поведінки, харчову непереносимість тощо (P. Enck et al., 2016). СПК зумовлює більш виражене зниження якості життя пацієнтів, у порівнянні із загальною популяцією, групою пацієнтів із астмою, мігренню та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (L. Frank et al., 2002). Окрім цього, у дослідженні F. Pace та співавт. (2003) було виявлено, що СПК знижував якість життя пацієнтів тією ж мірою, що й запальні захворювання кишечника (ЗЗК) у стадії ремісії.

Патофізіологія СПК є багатофакторною та включає порушення кишкового мікріобіому, адаптації, генетичні фактори, психологічні розлади, імунну дисфункцію тощо (A.E. Foxx-Orenstein et al., 2016). У дослідженні M. Rajilic-Stojanovic та співавт. (2011) були показані суттєві відмінності якісного та кількісного складу мікрофлори в осіб із СПК у порівнянні зі здоровими особами, що, зокрема, пов'язано із вдвічі збільшеним співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та зниженням на 50% рівня *Bifidobacterium* у пацієнтів із СПК. Вже відомі на сьогодні тропізм вірусу SARS-CoV-2 до ШКТ та існування осі «кишечник – мозок» в подальшому можуть бути причиною зростання рівня

постковідних функціональних гастроінтестинальних розладів (M. Schmulson et al., 2021).

Встановлення діагнозу СПК ґрунтується на виявленні його основної симптоматики згідно з Римськими критеріями IV, ретельного збору анамнезу з метою виявлення симптомів тривоги, наявності яких є показанням до подальшого поглибленого обстеження. За відсутності таких симптомів підтверджується діагноз функціонального захворювання, а подальша діагностична програма передбачає проведення мінімальної кількості загальноклінічних аналізів (P. Moayyedi et al., 2017). Вагоме значення для вирішення питання стосовно стратегії лікування при СПК має оцінка тригерів захворювання, таких як дієта, стрес тощо. Детальний збір анамнезу дозволяє оцінити вплив симптомів на повсякденне життя пацієнта та виявити можливі провокувальні фактори, а також встановити наявності супутніх психологічних, гінекологічних, урологічних або ревматологічних захворювань, які можуть вплинути на лікування. Оновлені клінічні настанови Американського коледжу гастроентерології (ACG) рекомендують позитивну діагностичну стратегію, протилежну діагностичній стратегії виключення, для пацієнтів із симптомами СПК, що дозволить зменшити час до початку терапії та знизити витрати на лікування. У пацієнтів із підозрою на СПК з діареєю слід провести серологічне дослідження для виключення целиації та визначити рівень фекального кальпротектину для виключення ЗЗК (B.E. Lacy et al., 2021). Для зменшення симптомів СПК можна спробувати призначити пацієнту на нетривалий час дієту з низьким вмістом FODMAP (ферментовані олігосахариди, дисахариди, моносахариди та поліолі). Незважаючи на численні дослідження, що підтверджують ефективність призначення пробіотиків при СПК, ACG не рекомендує їх застосування у зв'язку із недостатньою кількістю даних щодо їх ефективності, так само як не рекомендує проведення трансплантації фекальної мікробіоти. Загалом, недоліками настанови ACG є виключення з рекомендацій багатьох популярних ефективних засобів із високим показником NNT (number needed to treat – кількість пацієнтів, яку необхідно пролікувати), якщо дослідження, що підтверджують їх ефективність, не є новими, рекомендуючи натомість застосування нішевої та дорогавартісної терапії.



Про сучасні можливості лікування СПК розповів завідувач відділення гастроентерології, гепатології та інфекційних хвороб університету Отто фон Геріке (Магдебург, Німеччина), професор Peter Malfertheiner:

– Щорічно у Німеччині діагностують близько 1 млн нових випадків СПК. При цьому встановлення точного діагнозу нерідко займає багато часу та включає проведення вартісних і не завжди обґрунтованих діагностичних процедур. Критеріями встановлення діагнозу СПК є рецидивуючий абдомінальний біль, що турбує не менше 1 дня на тиждень протягом не менше 3 останніх місяців, у поєднанні як мінімум із двома з наступних симптомів:

- зв'язок із дефекацією;
- зв'язок зі змінами частоти випорожнення;
- зв'язок зі зміною форми (консистенції) калу.

Згідно з Бристольською шкалою оцінки калу, розрізняють СПК із переважанням запорів (СПК-3), діареї (СПК-Д) та СПК змішаного типу (СПК-М).

При першому контакті лікаря з таким пацієнтом необхідно оцінити наявності симптомів тривоги, які свідчили би про наявність органічної патології, зокрема целиації, колоректального раку, дивертикульозу, ЗЗК, ішемічного коліту тощо (T. Wilkins et al., 2012).

Важливу роль у формуванні СПК відіграють порушення, що виникають на периферії, зокрема харчова непереносимість, гострі гастроінтестинальні інфекції, запальні процеси слизових оболонок органів ШКТ, абдомінальні або тазові хірургічні втручання та менструація, а також порушення з боку центральної нервової системи, до яких належать психоемоційний стрес, тривожність, депресія, соматизація тощо (A.C. Ford et al., 2018).

На молекулярному рівні механізм розвитку СПК є мультифакторним та включає порушення і підвищену проникність кишкового епітелію, дисбіоз, імунне запалення у стінці кишечника, порушення вісцеральної чутливості.

Терапія СПК спрямована на подолання його основних проявів – абдомінального болю, здуття живота, діареї та запору. Перш за все необхідно налагодити комунікацію між лікарем та пацієнтом, надати чіткі рекомендації щодо модифікації способу життя та дотримання дієти. Вибір подальшої медикаментозної тактики ведення залежить від варіанту СПК. Так, пацієнтам, у яких домінуючим симптомом є абдомінальний біль або які належать до групи СПК-М, як першу лінію лікування застосовують спазмолітичні засоби; пацієнтам із СПК-З призначають препарати, що послаблюють; при СПК-Д – протидіарейні. У разі неефективності призначеного лікування як другу лінію терапії пацієнтам із перевагою больового синдрому або СПК-М рекомендоване призначення нейромодуляторів, що впливають на вісь «кишечник – мозок», зокрема трициклічних антидепресантів та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Пацієнтам із запором можуть бути призначені кишкові секретогоги або агоніст 5-HT₄-рецепторів, а при переважанні діареї – антагоністи рецепторів серотоніну підтипу 5HT₃, елуксадолін або напівсинтетичний антибіотик рифаксимін. У разі неефективності цих препаратів необхідно додати психотерапевтичне лікування (D.H. Vasant et al., 2021).

Провідна роль у терапії пацієнтів із СПК, в яких основною скаргою є абдомінальний біль, та хворих із СПК-М належить спазмолітикам. Ефективність цього класу препаратів була продемонстрована у метааналізі, який включав 26 рандомізованих контрольованих досліджень. Серед пацієнтів, що отримували спазмолітики, у меншій кількості осіб зберігалися загальні симптоми або біль у животі (відносний ризик 0,65; 95% довірчий інтервал 0,56–0,76; A.C. Ford et al., 2018).

Одним із найбільш вивчених ефективних і безпечних селективних спазмолітиків для лікування СПК сьогодні визнаний отилонію бромід (**Спазмомен®**), який чинить спазмолітичну дію на гладкі м'язи дистального відділу кишечника, що досягається завдяки його здатності блокувати кальцієві канали та наявності м'якої антиму斯卡ринової дії. **Спазмомен®** застосовується для полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладких м'язів дистальних відділів кишечника у пацієнтів віком від 18 років. У дослідженні L. Capurso та співавт. (1984) ефективність отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу та мебеверину в дозі 135 мг 3 р/добу виявилася співставною, при цьому краща переносимість спостерігалася у групі хворих, які приймали **Спазмомен®**. Окрім цього, прийом отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу вірогідно рідше супроводжувався виникненням больових нападів порівняно з прийомом пінаверію броміду в дозі 50 мг 3 р/добу при порівнянні їх ефективності через 15 днів лікування цими препаратами (p<0,05; P. Defrance, A. Casini, 1991).

Продовження на стор. 4.

Місце та роль отилонію броміду в лікуванні пацієнтів із синдромом подразненого кишечника

Продовження. Початок на стор. 3.

Високий профіль безпеки отилонію броміду зумовлений його здатністю проникати безпосередньо у місце фармакологічної дії через стінку кишечника, із дуже низьким системним всмоктуванням лікарського засобу після перорального застосування.

У терапевтичних дозах лікарський засіб **Спазмомен®** добре переноситься. Дані безпеки застосування отилонію броміду схожі з плацебо. Про виникнення у людини будь-яких серйозних порушень при передозуванні препарату не повідомлялося. Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі.

Таким чином, застосування препарату **Спазмомен®** (1 таблетка 2-3 р/добу) показано для симптоматичного лікування пацієнтів із СПК і спазмами дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладких м'язів дистальних відділів кишечника в пацієнтів старше 18 років.



Про ефективність отилонію броміду у лікуванні пацієнтів із СПК розповів керівник досліджень та академічного розвитку лікарні де Матаро (Іспанія), доцент кафедри хірургії Автономного університету Барселони, доктор медичних наук Pere Clave:

— Основними патернами моторики товстої кишки є спонтанні міогенні ритмічні фазові скорочення і стимульовані нейрогенні скорочення гладких м'язів кишечника. Міогенні ритмічні фазові скорочення в основному відповідають за перемішування хімусу та викликаються спонтанними періодичними деполяризаціями гладком'язових клітин — так званими повільними хвилями, які генеруються інтерстиціальними клітинами Каджала — пейсмейкерами гастроінтестинального тракту. При цьому тривалість і амплітуда скорочень залежать від цитоплазматичного інфлюксу кальцію (M. Auli, P. Clave et al., 2008).

Еферентні нейрони здійснюють збуджуючий або гальмівний вплив на ефектори. Серед ефекторних нейронів є мотонейрони, які іннервують гладкі м'язи травного каналу. Так, під впливом нехолінергічного

медіатора ацетилхоліну збуджувальні холінергічні нейрони викликають скорочення циркулярних м'язів вище знаходження хімусу в кишці, у той час як гальмівні їх розслаблюють нижче рівня хімусу, що покращує просування кишкового вмісту в дистальному напрямку. Нейрогенні скорочення, такі як гігантські мігруючі скорочення, просувають хіму по товстій кишці та генеруються незалежно від повільнохвильової активності ентеральних нервів і постійного вивільнення ацетилхоліну (Sanders, 2008; Sarna, 2006). Розслаблення 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 й інтерстиціальними клітинами Каджала, залежать від цитоплазматичного інфлюксу кальцію. Отилонію бромід та ніфедипін є дозозалежними інгібіторами спонтанних ритмічних фазових скорочень. Крім того, отилонію бромід дозозалежно знижує амплітуду сегментарних та пропульсивних скорочень сигмоподібної кишки людини, не впливаючи при цьому на латентний період, не знижуючи нормальну моторику кишечника та не викликаючи запор.

Отилонію бромід має специфічні інгібіторні властивості в основному щодо кальцієвих каналів L-типу, проте інгібує також і кальцієві канали T-типу, мускаринові й тахікінінові рецептори. Отилонію бромід взаємодіє із рецепторами нейrogормонів та кальцієвими каналами гладком'язових клітин, моторних і сенсорних нейронів гастроінтестинального тракту.

Виражена спазмолітична дія отилонію броміду була підтверджена у дослідженнях *in vitro*. Отилонію бромід є потужним інгібітором спонтанних ритмічних фазових скорочень, сегментарних, пропульсивних та тонічних скорочень кишечника, має специфічні інгібіторні властивості щодо кальцієвих каналів L-типу, запобігаючи проникненню іонів кальцію у гладкі м'язи кишечника, зменшуючи тим самим тригерний фактор скорочувальної активності та забезпечуючи спазмолітичний ефект. Додатковий фармакодинамічний ефект досягається шляхом інгібування кальцієвих каналів T-типу та мускаринових рецепторів. Пригнічуючи тахікінінові рецептори гладком'язових клітин та чутливих первинних аферентних нейронів, отилонію бромід може зменшувати біль і дискомфорт у животі у пацієнтів із СПК.

При пероральному прийомі отилонію бромід практично не всмоктується в системний кровообіг і акумулюється в стінках тонкої та товстої кишки, де його концентрація принаймні в 1000 разів вища, ніж у плазмі. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що 97,8% прийнятого внутрішньо отилонію броміду виводиться з калом і тільки 0,71% — із сечею.

Ми проаналізували 3 незалежних клінічних випробування зі схожим дизайном, в яких вивчали клінічну ефективність отилонію броміду в дозі 40 мг 3 р/добу протягом 15 тижнів у порівнянні з плацебо (Battaglia et al., 1998; Clave et al., 2011; Menarini IFR, 2012). Загалом у групі отилонію броміду та плацебо у співвідношенні 1:1 було включено та рандомізовано 883 пацієнта із СПК, серед яких 69,8% становили жінки, а середній вік обстежуваних склав 46,2 року. Критеріями включення були вік >18 років, відсутність органічної патології у пацієнтів старше 50 років та відповідність діагнозу СПК за актуальними діагностичними критеріями Римського консенсусу. 25,7% пацієнтів належали до групи СПК-Д, 28,1% — СПК-З та 46,2% — СПК-3. Отилонію бромід продемонстрував виражений терапевтичний ефект у порівнянні з плацебо при оцінці ефективності призначеного лікування через 10 та 15 тижнів, про що свідчило значне зменшення інтенсивності та частоти епізодів абдомінального болю, оцінених пацієнтами. Варто зауважити, що виражений плацебо-ефект спостерігали при оцінці інтенсивності та частоти виникнення абдомінального болю, загального індексу болю та вираженості метеоризму через 5 тижнів від початку лікування, проте через 10 та 15 тижнів ефективність отилонію броміду ставала очевидною (рис. 1-2).

У групі отилонію броміду спостерігали тенденцію до більш вираженого зниження частоти випорожнень, проте суттєвих відмінностей між групами не було.

Згідно з оцінками лікарів, частка пацієнтів, у яких було відмічено регрес симптомів СПК, становила 55% на 10-му тижні й 63,9% — на 15-му тижні лікування. При оцінці ефективності терапії отилонію бромідом частка тих пацієнтів, у кого було відмічено регрес симптомів СПК, становила 71,8% на 10-му тижні й 77,2% — на 15-му тижні лікування.

Результати нещодавно проведеного клінічного дослідження показали, що профіль безпеки та переносимості отилонію броміду є співставним із таким у плацебо (Clave et al., 2011).

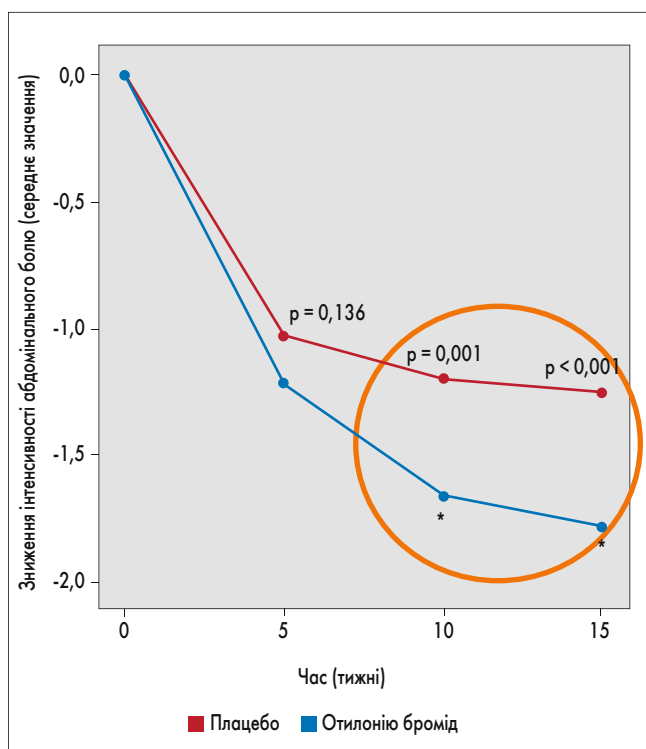


Рис. 1. Динаміка інтенсивності абдомінального болю на тлі застосування отилонію броміду та плацебо

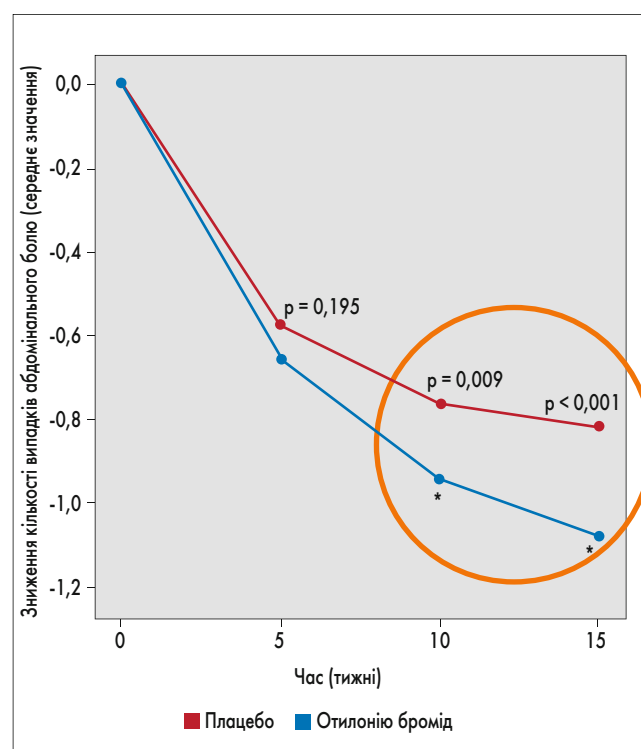


Рис. 2. Динаміка кількості епізодів абдомінального болю на тлі застосування отилонію броміду та плацебо

Таким чином, проведений аналіз трьох досліджень дав змогу продемонструвати, що отилонію бромід (**Спазмомен®**) є значно ефективнішим за плацебо у лікуванні пацієнтів із СПК за оцінкою лікаря та пацієнта, про що свідчить зниження вираженості та частоти епізодів абдомінального болю, зниження вираженості абдомінального болю за оцінкою глобального індексу болю та кращий терапевтичний ефект щодо зменшення метеоризму. При цьому отилонію бромід не має вираженого впливу на частоту випорожнень. Окрім цього, у дослідженні OBIS було продемонстровано перевагу отилонію броміду над плацебо відносно частоти припинення лікування внаслідок рецидиву симптомів, а ефект, досягнутий після закінчення лікування отилонію бромідом, зберігався при подальшому спостереженні, що підтверджує довгострокову ефективність отилонію броміду в пацієнтів із СПК. Зниження вираженості симптомів СПК при призначенні отилонію броміду відмічається, починаючи від 10-го тижня лікування, а найбільш помітним терапевтичний ефект стає на 15-му тижні лікування й утримується надалі.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ 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



Інформація³ про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Спазмомен® (особливо розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг; **Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. Дози. Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза 80-120 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Побічні реакції. При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні плацебо/

еталонного лікарського засобу. **Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози.

¹ Battaglia G. et al; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10.

² Clave P. et al; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4):432-42.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен® від 11.05.2018 № 908 Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ. Глінікер Бер 125,12489, Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

UA-Spa-02-2021-V1-print затв. 27/05/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**