

Stefano Evangelista, Chiara Traini, Maria Giuliana Vannucchi

# Отилонію бромід: препарат зі складним механізмом дії

**Отилонію бромід (рис. 1), відкритий декілька років тому групою «Менаріні» [1] серед низки четвертинних солей заміщеного 2-аміноетил-N-бензоїламінобензату, має здатність розслабляти гладенькі м'язи та водночас характеризується антагоністичним ефектом щодо надходження іонів  $\text{Ca}^{2+}$  усередині міоцитів. Ці властивості відрізняють отилонію бромід (ОБ) від класичних спазмолітиків (таких як скополамін) [1]. ОБ активно досліджувався, і наразі він широко застосовується в світі у терапії синдрому подразненого кишечника (СПК). ОБ приймають перорально; при цьому через погане всмоктування у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) він проявляє активність переважно у товстій кишці. Дані досліджень з оцінювання активності ОБ на клітинному рівні та результати вивчення його ефективності, представлені у цьому огляді, мають допомогти лікарям краще зрозуміти складний механізм дії цього препарату.**

## Фармакокінетика ОБ

### Абсорбція, плазмові концентрації та екскреція

Фармакокінетику ОБ вивчали в експериментальних дослідженнях після введення тваринам [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ. Було встановлено, що у ШКТ абсорбувалося лише 3% дози препарату. ОБ не проникав через гематоенцефалічний бар'єр, а абсорбована фракція препарату швидко виводилася (переважно з калом) [2]. У подальших дослідженнях, виконаних Shin та співавт. [3], підтверджено низьку біодоступність ОБ – 1,1%.

Низька абсорбція препарату та його локальна активність були підтверджені у ході досліджень фармакокінетики, проведених за участю добровольців [4-6] і пацієнтів з СПК [7, 8]. Так, у дослідженні Jochemsen та Crawley [5], розглянутому Evangelista [2], 5 здорових добровольців чоловічої статі приймали [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ перорально у дозі 20 мг; після цього визначали рівень радіоактивності у цільній крові, сечі та калі. Рівень радіоактивності плазми був дуже низьким, і у більшості випадків виявлявся протягом перших 2-6 год після прийому. Найвища плазмова концентрація (10,8 екв/мл) досягалася через 2 год. Лише 0,71% міченого радіоізоотопом препарату виводилося з сечею через 96 год, і після цього при аналізі зразків сечі радіоактивність вже не виявлялася. До 97% міченого радіоізоотопом препарату виводилося з фекаліями за 7 днів, і більшість була асоційована з незміненим ОБ [2].

У ході іншого дослідження 6 здорових добровольців перорально приймали ОБ у дозі 40 мг [4]. Було встановлено, що у всіх добровольців плазмова концентрація ОБ була нижчою за мінімальний доступний для визначення рівень, – це підтвердило, що препарат погано всмоктується. У дослідженні за участю 10 пацієнтів Capurso та співавт. [7] оцінювали ступінь абсорбції ОБ після його локального введення у ШКТ у дозі 300 мг під час ендоскопії; рівні препарату у плазмі вимірювали через 30 хв; 1; 2 та 4 год після інстиляції. Через 4 год у плазмі крові більшості пацієнтів виявляли лише сліди ОБ або ж він взагалі не визначався.

## Селективне захоплення на рівні нижніх відділів ШКТ

Локалізація ділянок зв'язування ОБ була проаналізована в експерименті методом ауторадіографії із застосуванням світлової мікроскопії [10]. Препарат візуалізувався після інкубації *in vitro* заморожених зразків гастроінтестинальних зрізів з [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ у концентрації 10 нМ. При цьому було показано специфічне накопичення міченого ОБ у гладеньких м'язах стінки товстої і прямої кишки. На відміну від цього, у шлунку та тонкій кишці не відзначалося специфічного накопичення [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ. Спорідненість ОБ до цих відділів ШКТ була щонайменше у 50 разів меншою за таку до гладеньких м'язів товстої та прямої кишки [10].

Ін'єкційне введення [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ у стінку товстої кишки *in vivo* [10] призводило до значущого накопичення препарату у гладеньких м'язах через 2 хв. Кількість зв'язаного міченого препарату була пропорційна дозі [10].

У дослідженні за участю пацієнтів, яким проводили резекцію частин тонкої кишки [11], вимірювали радіоактивність у декількох ділянках кишечника після перорального прийому [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ (40 мг; 12 год та 30 хв перед хірургічним втручанням) або після його внутрішньопросвітної інстиляції (150 мг під час колоноскопії). При цьому виявлено переважну локалізацію ОБ у гладеньких м'язах

товстої кишки – це вказує на тканинну/органну селективність захоплення препарату.

Evangelista та співавт. [12] підтвердили високу тропність ОБ до кишечника в експериментальних тварин. Після перорального прийому [ $^{14}\text{C}$ ]-ОБ (2 мг/кг маси тіла) ОБ погано абсорбувався, його плазмові рівні були у 1000 разів нижчими, ніж у кишечнику. ОБ захоплювався кишковою стінкою, у той час як в інших тканинах його дози виявилися незначними. Catalioto та співавт. [13] оцінили кишкову проникність ОБ *in vitro* на моношарах клітин лінії CaCO-2. Вони встановили, що ОБ – це препарат з трансклітинним шляхом транспортування, абсорбцію якого прискорюють солі жовчних кислот. Р-глікопротеїн шляхом стимуляції ефлюксу ОБ сприяє видаленню надлишку препарату, обмежуючи його розподіл кишковою стінкою [13].

Ця своєрідна фармакокінетика препарату була підтверджена у загальних фармакологічних дослідженнях. При пероральному застосуванні у дозах, здатних проявляти спазмолітичну активність, ОБ не чинив ефектів, що зазвичай асоціюються з прийомом спазмолітичних засобів. ОБ позбавлений як центральних, так і периферичних атропіноподібних ефектів, а також не інгібував шлункову секрецію, що підтвердило його низьку системну абсорбцію [2].

## Фармакодинаміка ОБ

Механізм дії ОБ є множинним, оскільки він здатний впливати на внутрішньоклітинне і позаклітинне проходження  $\text{Ca}^{2+}$ , інгібувати  $\text{Ca}^{2+}$ -канали, а також зв'язуватися з мускариновими та тахікініновими рецепторами (рис. 2).

### Дослідження *in vitro*

При оцінюванні профілю зв'язування з більш ніж 60 різними рецепторами та іонними каналами відзначено, що ОБ має субмікромолярну спорідненість до мускаринових рецепторів (M1, M2, M4, M5) та рецепторів факторів активності тромбоцитів і мікромолярну афінність – до кальцієвих каналів типу L [14]. Препарат продемонстрував найвищу афінність до м'язового шару товстої та прямої кишки. У товстій кишці експериментальних тварин ОБ конкурентно взаємодіяв з ділянками зв'язування верапамілу у кальцієвих каналах L-типу та у мускаринових рецепторах M2 [14]. Конкурентне зв'язування ОБ з нейрокініновими рецепторами NK2 було продемонстроване Santicoli та співавт. [15] у морських свинок. У цьому експерименті ОБ дозозалежно витісняв [ $^{125}\text{I}$ ]-NKA (нейрокінін А), а також інгібував зв'язування агоніста NK2-рецепторів – [3H]-SR 48968 [15]. У досліді на товстій кишці людини препарат продемонстрував здатність селективно інгібувати інтерналізацію рецепторів, індуковану агоністом NK2-рецепторів.

### Електрофізіологічні дослідження

Продемонстровано, що ОБ взаємодіє з потенціал-залежними каналами (ПЗК) як L-, так і T-типу [17, 18]. Як відомо, саме надходження через ПЗК іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у гладеньком'язові клітини кишечника є основним шляхом запуску його скоротливої активності. У молекулярних дослідженнях показано, що ОБ здатний взаємодіяти з  $\beta$ -субодиницею кальцієвого каналу L-типу, котра

збільшує потік іонів через нього [17]. У циркулярному м'язовому шарі товстої кишки людини ОБ пригнічує проходження іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через канали L-типу на 25% при концентрації 0,9 мкМ і на 90% – при концентрації 9 мкМ. При цьому ОБ не впливає на потік іонів  $\text{Na}^{+}$  або  $\text{K}^{+}$ .

### Механічні дослідження

У цих дослідженнях спостерігалось, що ОБ здатний пригнічувати моторику ШКТ – як спонтанну, так і індуковану електричною стимуляцією або введенням стимулюючих речовин (ацетилхоліну, карбахоліну, гістаміну, нікотину, серотоніну, тахікінінів та ін.) [25, 27, 33, 34]. Strege та співавт. [17] продемонстрували, що ОБ блокує вхід  $\text{Ca}^{2+}$  у гладеньком'язові клітини кишечника людини шляхом блокування ПЗК та проявляє спазмолітичну активність щодо циркулярних м'язових волокон порожньої кишки. Santicoli та співавт. [15] і Martinez-Cutillas та співавт. [22] показали, що ОБ інгібує скоротливість гладеньких м'язів кишечника морських свинок та шурів, індуковану стимуляцією мускаринових рецепторів і рецепторів NK1 та NK2 (рис. 2).

Дослідження імунофлуоресцентним методом свідчать, що ОБ інгібує епітеліальні мускаринові рецептори типу M3 та може проявляти потужну антисекреторну активність, яка корисна при варіанті СПК з переважанням діареї [31]. Що ж стосується тахікінінів, то ОБ пригнічує скоротливі реакції, індуковані активацією NK1-рецепторів [15]. Примітно, що ОБ прямо не взаємодіє з NK1-рецептором, але, ймовірно, унеможливає позаклітинне проходження  $\text{Ca}^{2+}$ . Як також повідомлялося в експериментах з оцінювання зв'язування [15], ОБ може прямо взаємодіяти з NK2-рецепторами. Показано, що у гладеньком'язових клітинах кишечника людини ОБ дозозалежно інгібує індуковане активацією NK2-рецепторів проходження  $\text{Ca}^{2+}$ , і це інгібування зберігається у присутності ніфедипіну [22].

Результати цих досліджень надають молекулярну основу для розуміння спазмолітичного ефекту ОБ. Зокрема, комбінація блокади  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів із антагонізмом щодо мускаринових і тахікінінових рецепторів, ймовірно, є найкращим поясненням впливу ОБ на гладенькі м'язи кишечника (рис. 2).

### Дослідження *in vivo*

У проведених на сьогодні дослідженнях *in vivo* виявлено, що ОБ здатний пригнічувати моторну активність ШКТ, яка виникає у відповідь на різноманітні стимулятори скоротливості та електростимуляцію, а також у базальних умовах [28, 38].

### ОБ та нейротрансмісія

Значний масив доказів, отриманих як у метааналізах [39-41], так і у нещодавніх клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з СПК [9, 42], свідчить про наявність у ОБ знеболюючого ефекту. Також було показано, що ОБ зменшує вісцеральну гіперчутливість у пацієнтів з СПК [43, 44]. Є дані про здатність ОБ впливати на ентєральну нейротрансмісію. Вважається, що основним механізмом цього є блокада  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів L-типу. Завдяки їй ОБ порушує переміщення NK1-рецепторів від плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин та до неї, зберігаючи рецептор інтерналізованим і недоступним для активації [45-47]. Оскільки в імуногістохімічних дослідженнях показано, що кишкові нейрони експресують  $\text{Ca}^{2+}$ -канали L-типу [44], ОБ, ймовірно, може безпосередньо впливати на них, а також діяти на пресинаптичному рівні, впливаючи на міжнейронну комунікацію [47].

### Висновки

Таким чином, знання про складну фармакологію ОБ істотно розширилися та, зокрема, засвідчили постійну участь ентєральної нервової системи в опосередкованні його дії [6-8]. Імовірним поясненням цього є те, що активність ОБ на рівні нейронів може бути зумовлена блокадою кальцієвих каналів також і у цьому типі клітин. Нарешті, обґрунтованим є припущення про те, що зміни експресії ключових нейротрансмітерів можуть сприяти довгостроковим ефектам ОБ навіть після припинення його прийому, як повідомлялося у клінічних дослідженнях [9, 42].

Evangelista S., Traini C., Vannucchi M.G. Otilonium Bromide: A Drug with a Complex Mechanism of Action. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24: 1772-1779.

Стаття друкується у скороченні.  
Список літератури знаходиться в редакції.

Переклала з англ. **Ірина Горобець**

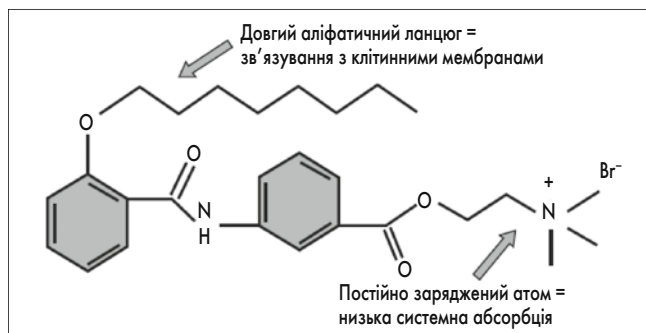


Рис. 1. Хімічна структура ОБ

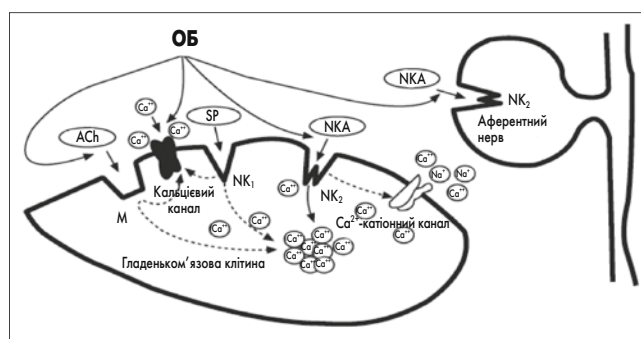


Рис. 2. Модель механізмів дії ОБ, що включають блокаду кальцієвих каналів, інгібування мускаринових і тахікінінових (нейрокінінових) рецепторів



# Спазмомен®

Отілонію бромід

- ➔ Отілонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>
- ➔ Отілонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>
- ➔ Отілонію бромід добре переноситься<sup>2</sup>

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

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отілонію 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 у пацієнтів віком від 18 років, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника.

**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; мали місце повідомлення про незначну кількість побічних реакцій. У ході постмаркетингових досліджень повідомлялося про окремі випадки шкірних реакцій гіперчутливості (кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

**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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Спазмомен® не впливає або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За докладнішою інформацією звертатися до інструкції для медичного застосування препарату СПАЗМОМЕН® 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

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

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.

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

## Спазмомен®

Отілонію бромід • Спазмолітичний засіб

30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою  
Для перорального застосування

BERLIN-CHEMIE  
MENARINI

ЖЕЛТІЙНИЙ  
ВЕРХНІЙ СЛОЙ

Для інформації про препарат

Спазмомен® 30 таблеток, вкритих плівковою оболонкою



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**