

Оптимальна фармакологічна стратегія при синдромі подразненого кишечника

Синдром подразненого кишечника (СПК) є нагальною проблемою не тільки гастроентерології, а й системи охорони здоров'я в цілому, оскільки симптоми захворювання суттєво впливають на якість життя пацієнтів. Біль, здуття і дискомфорт у животі, які супроводжують пацієнтів із СПК, знижують працездатність і заважають щоденній діяльності. Спазмолітики наразі є найефективнішою стратегією усунення симптомів мультифакторних розладів осі «головний мозок – кишечник», які призводять до розвитку вісцеральної гіперчутливості, абдомінального болю і моторної дисфункції.

СПК та інші розлади, які виникають внаслідок порушення функціонування сигнальної системи між кишечником і головним мозком (disorders of gut brain interaction, DGBI), є поширеними хронічними захворюваннями, які вражають десятки мільйонів людей по всьому світу. Відповідно до статистичних даних, 4-10% населення світу страждають від СПК, тоді як симптоми, які спостерігаються у 40% населення, відповідають критеріям інших DGBI, раніше відомих як функціональні шлунково-кишкові розлади [1]. Незважаючи на те що СПК загалом вважається доброякісним станом, він пов'язаний зі значними витратами [2] і збільшеним навантаженням на систему охорони здоров'я [3], а також із погіршенням якості життя пацієнтів [4, 5] і зниженням працездатності [6]. Тому СПК та інші розлади, що характеризуються хронічним болем у животі, залишаються пріоритетом у системі охорони здоров'я.

Складна патофізіологія СПК: які фактори впливають на виникнення захворювання?

Згідно з даними метааналізу R.M. Lovell та співавт. (2012), СПК у 1,5-2 рази частіше зустрічається у жінок, ніж чоловіків. Крім того, більшість жінок із СПК скаржаться на біль у животі та запори, тоді як у чоловіків СПК частіше супроводжується діареєю [7].

Значну роль у виникненні СПК відіграє взаємодія факторів зовнішнього середовища (стресові фактори, харчова непереносимість, антибіотики, кишкові інфекції) та індивідуальних особливостей пацієнта [8]. Серед останніх виділяють, зокрема, порушення моторики кишечника, вісцеральну гіперчутливість, знижену активність імунної системи, порушення бар'єрної функції кишечника, мікрозапалення (low-grade) і зміни кишкової мікробіоти внаслідок порушення функціонування сигнальної системи між кишечником і головним мозком.

СПК поділяється на декілька субтипів: СПК із діареєю (СПК-Д) – 39%, запором (СПК-З) – 31%, змішаний – 6% і невизначений – 24%. Діагностика СПК ґрунтується на клінічній оцінці стійкої сукупності симптомів згідно з Римськими критеріями, які стосуються дистальних відділів кишечника, виключенні симптомів тривоги, органічних захворювань, а також на необхідності повторного перегляду діагнозу після первинного курсу лікування.

Мета сучасної фармакологічної терапії СПК і препарати 1-ї лінії

Вибір оптимальної фармакологічної стратегії при СПК визначає якість життя пацієнтів, однак складна багатофакторна патофізіологія захворювання, гетерогенна популяція пацієнтів та їхні очікування щодо результату лікування вимагають більш ретельного підходу до призначення терапії.

Сучасна терапія СПК спрямована на полегшення симптомів, зокрема болю в животі і здуття, а також корекцію випорожнень. Препаратами вибору для пацієнтів із болем у животі є спазмолітики. Залежно від агента, механізм дії спазмолітиків зумовлений антихолінергічними властивостями і здатністю блокувати кальцеві канали, що призводить до розслаблення гладких м'язів кишечника [9]. Пацієнти із СПК, особливо ті, в яких захворювання

супроводжується діареєю, мають підвищений шлунково-товстокишковий рефлекс, частково опосередкований холінергічним шляхом (Chey et al., 2001). Таким чином, спазмолітики є найкращою опцією лікування пацієнтів зі спазмами в животі і зміненим випороженням (діареєю чи запором).

Крок 1: комунікація з пацієнтом, рекомендації щодо корекції способу життя (виконання фізичних вправ, режим відпочинку), дієта (дієта FODMAP із низьким вмістом оліго-, ди-, моносахаридів і поліолів, що викликають бродіння, а також прийом пробіотиків).

Якщо після корекції способу життя і раціону харчування симптоми СПК зберігаються, рекомендоване фармакологічне лікування.

Крок 2: терапію 1-ої лінії при наявності абдомінального болю є спазмолітики і масло перцевої м'яти. При констипації варто розглянути застосування послаблюючих засобів із м'якою дією, а при діарей – лоперамід.

Якщо після такої терапії симптоми зберігаються, слід перейти до терапії 2-ої лінії.

Крок 3: на цьому етапі Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (NICE) рекомендує призначення центральних нейромодуляторів, таких як трициклічні антидепресанти або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС). Використання цих препаратів обґрунтоване центральною роллю кишково-мозкової осі в патофізіології СПК. Терапією 2-ої лінії при запорі є секретагоги, які активують іонні канали в епітеліальних клітинах слизової кишечника, збільшуючи вміст електролітів і рідини в його просвіті, розм'якуючи калові маси і покращуючи шлунково-кишковий транзит. До препаратів цієї групи відносяться лубіпростон, лінаклотид, плеканатид і тенатанор. Додатковими лікувальними опціями у разі виникнення діареї у пацієнтів із СПК є антагоністи рецепторів 5-гідрокситриптаміну-3 (5-HT₃), такі як алосетрон, рамосетрон, ондансетрон, що уповільнюють перистальтику кишечника, або рифаксимін.

Крок 4: когнітивно-поведінкова терапія, гіпнотерапія.

Спазмолітики як ключові агенти у менеджменті симптомів СПК

Експерти зазначають, що звичайні анальгетики, такі як парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, опіати, навряд чи полегшать біль при СПК, а деякі навіть потенційно здатні посилити шлунково-кишкові симптоми. Натомість спазмолітичні препарати, включаючи олію м'яти перцевої, рекомендовані до застосування для полегшення болю і здуття живота. Їх використання обґрунтоване тим, що порушення моторики і кишкового спазму є основними причинами симптомів СПК, а спазмолітики безпосередньо діють на гладкі м'язи кишечника, розслаблюючи їх. Наявні на сьогодні докази підтверджують провідну роль спазмолітиків у лікуванні СПК, тому NICE рекомендує лікарям розглянути призначення їх пацієнтам із СПК [10].

Метааналіз A.C. Ford та співавт. (2008) включав 22 дослідження, в яких порівнювали ефективність 12 різних спазмолітиків із плацебо у 1778 пацієнтів із СПК [11]. Кількість пацієнтів, які

мали стійкі симптоми після проведеного лікування, була значно меншою серед тих, хто отримував спазмолітики, порівняно з тими, хто приймав плацебо (відносний ризик (ВР) = 0,68; 95% довірчий інтервал 0,57-0,81). Метааналіз включав широкий спектр препаратів, у тому числі отилонію бромід, циметропію бромід і пінаверію бромід.

Отилонію бромід: доведена клінічна ефективність у лікуванні пацієнтів із СПК

Певні фармакологічні засоби, у тому числі отилонію бромід, здатні значно подовжити час до появи рецидиву симптомів СПК порівняно із плацебо. Спазмолітичні препарати використовуються впродовж багатьох років для контролю симптомів СПК. Отилонію бромід є спазмолітиком, який значно краще контролює симптоми СПК порівняно із плацебо. J. Triantafyllidis та співавт. (2014) довели, що ефективність і переносимість отилонію броміду кращі у порівнянні як із плацебо, так і з іншими подібними препаратами. Крім того, препарат може ефективно використовуватися для тривалого лікування пацієнтів із СПК [12].

Оттилонію бромід (в Україні зареєстрований як Спазмомен®) здатний ефективно проникати в стінки товстої кишки, що є визнаною мішенню для препаратів, орієнтованих на терапію СПК. Препарат відновлює фізіологічну моторику і підвищує больовий поріг до різноманітних кишкових подразників за допомогою поза- і внутрішньоклітинних механізмів. На позаклітинному рівні оттилонію бромід блокує кальцеві канали L-типу та інгібує вивільнення Ca²⁺ у гладком'язових клітинах. На внутрішньоклітинному рівні препарат пригнічує вивільнення Ca²⁺ із саркоплазматичного ретикулуму. Як антихолінергічний засіб, оттилонію бромід пригнічує кальцеві сигнали, пов'язані з мускариновим М3-рецептором, та індуковану ацетилхоліном мобілізацію кальцію на рівні епітелію товстої кишки, демонструючи таким чином антисекреторний потенціал у пацієнтів із СПК-Д [13]. Крім того, оттилонію бромід здатний блокувати тахікінінові рецептори (NK1-2) в епітеліальних, м'язових, нервових клітинах ШКТ і нейрокінінові рецептори (NK2), залучені до моторики кишки. Системне всмоктування оттилонію броміду після перорального застосування є дуже низьким (3%), тому він екскретується в ШКТ майже у незміненому вигляді через жовчовивідні шляхи. Саме тому цей спазмолітик діє винятково місцево (в кишечнику) і не спричиняє системних побічних ефектів, а тому має високий профіль безпеки.

M. Glende та співавт. (2002) оцінювали ефективність оттилонію броміду в лікуванні пацієнтів із СПК упродовж 15 тижнів. Результати рандомізованого дослідження продемонстрували, що кожного місяця частота відповідей на лікування в групі оттилонію броміду була значно вищою порівняно з групою плацебо (ВР 37 проти 23%; p<0,05). Загальна місячна і щотижнева відповіді на окремі кінцеві точки (інтенсивність і частота болю й дискомфорту в животі, метеоризм/здуття, тяжкість діарей чи запору, а також наявність слизу в калі) значно частіше реєструвалися в групі оттилонію броміду, ніж у групі плацебо [14]. Жодних побічних ефектів, пов'язаних із терапією, зареєстровано не було.

Відповідно до висновків подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження P. Slave та співавт. (2011), оттилонію бромід має високий профіль безпеки, добре переноситься і перевершує плацебо щодо зменшення частоти епізодів абдомінального болю, тяжкості симптомів здуття живота, а також здатний захищати від рецидиву симптомів СПК. Ці результати додатково підтверджують, що оттилонію бромід може покращувати стан пацієнтів як під час прийому препарату, так і після проведеного лікування [15].

Сукупний аналіз P. Slave та співавт. (2017) показав, що оттилонію бромід ефективніший за плацебо щодо полегшення симптомів СПК. При цьому значний терапевтичний ефект оттилонію броміду щодо інтенсивності і частоти епізодів болю в животі спостерігався на 10-му і 15-му тижнях лікування 883 пацієнтів із СПК (доля пацієнтів, які відповіли на лікування, – 71,8% на 10-му тижні і 77,2% – на 15-му) і вираженості здуття живота (55% на 10-му тижні і 63,9% – на 15-му) [16].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження D. Chmielewska-Wilkoń та співавт. (2014) з діапазоном доз демонструють, що оттилонію бромід у дозах 40 і 80 мг може покращити індивідуальні і загальні клінічні симптоми СПК протягом 4-тижневого періоду. Автори зазначили, що всі дози препарату, в тому числі найвища доза 80 мг, добре переносилися пацієнтами, а частота побічних ефектів не була вищою за плацебо [17].

Наразі оттилонію бромід (Спазмомен®) рекомендований до застосування як препарат 1-ої лінії для лікування пацієнтів із СПК. Отилонію бромід продемонстрував ефективність і високий профіль безпеки у численних рандомізованих клінічних дослідженнях. Препарат полегшує основні симптоми СПК – абдомінальний біль і здуття, а також попереджує рецидив симптомів захворювання після припинення терапії. Тривалість лікування залежить від перебігу захворювання, однак доведена безпека і добра переносимість разом із відсутністю системних побічних ефектів дозволяють призначати оттилонію бромід як коротким курсом (від 2-3 тиж до 3 міс), так і тривало (до 2 років).

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Дарина Чернікова**

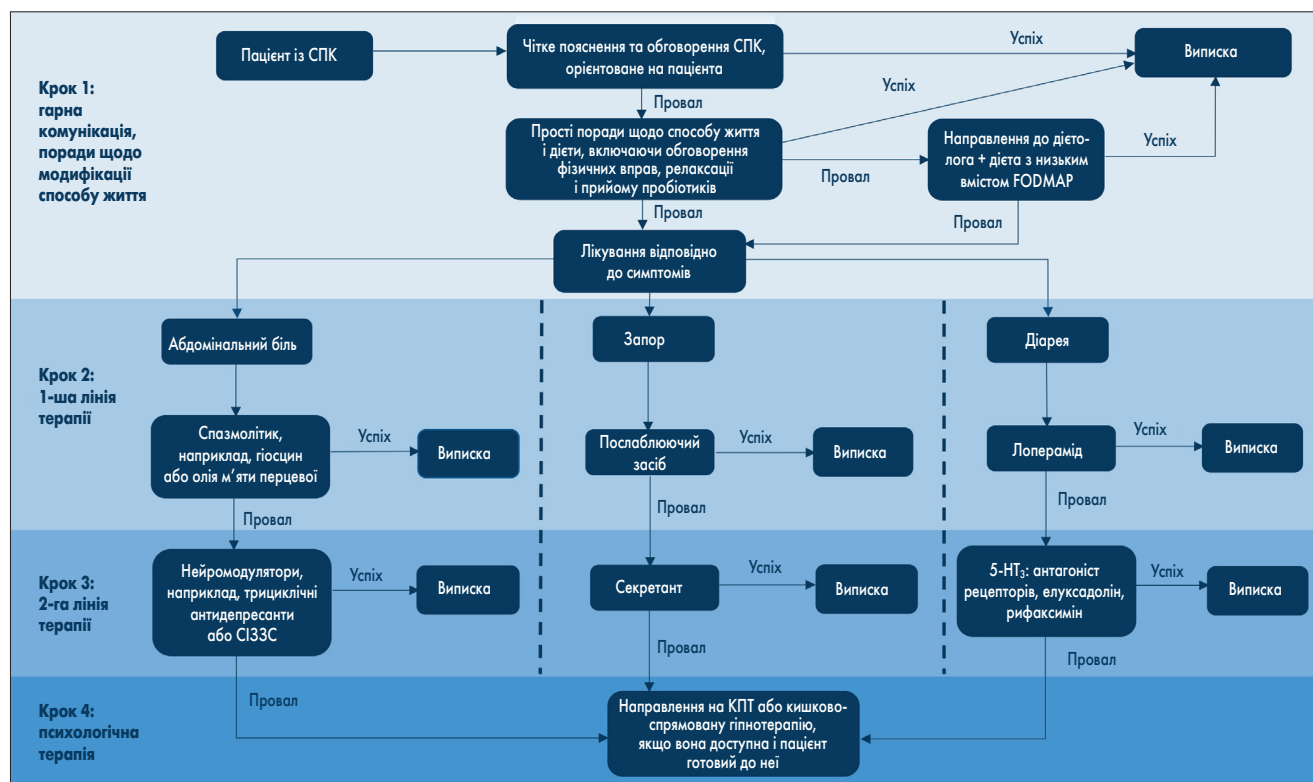


Рис. Алгоритм лікування пацієнтів із СПК

Примітка: FODMAP – ферментовані олігосахариди, дисахариди; КПТ – когнітивно-поведінкова терапія; 5-HT₃ – 5-гідрокситриптамін-3; СИЗС – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (C.J. Black, A.C. Ford. Best management of irritable bowel syndrome Frontline Gastroenterology. 2021; 12: 303-315).

Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ **Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹**
- ➔ **Отилонію бромід запобігає загостренню 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 інструкцією з 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; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **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 реакції 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. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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®, затверджена Наказом МОЗ України від 11.05.2018 № 908 Р.П. № UA/7146/01/01.

Виробник: 1. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. 2. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. 3. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

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-04-2023-V1-print затв. 26/05/2023



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**