

Спазмолитики в терапии абдоминального синдрома при СРК и СРК-подобном синдроме в современной клинической практике

М. А. Осадчук¹, М. М. Осадчук²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² Филиал медицинского университета «Реавиз» в г. Москве «Московский медицинский университет „Реавиз“», Россия

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре дана оценка эффективности различных спазмолитиков в терапии абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобном синдроме. На основании проведенного исследования сделан вывод о наиболее значимой эффективности миотропных спазмолитиков, и в частности, мебеверина в терапии болевого синдрома и других клинических проявлений СРК и СРК-подобного синдрома и отсутствии существенных нежелательных событий вне зависимости от продолжительности проводимой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спазмолитики, мебеверин, Мебеспалин (ООО «Озон», Россия), Мебеспалин ретард (ООО «Озон», Россия), синдром раздраженного кишечника, СРК-подобный синдром

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antispasmodics in the treatment of abdominal syndrome in IBS and IBS-like syndrome in modern clinical practice

М. А. Osadchuk¹, М. М. Osadchuk²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Branch of the Medical University "Reaviz" in Moscow «Moscow Medical University "Reaviz"», Russia

SUMMARY

The presented review evaluates the effectiveness of various antispasmodics in the treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome (IBS) and IBS-like syndrome. Based on the study, it was concluded that the most significant effectiveness of myotropic antispasmodics, and in particular, mebeverin in the treatment of pain syndrome and other clinical manifestations of IBS and IBS-like syndrome and the absence of significant adverse events regardless of the duration of therapy.

KEYWORDS: antispasmodics, mebeverin, mebespalin (Ozon LLC, Russia), mebespalin retard (Ozon LLC, Russia), irritable bowel syndrome, IBS-like syndrome

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

В современной клинической практике наиболее частым синдромом, с которым пациент обращается к врачу первичного звена здравоохранения, является сочетание боли в животе с вздутием и нарушением стула [1]. Данная неспецифическая клиническая картина, дает основание подозревать наличие СРК или СРК-подобного синдрома,

который может ассоциироваться с другими функциональными заболеваниями пищеварительного тракта, злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), пищевой аллергией или сопровождать их в периоде ремиссии органической патологии [2, 3] (табл. 1).

Таблица 1
СРК-подобные синдромы в клинике внутренних болезней

Номер	Заболевание или синдром	Симптомы
1.	Целиакия (coeliacia – непереносимость глютена – CD)	Клиническая картина проявляется симптоматикой энтерита – диареей, болью и вздутием живота с потерей массы тела вследствие мальабсорбции
2.	Чувствительность к глютену без целиакии	Недостаточно четко определяемый синдром, характеризующийся кишечными и внекишечными симптомами, связанными с употреблением глютена, у пациентов, которые не страдают ни целиакией, ни аллергией на пшеницу
3.	СРК, ассоциированный с FODMAP	Диета с низким содержанием FODMAP сопровождается улучшением течения СРК у 68–86% пациентов
4.	Мальабсорбция лактозы	Основной причиной непереносимости лактозы является первичная или вторичная недостаточность фермента лактазы, сопровождающаяся формированием синдрома мальабсорбции той или иной степени выраженности

Продолжение таблицы 1

5.	Мальабсорбция фруктозы	Данное состояние схоже с СРК и включает пищеварительное расстройство, при котором всасывание фруктозы нарушено из-за недостатка белка-переносчика фруктозы в энтероцитах тонкой кишки. Это приводит к повышенной концентрации фруктозы во всем кишечнике
6.	Пищевая непереносимость	Пищевая непереносимость определяется как нежелательные реакции на пищу, не обусловленные иммунитетом (фармакологические эффекты пищевых продуктов, салicyлатов, вазоактивных аминов, кофеина, глутамата, серотонина, тирамина и капсаицина), дефектами ферментов (лактазы и сахарозоизомальтазы), транспортными дефектами (фруктозы, Glut-2 и Glut-5), функциональными нарушениями (диспепсия) или психологическими факторами (анорексия и орторексия).
7.	СРК, ассоциированный с избыточным бактериальным ростом в тонком кишечнике	Диагноз СИБР у больных с СРК обычно основывается на результатах посева аспирата тощей кишки, но сбор образцов является инвазивным, и изолированный дистальный СИБР часто остается не диагностированным из-за ограниченного доступа
8.	СРК-подобный синдром, ассоциированный с ингибиторами α-амилазы/ трипсина	Применяемая в настоящее время селекция пшеницы с высокой устойчивостью к вредителям ассоциирована со значительным увеличением содержания неглютенных ингибиторов α-амилазы/ трипсина (α-amylase/trypsin inhibitor-ATI), которые представлены молекулами с первичной устойчивостью, содержащимися в пшенице или родственными ей злакам, используемых для защиты от вредителей и паразитов
9.	СРК-подобный синдром, ассоциированный с никелевым аллергическим контактным мукозитом	Продукты, богатые никелем, включают помидоры, какао, бобы, грибы, широколиственные овощи, цельнозерновую муку, кукурузу, лук, чеснок, моллюски, орехи и продукты, содержащиеся в алюминиевых коробках. Диетический Ni является важным фактором манифестации кишечной симптоматики, напоминающей СРК. Кишечная симптоматика при этом может сочетаться с респираторными и неврологическими проявлениями.
10.	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы	Нарушение пищеварения из-за дефицита ферментов поджелудочной железы может привести к повышенной выработке газов, боли в животе и диарее.
11.	Микроскопический колит (МК).	Клинической картиной МК обычно является хроническая диарея, без примеси крови с нормальными или близкими к норме результатами колоноскопии.
12.	Диарея с желчными кислотами	Если реабсорбция нарушена из-за заболевания подвздошной кишки или хирургической резекции, то желчные кислоты, поступая в толстую кишку, начинают стимулировать секрецию электролитов и воды, вызывая тем самым диарею. Повышенное воздействие желчных кислот на толстую кишку может происходить и без участия подвздошной кишки.
13.	Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК).	Общая распространенность симптомов, подобных СРК (абдоминальная боль, изменение характера стула), среди пациентов в стадии стойкой клинико-инструментальной ремиссии варьирует примерно от 20% до 50% и выше
14.	Натриевая каналопатия	Каналопатии относятся к заболеваниям, вызванным дисфункцией/мутацией субъединиц, кодирующих ген ионных каналов, или взаимодействующих с ними белков с клиническими проявлениями СРК.
15.	Заболевания соединительной ткани	Гипермобильность суставов присутствует у 35,4% пациентов с критериями симптоматики СРК
16.	Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК).	Высокая частота ДБТК и симптомов СРК носит неизбежный характер
17.	Синдром постуральной ортостатической тахикардии	У взрослых это состояние проявляется повышением частоты сердечных сокращений не менее чем на 30 ударов в минуту (уд/мин) в течение 10 мин после вертикального положения или частота сердечных сокращений ≥ 120 ударов в минуту после стояния. В дополнение к ортостатической тахикардии у пациентов могут проявляться симптомы церебральной гипоперфузии и симпатической гиперактивности, и все это ассоциируется с симптомами со стороны ЖКТ из-за нарушения моторики желудка, тонкой и толстой кишки
18.	Расстройства аутистического спектра	Это расстройство развития нервной системы, характеризующееся дефицитом социальной коммуникации и взаимодействия в обществе в дополнение к ограниченному, повторяющимся моделям поведения, интересов или деятельности. У большинства больных желудочно-кишечные симптомы, соответствуют критериям СРК
19.	Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЭЗЖКТ)	ЭЗЖКТ – это хронические воспалительные состояния, характеризующиеся симптомами со стороны ЖКТ и распространением воспаления с доминированием эозинофилов в слизистой при отсутствии вторичных причин эозинофилии
20.	СРК после трансплантации фекальной микробиоты (ТФМБ).	Манифестация симптомов, подобных СРК, после ТФМБ
21.	Синдром активации тучных клеток (САТК).	При САТК тучные клетки (ТК) в значительной степени находятся в виде скоплений (>15 ТК в поле зрения) и располагаются по всей слизистой оболочке и подслизистому слою, включая поверхностные ворсинки. Эти данные демонстрируют, что наследственная альфа-триптаземия связана с гиперплазией ТК в тонкой кишке, что может способствовать манифестации САТК у наблюдаемых лиц с этим генетическим признаком
22.	Внутрибрюшные спайки	Возникают после абдоминальных операций, эндометриоза, воспаления или лучевой терапии и проявляются симптомами СРК с доминированием болевого синдрома
23.	Нарушения ректальной эвакуации	Стойкие симптомы нарушения дефекации связаны с долгосрочными нервно-мышечными последствиями длительного воспаления или хирургическими осложнениями. Неадаптивное поведение, позволяющее справиться с болезненной и частой дефекацией, может способствовать затрудненной дефекации
24.	Эндометриоз	Эндометриоз ЖКТ встречается в 3,8–37% случаев и локализуется в ректосигмоидной области, за которой следуют прямая кишка, подвздошная кишка, аппендикс и слепая кишка и сопровождается СРК-подобным синдромом с доминированием абдоминальной боли
25.	Сахарный диабет	Важную роль в развитии заболеваний ЖКТ при диабете 2-го типа отводится инсулину и глюкозе. Помимо нарушения метаболизма инсулина и глюкозы, критическую роль в развитии СРК играют нейропатия и нарушение моторики пищевода и кишечника.
26.	Желчнокаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром	Одна треть пациентов, которым показана холецистэктомия, соответствует критериям СРК. Лишь незначительная часть пациентов после холецистэктомии предъявляет жалобы только на боли в правом подреберье, в то время как боли в животе сохраняются более чем у 40% пациентов, особенно у тех, у кого до холецистэктомии были симптомы, подобные СРК.

Примечание: FODMAP – это аббревиатура-анagramма, объединившая несколько типов сахаридов, которые называются ферментируемыми короткоцепочечными углеводами. CD – целиакия. СИБР – синдром избыточного бактериального роста.

Среди всей этой патологии СРК является одним из самых часто встречающихся заболеваний ЖКТ, которым страдает 10–20% взрослого населения во всем мире [4]. У большей части больных с СРК манифестация заболевания отмечается в возрасте до 35 лет, что негативно сказывается на их профессиональной деятельности [5]. Хотя патогенез СРК до конца не изучен, считается, что на развитие заболевания влияют нарушения в работе оси «кишечник – мозг», дисбиоз кишечной микрофлоры, аномальная моторика кишечника, висцеральная гиперчувствительность и дисфункция местной иммунной системы [5]. Общность патофизиологических механизмов и в тоже время их варибельность в процессе эволюции заболевания дает основание высказать мнение, что классические симптомы СРК, по существу, являются центральным объединяющим звеном всех функциональных заболеваний пищеварительного тракта и существенной частью органической патологии, особенно в периоде ремиссии

Основным клиническим проявлением СРК является боль в животе, связанная с дефекацией, а также изменение режима дефекации или консистенции стула [4]. Симптомы боли в животе при данной патологии и при СРК-подобном синдроме обычно лечат спазмолитическими средствами, которые до настоящего времени остаются базовыми препаратами в купировании абдоминальной боли. Спазмолитики действуют как релаксанты гладкой мускулатуры

или антагонисты, блокируя нервно-мышечную передачу возбуждения [6,7]. В связи с этим спазмолитики считаются основным методом лечения пациентов с СРК [8].

Терапия спазмолитиками основана на применении широкого спектра терапевтических классов с различными механизмами действия. Класс спазмолитиков включает (1) антимускариновые препараты [гиосцин бутилбромид], (2) ингибиторы фосфодиэстеразы, [дротаверин и папаверин], (3) блокаторы натриевых каналов [мебеверин], (4) агонисты периферических опиатных рецепторов [тримебутин], (5) блокаторы кальциевых каналов, [отилоний и пинавериум], (6) прямые релаксанты гладкой мускулатуры, [альверин], и (7) лекарственные средства растительного происхождения [масло мяты перечной]. [9, 10].

Антихолинергические/антимускариновые средства замедляют сокращение гладкой мускулатуры ЖКТ и опосредованно уменьшают транспорт кальция по кальциевым каналам [11]. Кроме того, эти препараты уменьшают перистальтику толстой кишки [12]. Ингибиторы кальциевых каналов препятствуют поступлению кальция в гладкую мускулатуру ЖКТ, что приводит к ингибированию сокращения гладкой мускулатуры [13]. Прямые релаксанты гладкой мускулатуры воздействуют на гладкую мускулатуру ЖКТ, замедляя поступление натрия через натриевые каналы и препятствуя последующему притоку кальция, что приводит к уменьшению сокращений двенадцатиперстной и толстой кишки (табл. 2) [14].

Таблица 2

Характеристика наиболее часто используемых спазмолитиков

Препарат	Основные пути воздействия на кишечник	Преимущества и недостатки
Мебеверин	Представляет собой производное гидроксibenзамида, которое оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки без антихолинергических побочных эффектов. Он напрямую блокирует натриевые каналы и ингибирует накопление внутриклеточного кальция, ограничивает выход K ⁺ из клетки и практически не всасывается в кровь, что объясняет его высокую селективность к гладким мышцам ЖКТ.	Терапия мебеверином не приводит к постспазмолитической гипотонии, что дает возможность проводить длительную курсовую терапию и избежать развития гипомоторной констипации.
Отилоний	Отилоний блокирует кальциевые каналы L-типа, M-холинорецепторов и NK-2-тахикининовых рецепторов. Антагонизмом отилония с M3-холинорецепторами в клетках крипт толстой кишки объясняют его антисекреторное действие у пациентов с СРК-Д. Кроме того, за счет антагонизма с тахикининовыми рецепторами отилоний снижает периферическую сенсорную афферентную передачу в ЦНС.	Отилоний оказывает более умеренный положительный эффект при лечении диареи, чем плацебо, но его действие не отличается от эффекта плацебо при констипации. Наиболее частые побочные эффекты, такие как сухость во рту, тошнота, головокружение, вызваны периферическим и центральным мускариновым антагонизмом, характерным для данного препарата
Пинавериум	Селективный блокатор α1-субъединицы кальциевых каналов L-типа. Его эффект аналогичен действию блокаторов кальциевых каналов L-типа – нитрендипину и дилтиазему. Кроме кальциевых каналов, он блокирует холинорецепторы.	Пинавериум более выраженно ингибирует кальциевые каналы, чем другие антагонисты кальция. Пинавериум в терапевтических дозах не вызывает нежелательные сердечно-сосудистые эффекты.
Гиосцин	Гиосцин блокирует M-холинорецепторы гладких мышц и секреторных желез. На этом базируются и основной, и побочные эффекты гиосцина. В итоге он снижает моторику ЖКТ и мочевого тракта, что используется в клинической практике	Побочные эффекты гиосцина: кожные реакции (крапивница, сыпь, эритема, зуд) и другие виды гиперчувствительности, тахикардия, сухость во рту, задержка мочи. Применение гиосцина не рекомендуется при миастении, мегаколоне, болезни Гиршпрунга, пациентам с некомпенсированной закрытоугольной глаукомой, при тахикардии, гипертрофии простаты с задержкой мочи, при стенотических процессах в кишечнике
Тримебутин	Агонист опиатных рецепторов, действуя на опиоидные рецепторы автономной нервной системы и миоциты кишечника, регулирует его перистальтику. Препарат нормализует висцеральную чувствительность, тем самым обеспечивает анальгетический эффект и снижение интенсивности боли при СРК	Тримебутин может вызывать ряд нежелательных явлений, таких как повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, спазм сфинктера Одди, что ограничивает применение препарата у пациентов с билиарной патологией. Он может инициировать нарушение менструального цикла. При его применении следует оценивать пользу и риск назначения агонистов опиоидных рецепторов, особенно у женщин.
Дицикломин	Это антихолинергическое средство (третичный амин), блокирующий мускариновые рецепторы	Используется для лечения желудочно-кишечных заболеваний, вызванных кислотно-пептической агрессией и при СРК. Дицикломин не вызывает повышение уровня печеночных ферментов или клинически выраженного острого повреждения печени. Однако необходимо проявлять осторожность у пациентов, которые работают на транспорте и с движущимися механизмами

Дротаверин	Дротаверин является селективным ингибитором изофермента фосфодиэстеразы IV, который эффективен при спазмах гладкой мускулатуры и нарушениях моторики, поскольку действует как миорелаксант без антихолинергических эффектов. Дротаверин оказывает потенциальный блокирующий эффект на кальциевые каналы L-типа	Наиболее часто дротаверин применяют для купирования болевого синдрома при наличии рецидивирующей боли в животе, гастрите, СРК, менструальной боли и при почечной колике. Для него характерна высокая степень безопасности при минимальной частоте нежелательных явлений
Масло перечной мяты	Это летучее масло, получаемое из цветущих частей и листьев <i>Mentha piperita</i> L. Масло перечной мяты обеспечивает сильное ингибирование спонтанных сокращений кишечника, вызывает пролиферацию эпителия в толстой кишке человека. Действие препарата не зависит от нервной стимуляции и, возможно, опосредовано ингибированием кальциевых каналов L-типа.	Активный ингредиент масла перечной мяты – L-ментол – обладает несколькими механизмами воздействия на функциональную боль в животе. Масло перечной мяты действует как блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры. Амплитуда и частота сокращений значительно уменьшаются, что сопровождается увеличением продолжительности фаз I и II, но сокращением фазы III в комплексе мигрирующего моторного нейрона

Таким образом, в настоящее время спазмолитики являются основным методом выбора для лечения пациентов с СРК и СРК-подобным синдромом, поскольку большинство метаанализов свидетельствуют о ряде их существенных преимуществ перед плацебо [15]. Однако эффективность различных спазмолитических средств носит неодинаковый характер [16]. В связи с этим в настоящее время нет официальных руководств или рекомендаций относительно использования спазмолитиков для лечения синдрома центрально-опосредованной боли в животе, в том числе и при СРК и СРК-подобном синдроме [17]. Тем не менее, современные клинические рекомендации на основании полученных результатов ставят спазмолитики в качестве препаратов выбора у пациентов с СРК с доминированием болевого синдрома [18, 19, 20]. Так, систематический обзор 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 2811 пациентов с СРК и 13 различных спазмолитиков, показал значительное уменьшение симптомов СРК на фоне применения спазмолитиков по сравнению с плацебо [18]. Однако спазмолитики представляют собой гетерогенную группу препаратов с различными механизмами действия, что диктует необходимость дифференцированного подхода к их назначению. Особого внимания заслуживают данные о том, что некоторые спазмолитики обладают универсальным действием, купируя не только болевой синдром, но и многие клинические проявления, четко не ассоциированные с ним [21].

Мебеверин – производное фенилэтиламина, является спазмолитическим средством, которое воздействует непосредственно на гладкую мускулатуру кишечника, может оказывать местное обезболивающее действие и обладает слабой атропиноподобной активностью. Проведенные исследования показывают, что спазмолитическая активность мебеверина не ограничивается одной конкретной системой и данное соединение обладает поливалентным спазмолитическим действием, за счет прямого воздействия на гладкие мышцы, включающим изменение ионного обмена кальция и стабилизацию возбудимых мембран; конкурентной антимускариновой активности (примерно в 10–20 раз слабее атропина); местного обезболивающего действия в сочетании с потенцированием симпатических тормозных влияний в результате блокады обратного захвата норадреналина симпатическими нервными окончаниями [4]. Мебеверин, в отличие от других спазмолитиков, не оказывает влияния на моторику кишечника, демонстрируя достаточно высокую эффективность в купировании болевого синдрома при СРК и СРК-подобных синдромах, что обеспечивает высокую приверженность к терапии и высокое качество жизни пациентов [22].

В исследованиях *in vitro* было показано, что мебеверин оказывает папавериноподобное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру подвздошной кишки, матки и желчного пузыря. Он обладает сильным местно-анестезирующим действием. В то же время мебеверин лишь незначительно влияет на нормальную перистальтику кишечника, которая существенно увеличивается при индуцированной гипермоторике [4].

Исследования с применением мебеверина в виде таблеток по 135 и 200 мг показывают, что он не оказывает центрального антихолинергического действия и практически не обладает периферическими эффектами (в 1000 раз меньше, чем атропин). Мебеверин в дозировке 200 мг дважды в день терапевтически эквивалентен мебеверину в дозировке 135 мг трижды в день при лечении абдоминальной боли при СРК с отличной, переносимостью и почти 100%-ной приверженностью к лечению у большинства пациентов. Пиковая скорость выведения обычно наступает в течение 2 ч. Практически 98 % конъюгированных и неконъюгированных метаболитов выводится с мочой через 24 ч. Неизмененный мебеверин с мочой не выводится [22].

В литературе приводятся данные, о благоприятном влиянии мебеверина на симптомы СРК особенно при доминировании болевого синдрома. Так анализ 10 опубликованных статей (восемь рандомизированных и два ретроспективных обсервационных исследования), охватывающих 1945 пациентов, получавших мебеверин, продемонстрировали достаточно высокую его эффективность. В шести исследованиях было обнаружено значительное снижение показателя боли в животе, по сравнению с исходным уровнем, и еще одиннадцать исследований продемонстрировали уменьшение болевого синдрома и дискомфорта в животе после приема мебеверина [23].

Приводятся данные, свидетельствующие о значительном уменьшении болевого синдрома при приеме гладкомышечных релаксантов, включая мебеверин. Так, в метаанализе Roynard et al. [21] доказано значительное уменьшение боли при приеме гладкомышечных релаксантов, включая мебеверин, по сравнению с плацебо (отношение шансов 1,65; 95 % CI: 1,26–2,17). Подобные данные приводят и другие авторы [23].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что мебеверин является эффективным и безопасным средством для лечения пациентов с СРК. У большинства пациентов, участвовавших в исследованиях, терапия мебеверином была связана с уменьшением различных кишечных симптомов, включая боль и дискомфорт в животе, вздутие живота, аномальные или нерегулярные позывы к дефекации, метеоризм, а также нарушения частоты и консистенции стула.

Хотя боль является основным клиническим проявлением СРК, другие симптомы также являются общими из-за многогранного характера заболевания. В ряде исследований приводятся данные о положительном влиянии мебеверина на другие симптомы СРК, включая уменьшение вздутия живота, частоту стула и нормализацию аномальной работы кишечника [4]. В тоже время в большинстве работ не удалось установить влияние спазмолитиков на запор или время прохождения пищевого содержимого через кишечник [24, 25].

СРК существенно снижает качество жизни (КЖ) пациента, превосходя по этому показателю больных сахарным диабетом, лиц, страдающих терминальной стадией заболевания почек или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [26]. В связи с этим проведенное обсервационное исследование эффективности терапии СРК мебеверин в четырех странах (Польше, Египте, Мексике и Китае) показало значительное улучшение КЖ, после восьми недель лечения мебеверин [26]. В данном исследовании было продемонстрировано, что мебеверин оказывает благотворное влияние на желудочно-кишечные симптомы со значительным уменьшением выраженности боли и дискомфорта в животе, а также уменьшения частоты стула, его консистенции и вздутия живота [26].

Заслуживает внимание недавно проведенное в Индии двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование [CTRI/2018/03/012897] для оценки эффективности мебеверина у больных с СРК-Д. В исследование было включено 40 амбулаторных пациентов с СРК-Д. Первая группа принимала мебеверин в таблетках по 200 мг два раза в день в течение 8 недель, в то время как другая получала плацебо. Исходными параметрами были количество опорожнений кишечника в день за последние 7 дней, тяжесть спазмов в животе и оценка качества жизни при СРК (IBSQoL). Были зафиксированы данные о приверженности к лечению и возникающие побочные явления при лечении. В группе мебеверина наблюдалось умеренное, но статистически значимое уменьшение показателей по числу опорожнений и спазмов кишечника и повышение качества жизни, по сравнению с исходным уровнем к 4 и 8 неделям. Изменения в группе плацебо не были статистически значимыми. Кроме того, межгрупповые различия как через 4, так и через 8 недель не носили статистически значимый характер. Приверженность была выше в группе мебеверина, и оба вмешательства хорошо переносились. На основании проведенных исследований авторы пришли к заключению, что мебеверин в дозе 200 мг дважды в день оказывает умеренный положительный эффект при нетяжелых формах СРК с диареей (СРК-Д) у амбулаторных пациентов. В то же время результаты данного исследования подчеркивают значимый многогранный эффект мебеверина в купировании болевого синдрома, уменьшении частоты стула и повышении качества жизни [27].

Нельзя не отметить, что в литературе приводятся данные двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые продемонстрировали, что прямой релаксант гладкой мускулатуры мебеверин не уменьшал симптомы СРК по сравнению с плацебо [27, 28]. Однако эти работы были ограничены небольшими размерами выборки в связи с чем не исключались определенные риски предвзятости как в 1-м, так и во 2-м исследовании [26].

Особого внимания заслуживают данные о том, что при увеличении дозы мебеверина с 135 до 270 мг при использовании препаратов пролонгированного действия три раза в день чрезвычайно редко возникают нежелательные явления минимального характера, связанные с типичным антихолинергическим побочным действием [27]. При этом частота побочных эффектов при приеме мебеверина была сопоставима с приемом плацебо [28, 29]. Эти результаты согласуются с предыдущими отчетами о безопасности этого препарата [21, 30]. Например, метаанализ Т. Poynard, et al. свидетельствует о том, что у 98% пациентов с СРК, получавших мебеверин, побочных эффектов выявлено не было (по сравнению с 99% пациентов в группе плацебо) [24].

В последние годы для купирования абдоминального болевого синдрома используют селективные антагонисты 5-НТ₃-серотониновых рецепторов, такие как рамосетрон и алосетрон). Так, Lee и соавт. показали, что мебеверин обладает сопоставимой эффективностью с рамосетроном у пациентов мужского пола с СРК с диареей (СРК-Д) [31, 32]. В частности, не было выявлено различий в общих симптомах СРК, боли/дискомфорта в животе, форме и частоте стула, при ответе на лечение (37% против 38%), при анализе намерения начать лечение или профилях безопасности между двумя препаратами [31, 32]. И наоборот, Jones et al. установили, что алосетрон превосходит мебеверин с точки зрения уменьшения боли и улучшения функции кишечника у женщин с СРК без запоров [33]. Однако, поскольку алосетрон в настоящее время недоступен во многих странах мира, мебеверин на данном этапе, по существу, занимает лидирующие позиции, особенно при лечении мужчин и женщин с СРК, страдающих запорами. При этом необходимо учитывать, что при применении алосетрона имеет место появление серьезных желудочно-кишечных осложнений, в частности, манифестация ишемического колита и тяжелых запоров [34]. Поэтому в США алосетрон доступен только для женщин с тяжелым хроническим синдромом раздраженного кишечника с диареей, не поддающимся традиционной терапии.

В настоящее время на отечественном рынке появился препарат мебеверин с торговым названием Мебеспалин (ООО «Озон», Россия) и Мебеспалин ретард (ООО «Озон», Россия) в соответствующих дозах 135 мг и 200 мг. Препарат производится по высочайшим стандартам GMP, с многоуровневым контролем производства. Впервые в России ООО «Озон», стало выпускать в таблетированной форме Мебеспалин ретард в дозе 200 мг, что позволило уменьшить кратность его приема до 2 раз в сутки и повысить эффективность лекарственного средства в случае недостаточного эффекта в купировании болевого абдоминального синдрома. Компактная таблетка Мебеспалина ретарда удобнее в приеме, чем капсула, особенно, если у пациента есть дисфагия или воспалительные заболевания верхних дыхательных путей.

Мибеспалин – препарат миотропного действия, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Устраняет спазм без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Не обладает антихолинергическим действием. Представленные на рынке лекарственные формы 135 мг и 200 мг дают возможность

использовать схему дозирования соответственно 3 и 2 раза в сутки. При этом прием Мебеспалина ретарда 2 раза в день обеспечивает более высокую приверженность к терапии. Особую эффективность препарат продемонстрировал в качестве симптоматического лечения боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с СРК; при терапии спазма органов ЖКТ (в т.ч. обусловленного органическими заболеваниями) и билиарной патологии. Важно подчеркнуть, что продолжительность приема препарата не ограничена.

Таким образом, согласно результатам ряда исследований, применение препарата мебеверина (Мибеспалина и Мебеспалина ретард) уменьшает интенсивность боли в животе и значительно повышает КЖ пациентов с различными фенотипами СРК (диарея, запор, смешанный). Мебеверин (Мибеспалин) также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном приеме.

Принципиальным отличием препарата мебеверин (Мибеспалин ООО «Озон», Россия) является способность нормализовать показатели двигательной активности кишечника без ее полного подавления. Отсутствие у него способности блокировать М-холинорецепторы и опосредованно стимулировать опиоидные рецепторы дает дополнительные преимущества в повышении КЖ пациентов с СРК и с СРК-подобным синдромом.

Список литературы / References

1. Маев И.В., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Синдром раздраженного кишечника в современной клинической практике. Терапия. 2024. Т. 10. № 3 (75). С. 116–124. Маев И.В., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Irritable bowel syndrome in modern clinical practice. Therapy. 2024. T. 10. No. 3 (75). pp. 116–124. (In Russ.).
2. Осадчук М.А., Липатова Т.Е., Тюльяева Л.А., Миронова Е.Д. Колопроктология. Руководство для врачей / Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 336 с. Osadchuk M. A., Lipatova T. E., Tyulyaeva L. A., Mironova E. D. Coloproctology. Guide for doctors / Moscow, GEOTAR-Media, 2024. – 336 p. (In Russ.).
3. Осадчук А.М., Лоранская И.Д., Осадчук М.А. СРК-по синдромы в клинике внутренних болезней: современное состояние проблемы. Медицинский алфавит. 2021. № 6. С. 36–40. Osadchuk A. M., Loranckaya I. D., Osadchuk M. A. IBS syndromes in the clinic of internal diseases: current state of the problem. Medical alphabet. 2021. No. 6. P. 36–40. (In Russ.).
4. Daniłuk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Rydzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review J. Clin Med. 2022 Feb 17;11(4):1044. doi: 10.3390/jcm11041044.
5. Altobelli E., Del Negro V., Angeletti PM, Latella G: Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. Nutrients. 2017, 9:10.3390/nu9090940
6. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome. Lancet 2020;396:1675–88.
7. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multicenter, randomized, controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1285–92.6
8. Darren M Brenner, Brian E Lacy. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. Am J Gastroenterol 2021 Aug 1;116(8):1587–1600.
9. Sara Trasera, Claudia Barber, Luis Gerardo Alcalá-González, Stefania Landolfi, Robert Lange, Carolina Malagelada, Maura Corsetti, Marcel Jimenez. Evaluation of the mechanism of action of paracetamol, drotaverine, and peppermint oil and their effects in combination with hyoscine butylbromide on colonic motility: human ex-vivo study. Front Pharmacol. 2024 Jul 10;15:1384070. doi: 10.3389/fphar.2024.1384070. eCollection 2024.
10. Muller-Lissner, S., Andresen, V., Corsetti, M., Bustos Fernandez, L., Forestier, S., Pace, F., et al. (2022). Functional abdominal cramping pain: expert practical guidance. J. Clin. Gastroenterol. 56 (10), 844–852. doi: 10.1097/JCG.0000000000001764

Сведения об авторах

Осадчук Михаил Алексеевич, д.м.н., профессор¹.
E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. SPIN-код: 3108-0478. ORCID: 0000-0003-0485-6802
Осадчук Максим Михайлович, к.м.н., доцент². E-mail: maxlife2004@mail.ru.
SPIN-код: 3373-5500. ORCID: 0000-0002-8417-5849

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

² Филиал медицинского университета «Реавиз» в г. Москве «Московский медицинский университет „Реавиз“», Россия

Автор для переписки: Осадчук Михаил Алексеевич.
E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

Для цитирования: Осадчук М.А., Осадчук М.М. Спазмолитики в терапии абдоминального синдрома при СРК и СРК-подобном синдроме в современной клинической практике. Медицинский алфавит. 2024; (34): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-7-12>

11. Tobin G, Giglio D, Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. J Physiol Pharmacol 2009;60:3–21.
12. Centonze V, Imbimbo BP, Campanozzi F, et al. Oral cimetropium bromide, a new antimuscarinic drug, for long-term treatment of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 1988;83:1262–6.
13. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. Curr Pharm Des 2004;10:3561–8.
14. Den Hertog A, Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of Guinea-pig taenia caeci. Eur J Pharmacol 1987;138:367–74.
15. Annaházi, A.; Róka, R.; Rosztóczy, A.; Wittmann, T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2014, 20, 6031–6043.
16. Chey, W.D.; Kurlander, J.; Eswaran, S. Irritable bowel syndrome: A clinical review. JAMA 2015, 313, 949–958.
17. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. Gastroenterology 2016;150:1262–79.
18. Moayyedi, P.; Andrews, C.N.; MacQueen, G.; Karow, N.; Marsiglio, M.; Graff, L.; Kvern, B.; Lazarescu, A.; Liu, L.; Paterson, W.G.; et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). J. Can. Assoc. Gastroenterol. 2019, 2, 6–29.
19. Pietrzak, A.; Skrzydło-Radomska, B.; Mulak, A.; Lipiński, M.; Matecka-Panas, E.; Regula, J.; Rydzewska, G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: In memory of Professor Witold Bartnik. Prz. Gastroenterol. 2018, 13, 259–288.
20. Jallwa, J.; Imperiale, T.F.; Kroenke, K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: A systematic review of randomized, controlled trials. Ann. Intern. Med. 2000, 133, 136–147.
21. Poynard, T.; Naveau, S.; Mory, B.; Chaput, J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment. Pharm. 1994, 8, 499–510.
22. Darvish-Damavandi, M.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2010, 16, 547–553.
23. El-Haggar SM, Hegazy SK, Abd-El Salam SM, Bahaa MM. Pentoxifylline, a nonselective phosphodiesterase inhibitor, in adjunctive therapy in patients with irritable bowel syndrome treated with mebeverine. Biomed Pharmacother. 2022 Jan;145:112399. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112399.
24. Poynard, T.; Regimbeau, C.; Benhamou, Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. Aliment. Pharm. 2001, 15, 355–361.
25. Gralnek, I.M.; Hays, R.D.; Kilbourne, A.; Naliboff, B.; Mayer, E.A. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. Gastroenterology 2000, 119, 654–660.
26. Hou, X.; Chen, S.; Zhang, Y.; Sha, W.; Yu, X.; El Sawah, H.; Afifi, A.F.; El-Khayat, H.R.; Nouh, A.; Hassan, M.F.; et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: Results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. Clin. Drug Investig. 2014, 34, 783–793.
27. Dwaipayan Sarathi Chakraborty, Avijit Hazra, Amrita Sil, Shantasil Pain. Will controlled release mebeverine be able to surpass placebo in treatment of diarrhoea predominant irritable bowel syndrome? J Family Med Prim Care. 2019 Oct 31;8(10):3173–3178. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_522_19. eCollection 2019 Oct.
28. Kruis W, Weizier M, Schüssler P, et al. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. Digestion 1986;34:196–201.
29. Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A, et al. Management of irritable bowel syndrome in primary care: The results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website. BMC Gastroenterol 2013;13:68.
30. 26. Darvish-Damavandi, M.; Nikfar, S.; Abdollahi, M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J. Gastroenterol. 2010, 16, 547–553.
31. Lee, K.J.; Kim, N.Y.; Kwon, J.K.; Huh, K.C.; Lee, O.Y.; Lee, J.S.; Choi, S.C.; Sohn, C.I.; Myung, S.J.; Park, H.; et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: A multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. J. Neurogastroenterol. Motil. 2011, 23, 1098–1104.
32. Lee, K.J.; Poong-Lyul, R. A Randomized, Open Labeled, Multicenter Clinical Trial on the Effectiveness and Safety of the 5-HT3-Receptor Antagonist Ramosetron in Male Patients with Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea: Comparison With Mebeverine. Gastroenterology 2011, 140, S-06.
33. Jones, R.H.; Holtmann, G.; Rodrigo, L.; Ehsanullah, R.S.; Crompton, P.M.; Jacques, L.A.; Mills, J.G. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. Aliment. Pharm. 1999, 13, 1419–1427.
34. Friedel D, Thomas R, Fisher RS. Ischemic colitis during treatment with alosetron. Gastroenterology. 2001;120(2):557–60

Статья поступила / Received 04.12.2024
Получена после рецензирования / Revised 18.12.2024
Принята в печать / Accepted 28.11.2024

About authors

Osadchuk Mikhail A., DM Sci (habil.), professor¹. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. SPIN-code: 3108-0478. ORCID: 0000-0003-0485-6802
Osadchuk Maksim M., PhD Med, associate professor². E-mail: maxlife2004@mail.ru. SPIN-code: 3373-5500. ORCID: 0000-0002-8417-584

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Branch of the Medical University «Reaviz» in Moscow «Moscow Medical University «Reaviz», Russia

Corresponding author: Osadchuk Mikhail A. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru

For citation: Osadchuk M.A., Osadchuk M.M. Antispasmodics in the treatment of abdominal syndrome in IBS and IBS-like syndrome in modern clinical practice. Medical alphabet. 2024; (34): 7–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-34-7-12>

