



# Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника

Е.Н. Карева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** описать и сравнить отдельные параметры фармакодинамики и фармакокинетики спазмолитиков, применяемых в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) в РФ.

**Основные положения.** СРК — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся болью в животе и расстройствами стула. Ключевые факторы патогенеза СРК включают нарушение моторики кишечника и висцеральную гиперчувствительность. Оба процесса находятся под эндокринным и нейрональным контролем. На уровне клетки-мишени потенциал-зависимые кальциевые каналы опосредуют действие нейрональной передачи на сокращение гладких мышц и секрецию желез. Спазмолитики — это группа препаратов, которые десятилетиями используются для лечения СРК. В обзоре приведены современные представления о молекулярных механизмах контроля сокращения мышечных клеток желудочно-кишечного тракта и сравнительная характеристика спазмолитиков, применяемых в комплексной терапии СРК в РФ. Рассмотрены их основные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики.

**Заключение.** Принципиальным отличием препарата мебеверин (Дюспаталин) является способность нормализовать показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, не подавляя моторику полностью. Кроме того, отсутствие у него способности блокировать М-холинорецепторы и стимулировать опиоидные рецепторы дает дополнительные преимущества в повышении качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** фармакодинамика, фармакокинетика, спазмолитики, терапия синдрома раздраженного кишечника, мебеверин.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Карева Е.Н. Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 46–54. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54



# Pharmacology of Antispasmodic Drugs Used in Management of Irritable Bowel Syndrome

E.N. Kareva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, Russian Federation 119991

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To describe and compare some pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of antispasmodic drugs used in complex management of irritable bowel syndrome (IBS) in the Russian Federation.

**Key Points.** IBS is a chronic recurrent disease associated with abdominal pain and bowel disorders. The key factors of IBS pathogenesis include intestinal motility disorders and visceral hypersensitivity. Both processes are controlled by endocrine and neural systems. In a target cell, voltage-operated calcium channels mediate neuronal signals for unstriated muscles to contract and for glands to start secreting. Antispasmodic drugs are a group of products that have been used for IBS management for decades. The review describes contemporary idea of molecular mechanisms to control contraction of GIT muscle cells and a comparison of antispasmodic drugs used in complex therapy of IBS in the Russian Federation. Their key pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics are discussed.

**Conclusion.** The fundamental difference of mebeverine (Duspatalin) is its ability to normalise bowel motility in patients with IBS without the need in complete motility suppression. Also, its inability to block muscarinic receptors and stimulate opioid receptors is another advantage in improving the quality of life of patients.

**Keywords:** pharmacodynamics, pharmacokinetics, antispasmodic drugs, therapy of irritable bowel syndrome, mebeverine.

**Conflict of interest:** The author declares that she does not have any conflict of interests.

**For citation:** Kareva E.N. Pharmacology of Antispasmodic Drugs Used in Management of Irritable Bowel Syndrome. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 46–54. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54

Карева Елена Николаевна — д. м. н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY SPIN: 2105-2701. <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>. E-mail: [elenakareva@mail.ru](mailto:elenakareva@mail.ru)

**С**индром раздраженного кишечника (СРК) — это хроническое желудочно-кишечное расстройство, поражающее значительную часть населения мира, с расчетной распространенностью около 11,2% [1]. СРК оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, что приводит к снижению трудоспособности, увеличению использования медицинских услуг и затрат.

СРК отличается высокой частотой рецидивов, поэтому требует длительного лечения: более 50% больных с СРК сообщают о сохранении симптомов через 1 год и 7 лет, а еще 25% имеют постоянные незначительные симптомы СРК [2]. Несмотря на интенсивные исследования, направленные на поиск новых методик терапии СРК, существующие возможности в основном сосредоточены на подавлении симптомов и, в меньшей мере, на патогенетических механизмах. Этиотропной терапии в настоящее время нет, так как точная этиология заболевания неизвестна.

Гетерогенная группа спазмолитиков включает препараты нейротропного действия (антихолинергические и опиоидергические) и прямые релаксанты гладких мышц, которые на протяжении долгих лет используются в терапии СРК [3]. Метаанализы исследований, сравнивающих применение спазмолитиков с плацебо или другими видами лечения, однозначно подтвердили положительные эффекты указанных препаратов и хорошие профили их безопасности [4]. Фармакологическое действие этих агентов не всегда ясно, а механизмы часто комплексные.

В данной работе мы рассматриваем и сравниваем отдельные параметры фармакодинамики и фармакокинетики спазмолитиков, применяемых в комплексной терапии СРК в РФ.

### ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА (АБДОМИНАЛЬНАЯ БОЛЬ)

В зависимости от преобладающего кишечного симптома СРК классифицируют как СРК с запором (СРК-З, 20–30% пациентов), СРК с диареей (СРК-Д, 20–30% больных) и смешанный вариант СРК с запорами и диареями (СРК-СМ, до 45%) [5]. В развитии заболевания могут играть роль предшествующие кишечные инфекции, измененная микробиота толстой или тонкой кишки, повышенная проницаемость кишечной стенки и активация иммунной системы [6]. Ось «мозг — кишечник» важна для регуляции работы ЖКТ, и ее структурные или функциональные изменения могут привести к развитию СРК [7]. Однако спастическая активность кишечника и висцеральная гиперчувствительность остаются ключевыми факторами патогенеза заболевания [8].

Выделяют три основных патогенетических варианта абдоминальных болей: соматогенные (ноцицептивные), нейрогенные (нейропатические) и психогенные. Соматогенные боли возникают в результате активации ноцицепторов при травме, ишемии, воспалении, растяжении, спазме тканей. Ведущим вариантом при СРК является спастический вариант соматогенных болей [9].

Причин висцеральной гиперчувствительности может быть несколько. Внутриспросветные факторы, такие как серинпротеазы, через активацию рецептора 2, активируемого протеазой, могут не только увеличивать проницаемость слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с СРК-Д, но и приводить к висцеральной гиперчувствительности [10]. Повышенная проницаемость толстой кишки у пациентов с СРК-Д коррелирует с частотой стула. Люминальные цистеин-протеазы увеличивают проницаемость слизистой толстой кишки за счет разрушения белков плотных контактов и приводят к висце-

ральной гиперчувствительности у пациентов с СРК-З, по-видимому, из-за развития местного микровоспаления [11].

Активность и число тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки, интраэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов собственной пластинки при СРК-Д значительно выше, чем у здоровых людей [12]. Тучные клетки участвуют в развитии СРК: количество активированных тучных клеток в слизистой оболочке толстой кишки и спонтанное высвобождение ими трипсина и гистамина у пациентов с СРК заметно увеличены [13]. Кроме того, наличие тучных клеток в непосредственной близости от нервных окончаний тесно коррелирует с частотой и тяжестью боли/дискомфорта в животе у больных СРК.

Энтерохромаффинные клетки также принимают участие в развитии висцеральной гиперчувствительности, продуцируя и высвобождая серотонин, который активирует 5-НТ<sub>3</sub> рецепторы афферентных сенсорных нейронов [14]. Активация рецепторов 5-НТ<sub>4</sub> на сенсорных афферентных нейронах запускает перистальтический рефлекс, тогда как рецепторы 5-НТ<sub>4</sub> на гладких мышцах толстой кишки опосредуют их релаксацию [15]. Дальнейшие нарушения в паттернах моторики толстой кишки характеризуются гиперреактивностью, а именно длительным повышением двигательной активности толстой кишки после еды, чрезмерным ростом двигательной активности в ответ на стресс или выброс холецистокинина и на вздутие живота (балансовые реакции) [16].

Висцеральная гиперчувствительность может привести к боли в животе у пациентов с СРК из-за воздействия сильного раздражителя. Четкой связи между висцеральной гиперчувствительностью и нарушениями моторики установить не удалось, эти два фактора считаются независимыми, и оба требуют эффективного лечения.

Таким образом, патофизиология СРК диктует необходимость использования терапевтических средств для борьбы с гиперчувствительностью и нарушениями моторики. Одним из таких средств могут служить спазмолитики. Расслабление гладкомышечных клеток (ГМК) сопровождается снижением тонуса стенки полого органа и внутрипросветного давления [17].

Спазм — основная причина симптомов СРК. Боль как проявление СРК связана в первую очередь именно со спазмом. В зависимости от состояния тонуса и перистальтической активности циркулярного и продольного слоев гладкой мускулатуры кишки формируются два типа моторных нарушений, которые приводят к развитию диареи или запора. Ускоренный транзит химуса по кишке, обусловленный повышением двигательной активности продольного мышечного слоя проявляется развитием диареи, замедленный транзит химуса за счет гипертонуса циркулярной мускулатуры (спастическая дискинезия) толстой кишки — запором. Именно поэтому можно считать спазмолитические препараты основой патогенетической терапии СРК [18].

### МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАЩЕНИЯ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Скоординированная двигательная активность ЖКТ требует сложного взаимодействия различных типов клеток, включая тормозные и возбуждающие нейроны, глию, ГМК, иммунные клетки и интерстициальные клетки Кахаля (ИКК). ИКК генерируют медленные волны, устанавливая мембранный потенциал ГМК и являются механотрансдукторами. Фибробластоподобные клетки (ФПК, субэпителиальные

миофибробласты, или интерстициальные клетки с фибробластоподобной ультраструктурой) — химиотрансдукторы. Данные клетки еще обозначают как PDGFR $\alpha$ + cell — клетки с рецепторами тромбоцитарноподобного фактора роста типа  $\alpha$ .

Оба типа PDGFR ( $\alpha$  и  $\beta$ ) экспрессируются в мезенхимальных клетках — общих предшественниках ИКК и продольных

ГМК. PDGFR $\beta$  обнаружены преимущественно в перипитах ЖКТ. Вообще, PDGF и его рецепторы играют ключевую роль в органогенезе ЖКТ, в частности в морфогенезе ворсинок энтероцитов. Кроме того, двигательная активность пищевой трубки контролируется ФПК (рис.) [19].

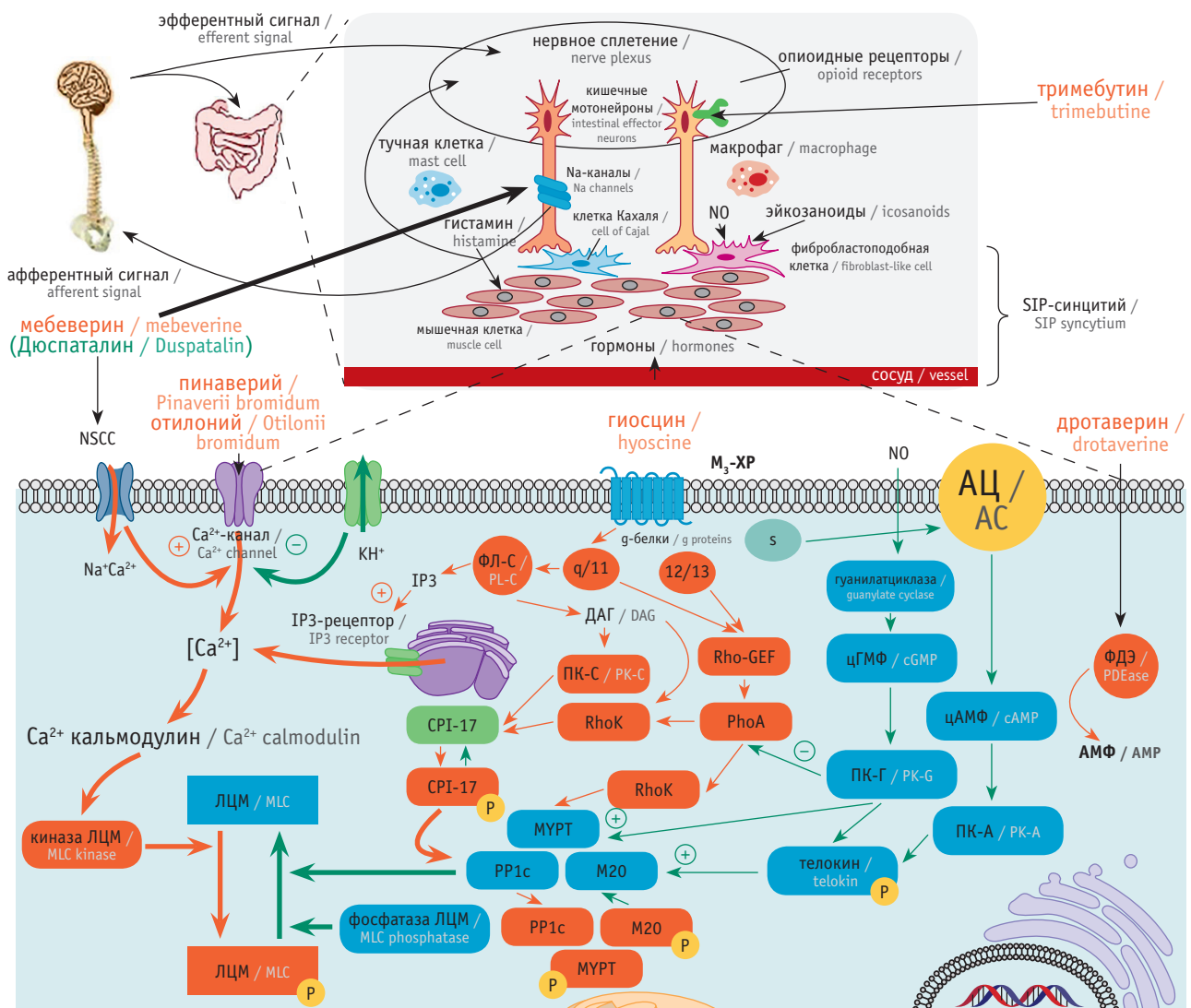
ГМК находятся в тесном контакте с клетками ИКК и ФПК, они образуют щелевые контакты с обоими классами

Рис. Мишени действия спазмолитиков (по работам [19, 21]). Пути, приводящие к усилению сокращения, изображены красными стрелками, а пути, связанные с уменьшением сокращения, показаны зелеными стрелками.

Примечание: АМФ — аденозинмонофосфат, АЦ — аденилатциклаза, ДАГ — диацилглицерин, ЛЦМ — легкая цепь миозина 20 кДа, M<sub>3</sub>-ХР — M<sub>3</sub>-холинорецепторы, ПК-А — цАМФ-зависимая протеинкиназа, ПК-Г — цГМФ-зависимая протеинкиназа, ПК-С — протеинкиназа С, ФЛ-С — фосфолипаза С $\beta$ , ФДЭ — фосфодиэстераза, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, [Ca<sup>2+</sup>] — цитоплазматический Ca<sup>2+</sup>, IP<sub>3</sub> — инозитол-1,4,5-трифосфат, NO — оксид азота, NSCC — неселективные катионные каналы, SIP — синцитий нейроэффektorных клеток, состоящий из гладкомышечных клеток, интерстициальных клеток Кахала и фибробластоподобных клеток

Fig. Targets for antispasmodic drugs [19, 21]). Paths resulting in enhanced contraction are marked with red arrows, while paths associated with reduced contraction are marked with green arrows.

Note. AMP = adenosine monophosphate; AC = adenylyl cyclase; DAG = diacylglycerol; MLC = myosin light chain 20 kDa; M<sub>3</sub>-CR = M<sub>3</sub>-cholinergic receptors; PK-A = cAMP-dependent protein kinase; PK-G = cGMP-dependent protein kinase; PK-C = protein kinase C; PL-C = phospholipase C $\beta$ ; PDEase = phosphodiesterase; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; cGMP = cyclic guanosine monophosphate; [Ca<sup>2+</sup>] = cytoplasmic Ca<sup>2+</sup>; IP<sub>3</sub> = inositol-1,4,5-triphosphate; NO = nitrogen oxide; NSCC = non-selective cation channels; SIP = neuroeffector cell syncytium containing smooth muscle cells, interstitial cells of Cajal and fibroblast-like cells



интерстициальных клеток, создавая электрический синцитий (SIP-синцитий). Возбуждающие и тормозные энтеральные мотонейроны с клеточными телами в миентеральном сплетении иннервируют ИКК, ФПК и ГМК. Аfferентный сигнал направлен из кишечника в ганглии сплетений, ЦНС и вегетативные ганглии. Эfferентные сигналы из ЦНС поступают в ганглии кишечных сплетений. Гормоны, паракринные и иммунные факторы, продуцируемые тучными клетками и резидентными макрофагами, также влияют на двигательную активность.

Исследования регуляции ионных каналов в мышцах ЖКТ привели к общей гипотезе о том, что регуляция поступления  $Ca^{2+}$  в мышцы ЖКТ в первую очередь осуществляется за счет регуляции проводимости, отличной от каналов  $Ca^{2+}$  L-типа. В общем возбуждающие передатчики и гормоны увеличивают приток  $Na^+$  через неселективные катионные каналы (см. рис.). В результате деполяризация и повышение амплитуды медленной волны повышают вероятность открытия каналов  $Ca^{2+}$ , а тормозящие лиганды — разных  $K^+$ -каналов [20]. Стимуляция мускариновых рецепторов вызывает открытие неселективных катионных каналов в ГМК ЖКТ.

Хотя неселективные каналы проницаемы для  $Ca^{2+}$ , они проводят очень мало  $Ca^{2+}$  в физиологических ионных градиентах. Стимуляция тахикининовых рецепторов также активирует неселективную катионную проводимость. Неселективные катионные каналы почти одинаково проницаемы для  $Na^+$  и  $K^+$ . Поскольку мышечные клетки ЖКТ работают при потенциалах от отрицательных до 0 мВ, чистый ток через неселективные катионные каналы всегда направлен внутрь и переносит преимущественно ионы  $Na^+$ . Вхождение  $Na^+$  не имеет известного влияния на сократительный процесс, но деполяризация, вызванная проникновением положительного заряда, увеличивает вероятность открытия каналов  $Ca^{2+}$ . Появляется все больше свидетельств того, что нервные импульсы к мышечным компонентам ЖКТ частично опосредуются ИКК и ФПК.

$Ca^{2+}$ , необходимый для сокращения, проникает в клетку через потенциал-зависимый  $Ca^{2+}$ -канал (VDCC) или, меньше, через неселективные катионные каналы (NSCC) (см. рис.). Пропускная способность VDCC увеличивается при деполяризации, вызванной открытием NSCC и притоком  $Na^+$  или  $Ca^{2+}$ . Открытию VDCC препятствует активация  $K^+$ -каналов, что используется большинством эндогенных ингибиторов сокращения.

Повышение уровня  $Ca^{2+}$  усиливается выходом  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо (стимуляция рианодин-чувствительных каналов, IP<sub>3</sub>-рецепторов в мембране саркоплазматического ретикулума). IP<sub>3</sub> синтезируется фосфолипазой C (PLC $\beta$ ) в ответ на стимуляцию метаболитных рецепторов, связанных с G-белком ( $G\alpha_{q/11}$ ).

$Ca^{2+}$  в комбинации с кальмодулином активирует киназу легких цепей миозина (MLCK), которая фосфорилирует MLC20, что необходимо для образования поперечных мостиков и сокращения. Фосфорилирование MLC20 уравновешивается действием фосфатазы (MLCP). Дефосфорилирование MLC20 снижает ее активность и приводит к расслаблению мышцы. Факторы, ингибирующие MLCP, увеличивают сокращение и, по сути, повышают чувствительность сократительного аппарата к  $Ca^{2+}$ . Обратное верно для факторов, активирующих MLCP.

Еще один уровень регуляции — Rho-киназа и протеинкиназа C, которые фосфорилируют CPI-17, в результате чего данный белок ингибирует каталитическую субъединицу MLCP (PP1c). Кроме того, Rho-киназа, фосфорилируя регуляторную субъединицу MLCP (MYPT) по T696 и T853,

обеспечивает торможение активности MLCP при неизменном фосфорилировании MLC20. Увеличение чувствительности к  $Ca^{2+}$  (и следовательно, усиление сокращения) происходит за счет активации рецепторов, связанных с  $G\alpha_{q/11}$  ( $M_3$ -холинорецепторов) или  $G\alpha_{12/13}$  факторов регуляции обмена GDP-GTP (Rho-GEF), RhoA и активации Rho-киназы.

Циклические нуклеотиды снижают чувствительность к  $Ca^{2+}$ . Оксид азота, например, связывается с гуанилатциклазой и стимулирует ее работу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу (PKG), которая фосфорилирует RhoA и снижает активацию Rho-киназы, тем самым уменьшая сенсбилизацию  $Ca^{2+}$ . PKG может фосфорилировать телокин (S13), который, в свою очередь, стимулирует MLCP.

Активация рецепторов, ассоциированных с  $G\alpha_S$ , стимулирует аденилатциклазу и продукцию ею циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а уже PKA (цАМФ-зависимая протеинкиназа) может фосфорилировать телокин и увеличивать активность MLCP.

Спазмолитики — это группа препаратов разных фармакологических классов, различающихся по механизму и селективности действия.

*Классификация спазмолитиков  
в зависимости от механизма действия*

1. Препараты косвенного (нейротропного) действия:
  - антихолинергические средства: неселективные — блокаторы M-холинорецепторов (атропин, гиосцин); селективные — блокатор  $M_1$ -холинорецепторов пирензепин;
  - агонисты опиоидных рецепторов — тримебутин.
2. Препараты прямого (миотропного) действия:
  - неселективные — ингибиторы фосфодиэстеразы (дротаверин, аминофиллин); донаторы оксида азота — нитропруссид натрия, нитроглицерин; смешанный механизм — альверин;
  - селективные: блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов — отилония бромид, пинаверия бромид; блокаторы  $N^+$ -каналов — мебеверин.

Согласно Римским критериям IV, для лечения абдоминальной боли у пациентов с СРК рекомендованы спазмолитики [22]. В отечественных рекомендациях в качестве спазмолитиков перечислены гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, мебеверин, и тримебутина малеат [23]. По данным многочисленных метаанализов [24], применение спазмолитиков оказалось полезным при СРК, однако о некоторых из них при детальном анализе и сравнении с плацебо выявлены противоречивые сведения. Тем не менее авторы работ заявляют, что накопленных качественных данных может быть недостаточно для демонстрации статистической разницы.

**МЕБЕВЕРИН**

Мебеверин гидрохлорид — миотропный спазмолитик, оказывающий прямое влияние на активность мышц кишечника. Он представляет собой производное гидроксибензамида, 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, реализуя свои эффекты в кишечнике, что объясняет его высокую селективность к гладким мышцам ЖКТ [25]. Он в 3 раза эффективнее папаверина в подавлении перистальтического рефлекса подвздошной кишки в эксперименте [26].



Интересно, что местный анестетический эффект мебеверина в 2 раза сильнее, чем у прокаина (Новокаина), за счет блокирования потенциал-зависимых натриевых каналов [27]. При этом на фоне мощного местного анестезирующего действия мебеверин не вызывает каких-либо значительных центральных или периферических побочных эффектов в отличие от классических местных анестетиков (низкая биодоступность). Недавно S.M. Abdel-Hamid и соавт. исследовали местную анестезирующую эффективность мебеверина в составе перорального геля при различных болезненных состояниях полости рта (язвы слизистой) [28]. Мебеверин в составе мукоадгезивной буккальной таблетки обеспечивает анальгетическое действие при трансбуккальном применении более чем на 6 ч [29].

Мебеверин широко используется в качестве релаксанта для лечения желудочно-кишечных спазматических расстройств, таких как боли в животе, кишечные расстройства и дискомфорт в кишечнике.

Мебеверин стал средством лечения СРК еще в 1960-х годах. Большинство исследований проводили на оригинальном препарате Дюспаталин. В раннем исследовании A.M. Connell [30] внутривенное введение мебеверина снижало моторику сигмовидной кишки, особенно у гиперактивных субъектов, и оказывало меньшее влияние или не оказывало никакого эффекта у гипоактивных субъектов. В последующей части исследования мебеверин превосходил плацебо в каждой временной точке в течение 12 недель лечения у пациентов с СРК в отношении облегчения симптомов и улучшения общего самочувствия.

Что касается контроля симптомов при СРК, неплацебо-контролируемые исследования показали положительные результаты. Значительное улучшение наблюдалось через 6 недель лечения как конвенционной, так и с замедленным высвобождением формой Дюспаталина с минимальным количеством побочных эффектов [31]. При сравнении пинаверия бромид с Дюспаталином у 91 пациента с СРК-Д улучшение общего самочувствия было одинаковым в обеих группах, частота ежедневных дефекаций заметно снизилась, а консистенция стула стала хорошо сформированной в обеих группах, при этом побочные эффекты не наблюдались [32].

В клиническом исследовании, сравнивающем эффекты рамосетрона, антагониста рецепторов 5-HT<sub>3</sub>, с эффектами мебеверина у пациентов с СРК-Д, оба вида лечения были одинаково эффективны в уменьшении боли/дискомфорта в животе и urgentных позывов и нормализации формы и частоты стула по сравнению с исходными [33].

В метаанализе T. Roupaud и соавт., в основу которого легли 23 исследования общей популяции 1888 пациентов, продемонстрирована значимо большая эффективность спазмолитиков, в том числе мебеверина, в сравнении с таковой у плацебо [4].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J. Voisson и соавт. показаны эффективность и безопасность длительных схем терапии с применением Дюспаталина. Препарат назначали на срок 12 месяцев, при этом не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, случая привыкания или синдрома отмены. Эти данные лишней раз доказывают эффективность препарата в терапии СРК, а также исключительную безопасность его даже при длительном использовании [34].

Возвращаясь к многофакторному патогенезу СРК, следует отметить, что монотерапией лечение СРК не ограничивается. Подключают не только несколько препаратов, но и другие методы. Так, например, в исследовании, проведенном

в Лондоне, персональные сеансы когнитивно-поведенческой терапии были полезны в дополнение к приему мебеверина, и эффект сохранялся в течение 6 месяцев после терапии: наблюдались и облегчение симптомов, и улучшение социальных и рабочих отношений [35].

Применение Дюспаталина, наряду с уменьшением интенсивности боли в животе, приводит к значимому росту качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [36]. Мебеверин также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном применении [37].

Одной из важных характеристик мебеверина является отсутствие постспазмолитической гипотонии, и это несомненное достоинство данного лекарственного средства, поскольку позволяет проводить достаточно длительную курсовую терапию и избежать такого нежелательного явления, как гипомоторная констипация [38]. Этот эффект достигается тем, что мебеверин тормозит внутриклеточное депо кальция после стимуляции  $\alpha_1$ -адренорецепторов.

Доказано, что мебеверин (Дюспаталин) нормализует показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, но не блокирует моторику полностью, в отличие от других спазмолитиков. У здоровых добровольцев применение мебеверина не изменяет двигательную функцию кишки.

### ОТИЛОНИЯ БРОМИД

Бромид отилония плохо абсорбируется из ЖКТ из-за его четвертичной аммониевой структуры; он почти полностью выводится с калом. В экспериментальных исследованиях он накапливался в стенках ЖКТ после приема внутрь с минимальной системной абсорбцией. Его эффекты складываются из блокады кальциевых каналов L-типа, M-холинорецепторов и NK-2-тахикининовых рецепторов [39]. Антагонизмом отилония с M<sub>3</sub>-холинорецепторами в клетках крипт толстой кишки человека объясняют антисекреторное действие у пациентов с СРК-Д. Кроме того, за счет антагонизма с тахикининовыми рецепторами отилоний снижает периферическую сенсорную афферентную передачу в ЦНС [40]. Следовательно, отилоний может быть эффективным в облегчении обоих основных симптомов СРК.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с 72 пациентами с СРК в Италии лечение 40 мг отилония бромид 3 раза в день значительно уменьшило боль и вздутие живота, улучшило самочувствие, заметно увеличило болевой порог при растяжении сигмовидной кишки. Тем не менее эти результаты не отличались от результатов в группе плацебо [41]. Однако отилоний значительно снижал подвижность сигмовидной кишки при растяжении, в то время как в группе плацебо такого эффекта не наблюдали, что указывает на необходимость более крупных исследований, другой организации или более точного отбора пациентов.

Семь лет спустя в Италии были опубликованы результаты более крупного исследования, включавшего 375 пациентов с СРК, отобранных по критериям Дроссмана, когда был включен вводный период плацебо в течение 2 недель для исключения лиц с низкой комплаентностью или с быстро исчезающими симптомами [42].

После рандомизации больные получали 40 мг отилония бромид или плацебо 3 раза в день в течение 15 недель, а их симптомы оценивали на 5-й, 10-й и 15-й неделе. Частота боли в животе снизилась в обеих группах со статистически значимой разницей в пользу отилония после 10 и 15 недель

лечения. Терапия была более успешной у пациентов, получавших отилоний. Показатели дефекации в группах не различались. Отилоний оказался более эффективным при лечении диареи, чем плацебо, но его действие не отличалось от эффекта плацебо при констипации.

В другом исследовании в течение 10 недель наблюдения после окончания лечения вероятность рецидива симптомов была значительно выше в группе плацебо, чем в группе отилония [43]. Это можно объяснить длительным присутствием отилония в стенке толстой кишки из-за его липофильных свойств. Наиболее частые побочные эффекты, такие как сухость во рту и тошнота/головкружение, зарегистрированные и в предыдущих исследованиях, вызваны периферическим и центральным мускариновым антагонизмом соответственно.

### ПИНАВЕРИЯ БРОМИД

Бромид пинаверия также является четвертичным аммониевым соединением, поэтому плохо всасывается и оказывает преимущественное действие на ЖКТ, мало влияя на сердечно-сосудистую систему [40].

Пинаверия бромид — селективный блокатор  $\alpha_1$ -субъединицы кальциевых каналов L-типа. Его эффект аналогичен действию блокаторов кальциевых каналов L-типа — нитрендипину и дилтиазему. Кроме кальциевых каналов, он блокирует холинорецепторы (предупреждает возбуждающее действие ацетилхолина в эксперименте) [44].

При воспалении энтероцитов пинаверий более выражено ингибирует кальциевые каналы, чем никардипин и дилтиазем [45]. В отличие от стандартных антагонистов кальция, пинаверия бромид в терапевтических дозах не вызывает нежелательные сердечно-сосудистые эффекты. Это обусловлено очень низким уровнем его системной абсорбции, преимущественно гепатобилиарной экскрецией и высокой тропностью к L-типу кальциевых каналов миоцитов толстой кишки [6].

Пинаверия бромид имеет длительную историю использования для лечения функциональных расстройств кишечника. В пилотном исследовании, проведенном у 12 пациентов с СРК, перистальтику толстой кишки оценивали до и после 10 дней лечения пинаверином в дозе 50 мг 3 раза в день с помощью поверхностной электромиографии в течение 2 ч натощак и 2 ч постпрандиального периода после стандартного приема пищи. Основные симптомы, такие как боль в животе, вздутие живота и изменение режима работы кишечника, начали купироваться на 4-й день лечения. Патологические паттерны моторики толстой кишки (а именно повышенная частота и амплитуда сокращений, аритмия двигательной активности), которые были особенно выражены после приема пищи, уменьшились через 10 дней лечения.

Клиническая эффективность пинаверия бромиды также оценена у 1677 пациентов с СРК, получавших его в сочетании с симетиконом [46]. Результаты показали нормализацию частоты и постоянства стула у пациентов с СРК-З, СРК-Д и СРК-СМ; кроме того, значительно уменьшились интенсивность боли и вздутие живота.

При сравнении пинаверия с бромидом отилония при СРК оба препарата были одинаково полезны для уменьшения интенсивности боли и регулирования перистальтики кишечника, но отилоний превосходил пинаверий в снижении частоты боли [47]. Побочные эффекты оказались одинаковыми в обеих группах. Использование пинаверия в целом считается безопасным. Однако препарат не лицензирован для применения у беременных.

### ГИОСЦИНА БУТИЛБРОМИД

Гиосцина бутилбромид является производным гиосцина, получаемым из листьев дерева Дубоизия (*Duboisia*), другое название — скополамина-N-бутилбромид.

Гиосцин — это четвертичное аммониевое соединение, которое сохраняет полярность независимо от pH среды. В связи с этим при приеме внутрь происходит лишь частичная абсорбция (8%), и системная биодоступность составляет около 1%. Несмотря на низкие уровни в крови сразу после введения, гиосцин и/или его метаболиты обнаруживаются в местах действия. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает низким связыванием с белками плазмы. Метаболизм осуществляется в основном путем гидролиза эфирной связи. После приема внутрь экскреция препарата происходит с калом и мочой.

Недавно показано, что гиосцин, кроме неселективной блокады мускариновых холинорецепторов, вызывает блокаду никотиновых рецепторов *in vitro*. Если такой эффект имеет место и *in vivo*, он может вносить свой вклад в известный механизм спазмолитического действия препарата [48].

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 мочеполового тракта, что используется в клинической практике.

Наиболее распространенные побочные эффекты гиосцина: кожные реакции (крапивница, сыпь, эритема, зуд) и другие виды гиперчувствительности, тахикардия, сухость во рту, задержка мочи. Применение гиосцина противопоказано при миастении и мегаколоне/болезни Гиршпрунга. Кроме того, его не следует назначать парентерально пациентам с некомпенсированной закрытоугольной глаукомой, при тахикардии; гипертрофии простаты с задержкой мочи; при механическом стенозе ЖКТ.

### ТРИМЕБУТИН

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.

Он быстро всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Биодоступность — около 4–6%. В незначительной степени проникает через плацентарный барьер. Биотрансформируется в печени и выводится с мочой, преимущественно в виде метаболитов. Период полувыведения — около 12 ч.

Стоит помнить, что тримебутин может вызывать ряд нежелательных эффектов со стороны разных систем органов, например повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, частое проявление — спазм сфинктера Одди [49], что ограничивает применение препарата у пациентов с билиарной патологией. Еще одно нежелательное явление — нарушения менструального цикла, которые, по-видимому, связаны со способностью опиоидных агонистов нарушать секрецию гонадотропных гормонов [50]. Таким образом, следует оценивать пользу и риск назначения агонистов опиоидных рецепторов, особенно у женщин.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

В текущих рекомендациях Канадской ассоциации гастроэнтерологов для симптоматического лечения СРК предложено использовать спазмолитики, некоторые антидепрессанты,

элюксадолин, любипростон и линаклотид [51]. В качестве спазмолитиков авторы предлагают назначать пациентам с СРК дицикломин, гиосцин, пинаверий. Необходимо отметить, что данная рекомендация носит условный характер и имеет доказательства очень низкого качества [51]. Для этого Консенсуса использованы систематический обзор и метаанализ [52], а также три исследования, в общей сложности 26 рандомизированных контролируемых исследований (n = 2811).

Качество испытаний в целом было низким, большинство из них имели небольшой размер выборки и высокий риск систематической ошибки. В большинстве исследований использованы критерии, определенные автором, для диагностики СРК. В большинстве работ не учитывались различия между пациентами с СРК разных типов. В них оценивали в общей сложности 13 различных спазмолитиков, и общая спазмолитическая терапия значительно превосходила плацебо (ОР симптомов СРК равен 0,65; 95%-ный ДИ: 0,56–0,76; p < 0,00001; NNT = 5; 95%-ный ДИ: 4–8).

Кроме того, исследования были очень неоднородными. Субанализ эффективности отдельных спазмолитиков продемонстрировал значительные преимущества по сравнению с плацебо у отилопия (5 исследований; ОР СРК = 0,70; 95%-ный ДИ: 0,54–0,90; p = 0,005; NNT = 5; 95%-ный ДИ: 4–11), пинаверия бромид (4 исследования; ОР = 0,56; 95%-ный ДИ: 0,38–0,82; p = 0,003; NNT = 4; 95%-ный ДИ: 3–6), гиосцина бромид (3 исследования; ОР = 0,63; 95%-ный ДИ: 0,51–0,78; p < 0,0001; NNT = 3; 95%-ный ДИ: 2–25), циметропия бромид (3 исследования, ОР = 0,38; 95%-ный ДИ: 0,20–0,71; p = 0,002; NNT = 3; 95%-ный ДИ: 2–12,5), дротаверина (2 исследования; ОР = 0,31; 95%-ный ДИ: 0,19–0,50; p < 0,00001; NNT = 2; 95%-ный ДИ: 2–3) и дицикломина (дицикловерина) гидрохлорида (1 исследование, ОР = 0,65; 95%-ный ДИ: 0,45–0,95; p = 0,02; NNT = 4; 95%-ный ДИ: 2–25). Тримебутин (3 исследования), мебеверин, пирензепин, альверин, роциверин, прифиния бромид и пропинокс (по 1 исследованию) не оказали статистически значимого влияния на симптомы СРК.

Данные о нежелательных явлениях были предоставлены в 17 рандомизированных контролируемых исследованиях. Суммарная их частота оказалась значительно выше у пациентов, принимавших спазмолитики, чем у получавших плацебо (15,3% против 9,5%; ОР = 1,60; 95%-ный ДИ: 1,15–2,21;

NNH = 22; 95%-ный ДИ: 12–200). Наиболее частыми побочными эффектами стали сухость во рту, головокружение и помутнение зрения. Ни в одной из групп лечения ни в одном из испытаний не сообщалось о серьезных побочных эффектах.

Таким образом, из четырех спазмолитиков, доступных в Канаде, гиосцин, пинаверий и дицикломин (дицикловерин) оказались эффективными, а тримебутин нет. В свете того факта, что доказательства были очень слабыми, а также из-за потенциальной возможности возникновения антихолинергических побочных эффектов и более высокого качества доказательств для альтернативных методов лечения консенсусная группа предположила, что спазмолитики следует использовать у пациентов, у которых другие методы лечения не дали эффекта.

В отечественных рекомендациях [53] при сравнительной оценке препаратов отмечена высокая эффективность гиосцина бутилбромида и пинаверия бромид (NNT = 3). Кроме того, согласно результатам отдельных исследований, применение некоторых спазмолитиков (например, мебеверина) уменьшает интенсивность боли в животе и значительно повышает качество жизни пациентов с различными вариантами СРК. Мебеверин также обладает высоким профилем безопасности, его хорошо переносят больные при длительном приеме.

По мнению отечественных гастроэнтерологов, выбор спазмолитика должен основываться на механизмах развития тех симптомов СРК, которые доминируют у конкретного пациента. Поскольку в формировании висцеральной гиперчувствительности у больных СРК с преобладанием диареи наибольшее значение имеют процессы, связанные с холинергической системой, препараты из группы М-холиноблокаторов наиболее эффективны именно при такой форме СРК.

При СРК с преобладанием боли и метеоризма висцеральная гиперчувствительность скорее всего связана с дисфункцией внутри- и внеклеточного кальциевого обмена, поэтому у таких пациентов наиболее эффективны блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид). А патогенез висцеральной гиперчувствительности при СРК с преобладанием запора связан с нарушением натриевого обмена на клеточном уровне, поэтому в таких случаях более эффективен препарат из группы блокаторов Na-каналов (мебеверин) [54].

Безопасность различных лекарственных средств представлена в *таблице*.

Таблица / Table

**Безопасность различных препаратов для лечения синдрома раздраженного кишечника**  
*Safety of various drugs in therapy of irritable bowel syndrome*

Спазмолитики / Antispasmodic drugs	Межлекарственное взаимодействие / Drug-drug interaction	Побочные эффекты / Side effects
М-холиноблокаторы (Отилопия бромид) / M-cholinoblockers (Otilonii bromidum)	Ослабляют действие М-холиномиметиков и антихолинэстеразных препаратов, усиливают действие трициклических антидепрессантов, барбитуратов, блокаторов ганглиев, антигистаминных препаратов. При приеме клонидина, ингибиторов моноаминоксидазы существует риск сердечных аритмий и нарушений проводимости / Inhibits effect of M-cholinomimetics and anticholinesterase agents; potentiates tricyclics, barbiturates, ganglia blockers, antihistamines. When using clonidine, monoamine oxidase inhibitors there is a risk of cardiac arrhythmia and conduction defects	Нечеткость зрения, тахикардия, сухость во рту, задержка мочи, запоры и сонливость. У пожилых пациентов с хроническим атоническим запором М-холинолитики повышают риск кишечной непроходимости. Применение М-холинолитиков при хронических заболеваниях легких может вызвать сгущение секрета и увеличение степени бронхиальной обструкции. У мужчин возможно снижение потенции / Blurred vision, tachycardia, dry mouth, urine retention, constipation, and drowsiness. In elderly patients with chronic hypokinetic constipation, M-anticholinergic drugs increase the risk of intestinal obstruction. Use of M-anticholinergic drugs in chronic respiratory diseases can cause discharge thickening and bronchial obstruction aggravation. In male patients, can cause problems with sexual vigor



Спазмолитики / Antispasmodic drugs	Межлекарственное взаимодействие / Drug-drug interaction	Побочные эффекты / Side effects
Блокаторы Na <sup>+</sup> -каналов (Дюспаталин) / Na <sup>+</sup> channel blockers (Duspatalin)	Не отмечено / N/a	Аллергические реакции и сыпь / Allergic reactions and rash
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов (Гиосцина бутилбромид) / Ca <sup>2+</sup> channel blockers	В зависимости от препарата / Depends on the drug	Тошнота и заложенность носа; отеки, обстипация / Nausea and nasal congestion; oedema, constipation
Агонисты опиоидных рецепторов (тримебутин) / trimebutine	Выраженно ингибирует цитохромы P450 3A4, 2D6 [50] / Marked inhibition of P450 3A4, 2D6 cytochromes [50]	Сухость во рту, диарея, диспепсия, тошнота, запор, сонливость, усталость, головокружение, нарушения сердечного ритма [55], спазм сфинктера Одди [56], нарушения менструального цикла, болезненное увеличение молочных желез [49], задержка мочи / Dry mouth, diarrhea, dyspepsia, nausea, constipation, drowsiness, fatigue, dizziness, heart rhythm disorders [55], spasm of sphincter of Oddi [56], menstrual disorders, painful breast augmentation [49], urine retention

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Эффекты спазмолитиков в снижении боли при терапии синдрома раздраженного кишечника (СРК) основаны на их способности прямо или косвенно ингибировать приток кальция в гладкомышечные клетки. Кроме того, мебеверин, блокируя натриевые каналы (анестетический эффект), и отилоний могут оказывать прямое ингибирующее действие на первичные сенсорные афференты, снижая гиперчувствительность, которая является общим признаком СРК.

Отилоний, пинаверий и мебеверин действуют в основном локально, без выраженных системных эффектов. Тем не менее принципиальным отличием мебеверина (Дюспаталина) является способность нормализовать показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, не подавляя моторику полностью. Кроме того, отсутствие у него способности блокировать М-холинорецепторы и стимулировать опиоид-

ные рецепторы дает дополнительные преимущества в повышении качества жизни пациентов.

Антихолинергические побочные эффекты некоторых спазмолитиков (сухость во рту, тахикардия, головокружение, нарушение зрения, констипация, задержка мочи и др.) могут быть выражены незначительно, однако возникают достаточно часто и, безусловно, снижают качество жизни пациентов из-за вынужденной длительности приема препаратов. Активация опиоидных рецепторов потенциально может вызывать местные отрицательные реакции (спазм сфинктера Одди) и системные — нарушение синтеза гонадотропинов и др. Отсутствие перечисленных побочных эффектов и потенциальных рисков у мебеверина объясняет отличный профиль его безопасности.

Таким образом, мебеверин (Дюспаталин) полностью соответствует современным требованиям к лечению СРК и подходит для длительной курсовой терапии.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(7): 712–21.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
- Agréus L., Svärdsudd K., Talley N.J. et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(10): 2905–14. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04680.x
- Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A. et al. Role of anti-spasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(20): 6031–43. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6031
- Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(3): 355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
- Guilera M., Balboa A., Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(5): 1174–84. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40674.x
- Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Клинико-фармакологические аспекты терапии спастической абдоминальной боли. *Медицинский совет.* 2014; 13: 34–9. [Simanenkov V.I., Lutaenko E.A. Clinico-pharmacological aspects of treatment of spastic abdominal pain. *Medical Council.* 2014; 13: 34–9. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-13-34-39
- Fichna J., Storr M.A. Brain-gut interactions in IBS. *Front. Pharmacol.* 2012; 3: 127. DOI: 10.3389/fphar.2012.00127
- Bouin M., Plourde V., Boivin M. et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology.* 2002; 122(7): 1771–7. DOI: 10.1053/gast.2002.33601
- Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика. *Практикующий врач.* 2002; 1: 39–41. [Grigoriev P.Ya., Yakovenko E.P. Abdominal pain: aetiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Praktikuyushchiy vrach.* 2002; 1: 39–41. (in Russian)]

- Gecse K., Róka R., Ferrier L. et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut.* 2008; 57(5): 591–9. DOI: 10.1136/gut.2007.140210
- Annaházi A., Ferrier L., Bézirard V. et al. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(8): 1322–31. DOI: 10.1038/ajg.2013.152
- Ahn J.Y., Lee K.H., Choi C.H. et al. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2014; 59(5): 1001–11. DOI: 10.1007/s10620-013-2930-4
- Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004; 126(3): 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
- Dunlop S.P., Jenkins D., Neal K.R. et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology.* 2003; 125(6): 1651–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.028
- Kanazawa M., Palsson O.S., Thiwan S.I. et al. Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103(10): 2550–61. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x
- Lind C.D. Motility disorders in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1991; 20(2): 279–95.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Клиническая фармакология спазмолитических средств, применяющихся в гастроэнтерологии. *Здоров'я України 21 сторіччя.* Липень 2019 р; 13–14 (458–459). URL: <https://health-ua.com/article/43528-klinicheskaya-farmakologiya-spazmoliticheskikh-sredstv-primenyayushihsvya-vga> (дата обращения — 15.04.2021). [Belovol A.N., Knyazkova I.I. Clinical pharmacology of antispasmodic drugs used in gastroenterology. *Health in Ukraine in 21st century.* June 2019 p; 13–14



- (458–459). URL: <https://health-ua.com/article/43528-klinicheskaya-farmakologiya-spazmoliticheskikh-sredstv-primenyayushihsva-vga> (Accessed April 15, 2021). (in Russian)]
18. Васильев Ю.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и терапии. Медицинский совет. 2014; 4: 72–7. [Vasilyev Y.V. Irritable bowel syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. Medical Council. 2014; 4: 72–7. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-4-72-77
  19. Grover M., Bernard C.E., Pasricha P.J. et al. Platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  (PDGFR $\alpha$ )-expressing “fibroblast-like cells” in diabetic and idiopathic gastroparesis of humans. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24(9): 844–52. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01944.x
  20. Sanders K.M. Postjunctional electrical mechanisms of enteric neurotransmission. *Gut.* 2000; 47(suppl.4): iv23–5; discussion iv26. DOI: 10.1136/gut.47.suppl.4.iv23
  21. Sanders K.M., Koh S.D., Ro S. et al. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 9(11): 633–45. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.168
  22. Yarandi S.S., Christie J. Functional dyspepsia in review: pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013; 2013: 351086. DOI: 10.1155/2013/351086
  23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с абдоминальной болью. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25(4): 71–80. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A. et al. Management of abdominal pain: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015; 25(4): 71–80. (in Russian)]
  24. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2012; 77(2): 82–90. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.04.002
  25. Greenslade F.C., Scott C.K., Newquist K.L. et al. Heterogeneity of biochemical actions among vasodilators. *J. Pharm. Sci.* 1982; 71(1): 94–100. DOI: 10.1002/jps.2600710123
  26. Lindner A., Selzer H., Claassen V. et al. Pharmacological properties of mebeverine, a smooth-muscle relaxant. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1963; 145: 378–95.
  27. Den Hertog A., Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 139(3): 353–5. DOI: 10.1016/0014-2999(87)90594-2
  28. Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.H. et al. A novel formulation for mebeverine hydrochloride. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007; 33(10): 1078–89. DOI: 10.1080/03639040601180069
  29. Abd Elhady S.S., Mortada N.D., Awad G.A.S. et al. Development of in situ gelling and mucoadhesive mebeverine hydrochloride solution for rectal administration. *J. Saudi Pharm. Soc.* 2003; 11(4): 159–71.
  30. Connell A.M. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br. Med. J.* 1965; 2(5466): 848–51. DOI: 10.1136/bmj.2.5466.848
  31. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A. et al. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J. Clin. Pharm. Ther.* 1995; 20(5): 277–82. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00663.x
  32. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y. et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15(8): 925–30. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x
  33. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K. 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. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23(12): 1098–104. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x
  34. Boisson J., Coudert Ph., Dupuis J. et al. Tolérance de la mébévérine à long terme. *Act. Ther.* 1987; 16: 289–92.
  35. Kennedy T., Jones R., Darnley S. et al. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 331(7514): 435. DOI: 10.1136/bmj.38545.505764.06
  36. Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M. et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107(1): 28–35; quiz 36. DOI: 10.1038/ajg.2011.355
  37. Müller-Lissner S.A., Kaatz V., Brandt W. et al. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17(1): 109–12. DOI: 10.1097/00042737-200501000-00020
  38. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Роль моторных нарушений в механизме формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии. Гастроэнтерология. Приложение к журналу *Consilium medicum.* 2011; 1: 98–101. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V. et al. Motility Disorders and Mechanisms of Clinical Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS) and IBS-like Disorders. Management. *Gastroenterology. Attachment to Consilium medicum.* 2011; 1: 98–101. (in Russian)]
  39. Evangelista S., Giachetti A., Chapelain B. et al. Receptor binding profile of Otilonium bromide. *Pharmacol. Res.* 1998; 38(2): 111–17. DOI: 10.1006/phrs.1998.0340
  40. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10(28): 3561–8. DOI: 10.2174/1381612043382972
  41. Baldi F., Longanesi A., Blasi A. et al. Clinical and functional evaluation of the efficacy of otilonium bromide: a multicenter study in Italy. *Ital J. Gastroenterol.* 1991; 23(8 suppl.1): S60–3.
  42. Battaglia G., Morselli-Labate A.M., Camarri E. et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12(10): 1003–10. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1998.00397.x
  43. Boeckxstaens G., Corazzari E.S., Mearin F. et al. IBS and the role of otilonium bromide. *Int. J. Colorectal Dis.* 2013; 28(3): 295–304. DOI: 10.1007/s00384-012-1598-0
  44. Baumgartner A., Drack E., Halter F. et al. Effects of pinaverium bromide and verapamil on the motility of the rat isolated colon. *Br. J. Pharmacol.* 1985; 86(1): 89–94. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1985.tb09438.x
  45. Dai Y., Liu J.X., Li J.X. et al. Effect of pinaverium bromide on stress-induced colonic smooth muscle contractility disorder in rats. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9(3): 557–61. DOI: 10.3748/wjg.v9.i3.557
  46. López-Alvarenga J.C., Sobrino-Cossío S., Remes-Troche J.M. et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg po bid. *Rev. Gastroenterol. Mex.* 2013; 78(1): 21–7. DOI: 10.1016/j.rgmx.2012.10.003
  47. Defrance P., Casini A. A comparison of the action of otilonium bromide and pinaverium bromide: study conducted under clinical control. *Ital J. Gastroenterol.* 1991; 23(8 suppl.1): S64–6.
  48. Weiser T., Just S. Hyoscine butylbromide potently blocks human nicotinic acetylcholine receptors in SH-SY5Y cells. *Neurosci. Lett.* 2009; 450(3): 258–61. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.12.004
  49. Wylot B., Tworuz K., Okrasa S. The effects of mu-, delta- and kappa-opioid receptor activation on luteinizing and follicle-stimulating hormone secretion from porcine pituitary cells. *J. Physiol. Pharmacol.* 2013; 64(4): 505–11.
  50. Iwase M., Nishimura Y., Kurata N. et al. Inhibitory effects of gastrointestinal drugs on CYP activities in human liver microsomes. *Biol. Pharm. Bull.* 2017; 40(10): 1654–60. DOI: 10.1248/bpb.b17-00118
  51. Moayyedi P., Andrews Ch.N., MacQueen G. et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2019; 2(1): 6–29. DOI: 10.1093/jcag/gwy071
  52. Ford A.C., Talley N.J., Spiegel B.M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a2313. DOI: 10.1136/bmj.a2313
  53. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации проктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27(5): 76–93. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017; 27(5): 76–93. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93
  54. Макачук П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л. и др. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 18(1): 45–51. [Makarchuk P.A., Khalif I.L., Mikhaylova T.L. et al. Changes of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome at antispasmodics treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2002; 18(1): 45–51. (in Russian)]
  55. Schiariti M., Saladini A., Placanica A. et al. QT interval prolongation and atypical proarrhythmia: monomorphic ventricular tachycardia with trimebutine. *Open Pharmacol. J.* 2009; 3(1): 32–6. DOI: 10.2174/187414360903010032
  56. Li C., Qian W., Hou X. Effect of four medications associated with gastrointestinal motility on Oddi sphincter in the rabbit. *Pancreatology.* 2009; 9(5): 615–20. DOI: 10.1159/000212095

Поступила / Received: 26.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 13.04.2021