



Ігор Миколайович СКРИПНИК, доктор медичних наук, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація», член Комітету національних асоціацій Європейської гастроентерологічної асоціації

КОМБІНАЦІЯ АЛЬВЕРИНУ/СИМЕТИКОНУ ПРИ СИНДРОМІ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА: ПАТОГЕНЕТИЧНІ ВПЛИВИ ТА ДОКАЗОВІСТЬ

ОСНОВНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА

Синдром подразненого кишківника (СПК) – це функціональний розлад, що відзначається появою болю в животі, пов'язаного з дефекацією та/або зміною випорожнень (закреп, діарея) [1]. СПК характеризується хронічним перебігом і відсутністю специфічних маркерів. Діагноз встановлюється на підставі Римських критеріїв IV (2016) за відсутності «червоних прапорців»: поява симптомів після 50 років; прогресивне погіршення симптомів; незрозуміла втрата апетиту або схуднення; нічна діарея; сімейний анамнез раку товстої кишки, целіакії чи запальних захворювань кишківника; кров у калі або мелена; нез'ясована етіологія залізодефіцитної анемії; абдомінальна пухлина; асцит; лейкоцитоз; лихоманка [2].

Основним симптомом є біль у животі, який може бути постійним або періодичним і виникає не менш ніж 1 раз на тиждень. Зазвичай біль локалізується внизу живота чи в лівому нижньому квадранті. Біль може бути різким, спастичним, але практично ніколи не будить пацієнта вночі. Біль посилюється після їди та пов'язаний із дефекацією – може посилюватися або зменшуватися. У разі діареї випорожнення водянисті або напіврідкі; частота випорожнень збільшується, їм передують швидкі позиви до дефекації; вказані симптоми зазвичай виникають після їди, у відповідь на стрес або вранці. При закрепах частота випорожнень знижується. Кал твердий, із грудками, дефекація утруднена чи супроводжується відчуттям неповного випорожнення. Деякі

пацієнти відзначають чергування періодів діареї та закреп. Інші можливі симптоми: здуття живота, слиз у калі, нудота, блювання, печія [1].

Найсучаснішим інструментом діагностики СПК є критерії Римського консенсусу IV (2016): рецидивний біль у животі, що виникає в середньому ≥ 1 день на тиждень упродовж останніх 3 місяців за наявності ≥ 2 із таких критеріїв: 1) біль, пов'язаний із дефекацією, котра посилює або зменшує його; 2) біль, пов'язаний зі зміною частоти випорожнень; 3) біль, пов'язаний зі зміною зовнішнього вигляду калу. Важливо, щоб симптоми спостерігалися принаймні 6 місяців до встановлення діагнозу. За Римськими критеріями IV СПК класифікується на 4 підтипи (рис. 1) [3].

Дані щодо поширеності СПК дуже варіабельні – від 1,1 до 45% [4]. Результати Глобального дослідження Римського фонду вказують, що за умови використання критеріїв Римського консенсусу IV поширеність СПК істотно нижча порівняно з критеріями Римського консенсусу III: 4,1% проти 10,1% у 26 країнах, де проводилося інтернет-опитування, та 1,5% проти 3,5% у 7 країнах, де опитування проводилося вдома [5].

Від СПК частіше потерпають жінки молодого та середнього віку (співвідношення жінки : чоловіки сягає 2-2,5:1) [6]. Цей стан асоціюється з депресією, зниженням працездатності та якості життя, потребою частого звернення по медичну допомогу, значними економічними витратами [7].

Патофізіологія СПК багатофакторна та недостатньо вивчена. Важливе значення мають генетичні, психологічні, дієтичні, гормональні й запальні чинники та склад кишкової мікробіоти (рис. 2) [8, 9].

Бристольська шкала



Відокремлені тверді грудки, як горіхи, важко проходять



Пухкі шматки з нерівними краями, кашоподібний кал



Ковбасоподібний кал із грудками



Водянистий, без твердих частинок, повністю рідкий

Підтип	Тип 1 або 2	Тип 6 або 7
СПК з переважанням закрепу (СПК-З)	>25% часу	<25% часу
СПК з переважанням діареї (СПК-Д)	<25% часу	>25% часу
СПК зі змішаним характером випорожнень (СПК-ЗД)	>25% часу	>25% часу
Некласифікований СПК (СПК-Н)	Відповідає діагностичним критеріям СПК, але характер випорожнень не відповідає жодному зі вказаних підтипів	

Рис. 1. Підтипи синдрому подразненого кишківника [3]

Примітки. Кількість, інтенсивність і тяжкість симптомів індивідуальні для кожного пацієнта. Підтип СПК з часом може змінюватися зі зміною характеру випорожнень пацієнта.

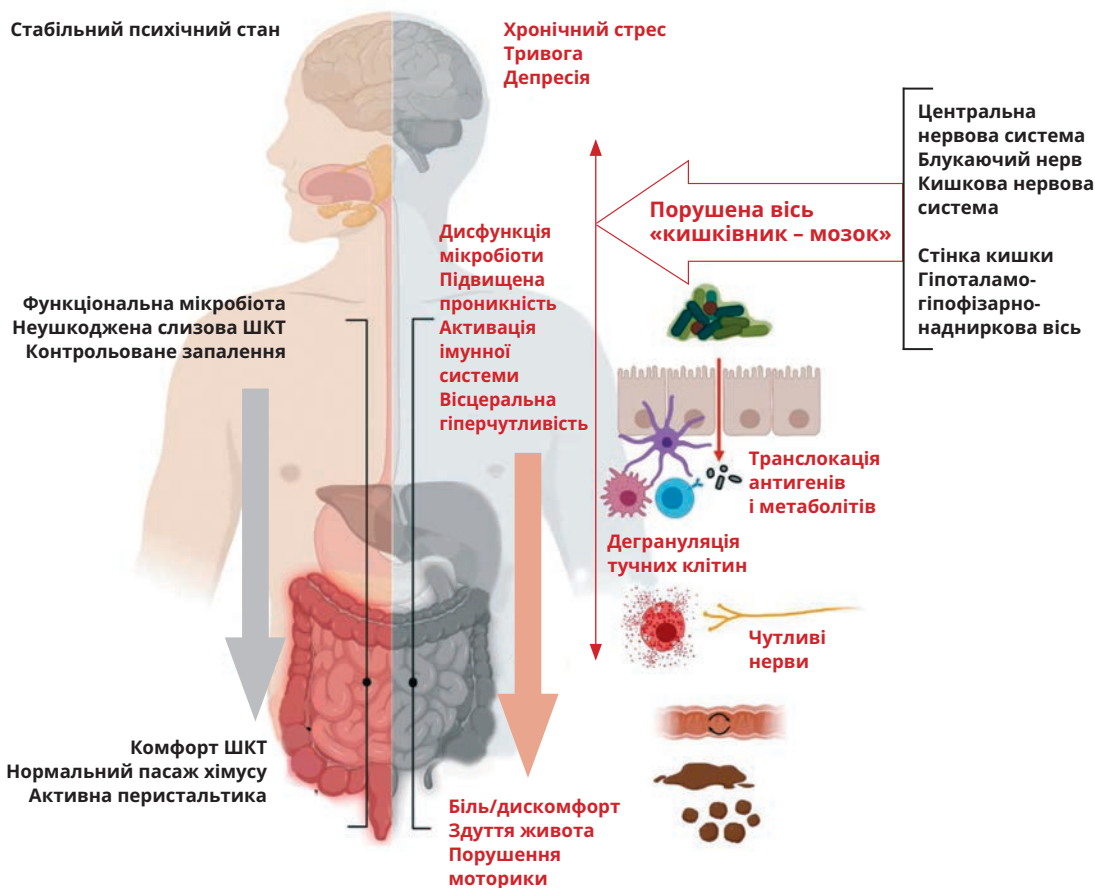


Рис. 2. Патогенетичні механізми СПК [8, 9]

Примітка. ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Дисфункція осі «кишківник – мозок». Основним каналом зв'язку між мозком і кишківником, а також кишковою мікробіотою є блукаючий нерв. Разом із симпато-адреналовою системою він становить вегетативну нервову систему. Симпато-адреналова система та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь відповідають за реакцію на стрес. Зниження парасимпатичної або підвищення симпатичної

активності часто спостерігається в осіб з СПК та може спричинити спотворення вегетативних рефлексів, надмірну чутливість до шлунково-кишкових стимулів і порушення моторики [9].

Зміна сприйняття фізіологічних подразників. У кишківнику больові рецептори містяться в м'язовій стінці. Отже, притаманний СПК біль найчастіше зумовлений спастичним скороченням м'язів кишки

або розтягненням кишки внаслідок метеоризму. Серед регуляторів моторної функції кишківника найбільше значення має серотонін-5-гідрокситриптофан (5-НТ). Серотонін також є нейротрансмітером, який впливає на настрій і психічний стан, бере участь у регуляції функції судин. Активність серотоніну реалізується через 5-НТ-рецептори. У відповідь на хімічне або механічне подразнення кишки, наприклад унаслідок транзиту хімусу або зміни тиску в просвіті кишки, серотонін вивільняється з ентерохромафінних клітин у кров, потім потрапляє в просвіт кишки, де всмоктується. У тонкій кишці серотонін стимулює скорочення циркулярних м'язів протягом першої манометричної фази, що надалі активує швидкі моторні комплекси та запускає перистальтику; в товстій кишці серотонін викликає фазові скорочення, котрі забезпечують моторику. Серотонін здатний активувати вагусні рефлекси – перистальтичні, секреторні та судинорозширювальні [10].

Поріг чутливості больових рецепторів здатна знижувати низка медіаторів – гістамін, серотонін, простагландини, лейкотрієни. Проте серотонін вважається основним медіатором гіпералгезії при СПК. Посилене вісцеральне сприйняття фізіологічних подразників спостерігається у 20-60% пацієнтів з СПК [11]. Гіперчутливість до механічного розтягнення кишківника притаманна пацієнтам з СПК-Д та позитивно корелює з тяжкістю симптомів [12]. Знижене вісцеральне сприйняття мають близько 20% пацієнтів з СПК (частіше з СПК-З), причому ступінь нечутливості корелює з метеоризмом [13].

Порушення транзиту в товстій кишці виникає в 10-20% пацієнтів з СПК-З і СПК-ЗД, а в пацієнтів з СПК-Д – у 25-45% випадків [14, 15]. Проте навіть у пацієнтів із нормальним транзитом можлива аномальна моторика натще та після їди [16]. Пацієнти з СПК-З демонструють знижену моторику, менше високоамплітудних скорочень товстої кишки та затримку транзиту, тоді як у пацієнтів з СПК-Д моторика підвищена, амплітуда поширення скорочень вища, транзит прискорений. Час проходження калових мас товстою кишкою обернено корелює з консистенцією та частотою випорожнень [15]. Суб'єктивні симптоми болю в животі, здуття живота, метеоризму не корелюють із транзитом товстою кишкою, але об'єктивне збільшення окружності живота прямо корелює з часом проходження кишківником та обернено – з консистенцією калу [17]. Високоамплітудні скорочення в пацієнтів з СПК-Д пов'язані з болем у животі. Рівень серотоніну зазвичай високий у пацієнтів з СПК-Д та низький – у пацієнтів з СПК-З [18, 19].

Запалення слизової оболонки виникає внаслідок пошкодження епітеліального бар'єра, дисбіозу,

стресу й імунної відповіді. Після епізоду інфекційного гастроентериту іноді виникає СПК [20]. Для пацієнтів з СПК притаманне збільшення кількості тучних клітин у товстій і тонкій кишках [21, 22]. Тяжкість і частота абдомінального болю корелює з наявністю активованих тучних клітин у безпосередній близькості від нервових закінчень у слизовій оболонці кишківника [23]. Підвищена проникність у пацієнтів із постінфекційним СПК та СПК-Д корелює з вісцеральною чутливістю й тяжкістю симптомів [24, 25].

Зміни кишкового мікробіому внаслідок інфекції або застосування антибіотиків асоціюються з виникненням СПК [20, 26]. Склад кишкового мікробіому відіграє важливу роль у процесах моторики травного тракту, вісцеральної чутливості, кишкової проникності та консистенції калу. Внаслідок життєдіяльності мікроорганізмів у просвіті кишки постійно утворюється невелика кількість газів, які є фізіологічним стимулятором скорочення гладких м'язів кишки й формування перистальтичної хвилі, результатом якої є акт дефекації та відходження надлишку газів. За наявності спазму м'язів кишка втрачає нормальну перистальтичну активність, що зменшує відходження газів. Накопичення газів збільшує тиск у просвіті кишки, замикаючи хибне коло посилення болю [27]. Бактерійна інфекція збільшує кишкову проникність, що спричиняє проникнення харчових антигенів із подальшою активацією в травному тракті імунної відповіді, опосередкованої IgE, що призводить до вивільнення гістаміну, зміни моторики та вісцеральної гіперчутливості [28].

РОЛЬ СПАЗМОЛІТИКІВ У ЛІКУВАННІ СПК

У зв'язку з тим, що СПК суттєво погіршує якість життя пацієнтів, основною метою лікування є контроль симптомів [29]. Настанови Британського гастроентерологічного товариства рекомендують призначати як засоби першої лінії терапії спазмолітики в разі домінування болю або змішаних симптомів [7]. Спазмолітики зменшують асоційований з СПК біль шляхом пригнічення скоротливості стінок кишки та протидіють розладам випорожнень, збільшуючи час транзиту товстою кишкою. Існує декілька незалежних механізмів міорелаксації гладких м'язів травного тракту: 1) блокування рецепторів або каналів, які відповідають за транспорт іонів Ca^{2+} ; 2) блокування активності 5-НТ-рецепторів, зокрема підтипів, які переважають у травному тракті, – 5-НТ1, 5-НТ3, 5-НТ4 та 5-НТ7, що обмежує небажані впливи, пов'язані з блокуванням інших типів серотонінових рецепторів; 3) блокування ферменту фосфодіестерази, яка відповідає за енергетичне

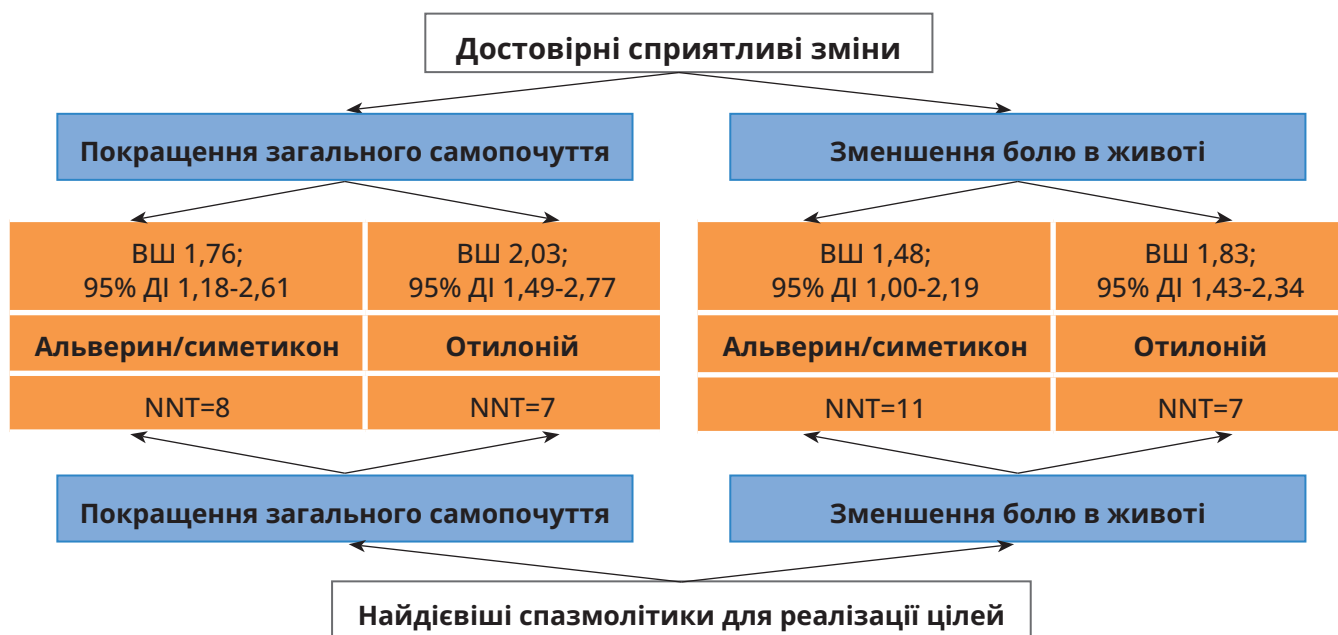


Рис. 3. Достовірні сприятливі зміни на тлі лікування спазмолітиками й ефективність спазмолітиків згідно з результатами метааналізу

Примітки. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

забезпечення скорочення, розщеплюючи цАМФ [30]. Спазмолітики, які поєднують декілька механізмів дії, зазвичай демонструють кращий терапевтичний ефект.

М.А. Martínez-Vázquez і співавт. провели систематичний огляд і метааналіз даних 23 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, які стосувалися застосування спазмолітиків як монотерапії або в комбінації з іншими засобами для полегшення симптомів СПК. Загалом включено 2585 пацієнтів. Досліджуваними спазмолітиками були альверину цитрат, альверину цитрат / симетикон, гіосцин, дицикломін, мебеверин, отилоній, пінаверію бромід, пінаверію бромід / симетикон, тримебутин, феноверин. За оцінкою пацієнтів, усі спазмолітики мали перевагу над плацебо або відсутністю лікування; проте статистичної значущості досягли лише отилоній і комбінація альверину/симетикону. Вказані засоби також істотно зменшували суб'єктивне відчуття болю в животі порівняно з плацебо. Проведений дослідниками метааналіз підтвердив достовірне покращення загального стану та зменшення абдомінального болю під впливом отилонію й комбінації альверину/симетикону (рис. 3). Окрім того, вказані препарати продемонстрували найкращі показники NNT (number needed to treat) – кількості пацієнтів, яку необхідно пролікувати для досягнення результату принаймні в одного з них (рис. 3). Варто відзначити значну варіабельність показників NNT як для препаратів, що загалом використовуються при СПК (від 4 до 20), так і для спазмолітиків (від 3 до 25). Спазмолітики всіх класів були безпечними [31].

РОЛЬ КОМБІНАЦІЇ АЛЬВЕРИНУ/СИМЕТИКОНУ В ЛІКУВАННІ СПК

Як зазначалося вище, посилене сприйняття вісцерального болю часто асоціюється з гіперчутливістю кишківника до розтягнення та стійким запаленням низької інтенсивності. Гіперчутливість до розтягнення пов'язана з підвищеною проникністю кишкової стінки, що може спричиняти локальне запалення та надмірну чутливість нервових закінчень. Альверину цитрат пригнічує захоплення гладком'язовими клітинами кальцію, модулюючи тонус гладких м'язів порожнистих органів травного тракту. Крім того, альверину цитрат впливає на моторну функцію й чутливість кишківника шляхом пригнічення кальцій-залежної та кальцій-незалежної збудливості нейронів й інактивації кальцієвих каналів L-типу гладком'язових клітин.

На експериментальних моделях продемонстровано також антиноцицептивні властивості альверину, опосередковані антагоністичним впливом на рецептори 5-HT_{1A}. Отже, альверину цитрат має подвійний механізм дії. На відміну від блокаторів Ca²⁺-каналів (пінаверію бромід, отилонію бромід) альверину цитрат добре всмоктується й ефективно діє як у верхніх, так і в нижніх відділах травного тракту. Крім того, альверину цитрат не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що мінімізує ймовірність низки небажаних ефектів [32].

Симетикон – поверхнево-активна сполука з властивостями піногасника, що знижує поверхневий натяг бульбашок газу в травному тракті

та спричиняє їх розрив. Вивільнені гази поглинаються стінками кишки або виводяться назовні завдяки перистальтиці. Крім того, симетикон зменшує проникність кишкової стінки, що запобігає транслокації антигенів і бактерій, виникненню патологічних імунних реакцій і запалення [33]. У клінічних випробуваннях симетикон продемонстрував здатність зменшувати газоутворення та здуття живота, знижувати інтенсивність післяопераційного болю й диспепсії. Зазначені механізми пояснюють клінічну ефективність комбінації альверину/симетикону щодо симптомів СПК.

Синергізм дії альверину й симетикону продемонстровано в дослідженні, проведеному L. Bueno та співавторами. В експерименті на щурах дослідники з'ясовували вплив симетикону на проникність стінки та пов'язану з нею гіперчутливість товстої кишки, а також порівнювали вплив на вісцеральний біль альверину й симетикону окремо та в комбінації. При застосуванні в дозі 100 мг/кг симетикон достовірно

зменшував штучно індуковане підвищення проникності стінки кишки через 6 годин після застосування. У разі введення більшої дози (200 мг/кг) зменшення проникності утримувалося навіть через 24 години (рис. 4). Пероральне застосування симетикону в дозі 200 мг/кг також достовірно зменшувало стрес-індуковану вісцеральну гіперчутливість у відповідь на розтягнення товстої кишки [34].

Пероральне застосування альверину в дозі 10 мг/кг достовірно зменшувало кількість абдомінальних скорочень при розтягненні кишківника на 1,2 мл (із $33,9 \pm 3,5$ до $21,1 \pm 2,2$ скорочення за 5 хвилин). Поєднання альверину цитрату в дозі 7 мг/кг із симетиконом у дозі 100 мг/кг достовірно зменшувало гіперчутливість товстої кишки (рис. 5) [34].

Важливо, що аналогічного ефекту не спостерігалося за умов окремого застосування обох препаратів у вказаних дозах. Отже, альверину й симетикону притаманна синергетична дія, котра забезпечує повне усунення вісцерального болю,

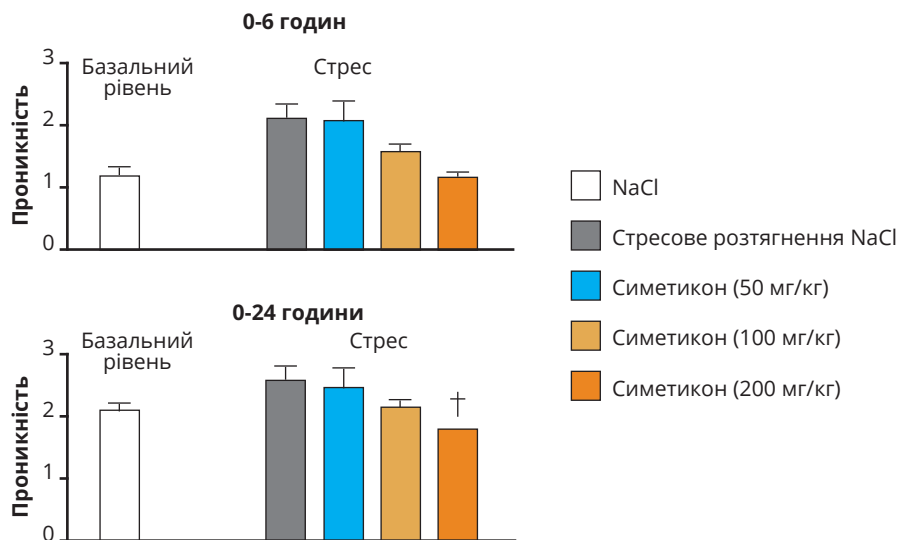


Рис. 4. Вплив різних доз симетикону на проникність кишкової стінки [34]

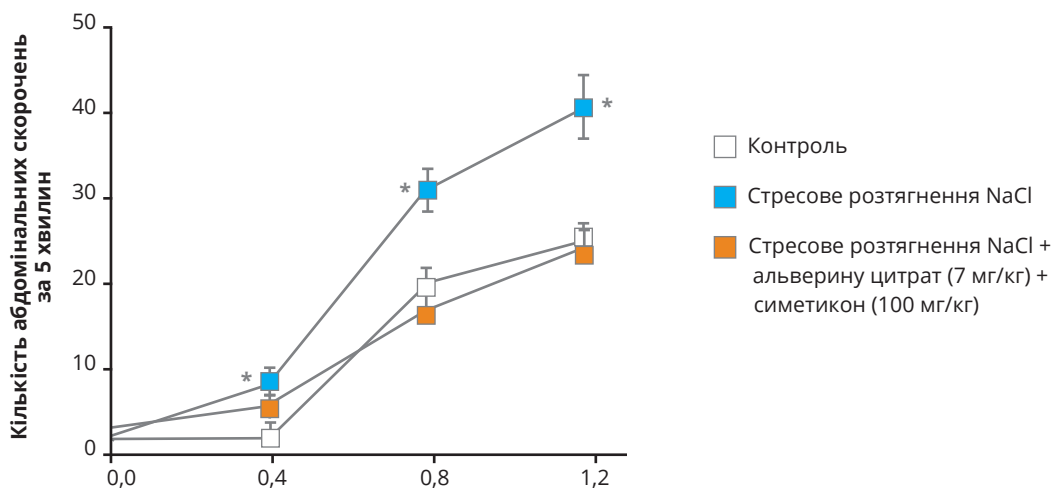


Рис. 5. Зменшення кількості скорочень кишківника у відповідь на розтягнення: синергізм альверину та симетикону [34]

МЕТЕОСПАЗМІЛ

MAYOLY
Taking your care to heart

КОМБІНАЦІЯ СПАЗМОЛІТИКА ТА ВІТРОГОННОГО:

- ✔ Усуває спазм¹
- ✔ Знімає біль у животі²
- ✔ Зменшує здуття¹



Інформація для спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування Метеоспазмил.

Склад: діючі речовини: 1 капсула містить альверину цитрату 60 мг; симетикону 300 мг; допоміжні речовини. Лікарська форма, Капсули. **Фармакотерапевтична група,** Препарати для лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Альверин, комбінації. Код АТХ А03АХ58. **Показання,** Симптоматичне лікування функціональних розладів кишечника, особливо тих, що проявляються метеоризмом. **Спосіб застосування та дози,** Застосовувати внутрішньо дорослим по 1 капсулі 2-3 рази на добу перед їдою або при болях. Курс лікування визначає лікар індивідуально. **Діти,** Препарат не застосовують у педіатричній практиці. **Протипоказання,** Підвищена чутливість до альверину або будь-якого іншого компонента препарату. Кишкова непрохідність, в тому числі паралітична; обструктивні захворювання шлунково-кишкового тракту. **Упаковка,** По 10 капсул у блистері, по 2 або 3 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску,** Без рецепта.

1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Метеоспазмил, Р.П. № UA/8767/01/01.

2. T. Wittmann, L. Paradowsky, Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome- a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther 31, 615-624, 2010 Blackwell Publishing Ltd.

Виробник, Лабораторії Майолі Спіндлер, Адреса: 6, Авеню де л'Европ 78400 Шату Франція.

Якщо Вам стало відомо про підозрювану побічну реакцію у зв'язку із застосуванням лікарських засобів, будь-ласка зверніться до компанії: ТОВ «Майолі Україна»: вул. Б. Хмельницького, 52, оф. 109, м. Київ, тел.: 044 237 70 75 або електронною адресою: info@mayoly.com. Затверджено до друку: серпень 2024 р.МТО-08/2024