



¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Тримебутин – уникальный спазмолитик и прокинетик ЖКТ: научное досье и клинические исследования

Е.И. Вовк¹, Ч.С. Павлов²

Адрес для переписки: Елена Ивановна Вовк, shurick046@yandex.ru

Лечение функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта представляет нерешенную медицинскую проблему. К настоящему времени доказано, что в развитии этой патологии значительную роль играет висцеральная гиперчувствительность, которая во многих случаях формируется под влиянием хронического стресса и маркирует дисфункцию физиологических антистрессовых систем, в частности опиатергической системы. В этой связи перспективным представляется применение для лечения функциональных заболеваний «балансирующего» регулятора моторики желудочно-кишечного тракта агониста опиатных рецепторов тримебутина. Экспериментальные и клинические исследования позволяют рассматривать тримебутин как таргетный препарат для коррекции висцеральной гиперчувствительности при синдроме раздраженного кишечника и функциональной диспепсии. В настоящем обзоре рассматриваются механизм лекарственного действия тримебутина и его эффективность как уникального прокинетики и спазмолитика при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: *опиатные рецепторы, стресс-индуцированные расстройства, энтеральная нервная система, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, висцеральная гиперчувствительность, тримебутин*

Тримебутин был синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. На протяжении почти 50 лет в различных странах мира тримебутин как эффективный и безопасный спазмолитик успешно используется для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей и взрослых. За время клинического применения была накопле-

на обширная научная база данных, позволившая уточнить механизмы действия тримебутина. Установлено, что тримебутин обладает модулирующей прокинетиической активностью, оказывает «балансирующее» воздействие на моторику ЖКТ, то есть является особым спазмолитиком для ЖКТ [1, 2].

Доказано, что лекарственное действие тримебутина обусловлено

взаимодействием с опиатными рецепторами (ОР) ЖКТ. Тримебутин и его активный метаболит (нортримебутин) являются неспецифическими агонистами периферических, преимущественно к- (энкефалинергических) и ноцицептивных, ОР на всем протяжении чувствительных нервных путей, проводящих сигналы от механических и болевых рецепторов ЖКТ в центральную нервную систему (ЦНС).

У пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ механизмы физиологической регуляции существенно изменены. В частности, при функциональной диспепсии (ФД) и синдроме раздраженного кишечника (СРК) с запором нарушена ритмическая активность ЖКТ в покое: снижены частота мигрирующего моторного комплекса (ММК) кишечника и формирование пропульсивной перистальтики. Одновременно у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ резко снижена толерантность энтеральной нервной системы к растяжению и восприятию боли, ассоциированной с избыточным растяжением (феномен висцеральной гиперчувствительности). Доказано, что гиперчувствительность к растяжению и воздействиям окружающей среды является основной причиной абдоминальной боли при СРК [3].

Формирование висцеральной гиперчувствительности при функциональных заболеваниях ЖКТ большинством исследователей рас-

Основные стресс-лимитирующие системы человека

- Опиоидергическая система (нейроны в гипоталамусе, β -эндорфин, энкефалины)
- ГАМКергическая и серотонинергическая системы (оказывают тормозящее влияние на реакции ЦНС при стрессе)
- Системы локальной (на уровне органов и тканей) регуляции адениннуклеотидов, простагландинов, антиоксидантов, сдерживающие разрушительные процессы в тканях
- NO-ергическая система (NO-нейроны стриатума, среднего мозга, гипоталамуса), ограничивающая активацию симпатoadреналовой системы

ценивается как результат стрессорной нейромодуляции оси «мозг – ЖКТ» – сенсibilизации энтеральной и центральной нервной системы под влиянием хронического психологического и эмоционального стресса, который с детских лет испытывают эти пациенты. Известно, что при кратковременном стрессе и у пациентов без висцеральной гиперчувствительности стрессорной нейромодуляции оси «мозг – ЖКТ» противостоят так называемые стресс-лимитирующие системы. В ЖКТ стресс-лимитирующие системы включают ряд основных нейромедиаторов – антагонистов ацетилхолина: серотонин, норадреналин, дофамин и эндогенные опиатные пептиды. Эти амины могут действовать как центрально, так и на периферии, опосредуя эффекты симпатической системы.

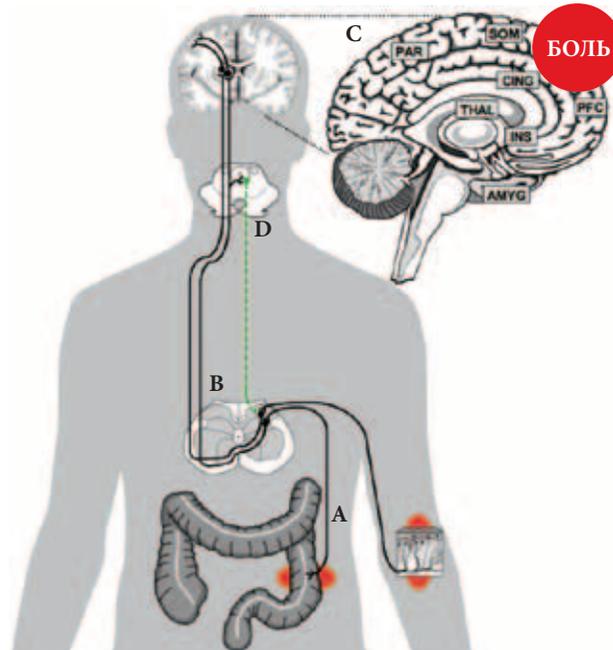
Подавляя активность холинергических нейронов, стресс-лимитирующие системы уменьшают секрецию, подвижность и расслабляют сфинктеры, увеличивают болевой порог в оси «мозг – ЖКТ» (рис. 1). Однако длительное воздействие хронического стресса приводит к стойкой активации гипоталамо-гипофизарной оси на фоне постепенно развивающегося относительного дефицита стресс-лимитирующих систем.

У пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ хронический стресс является причиной стереотипной нейромодуляции в оси «мозг – ЖКТ», направленной в сторону уменьшения толерантности к восприятию боли и формирования висцеральной гиперчувствительности (рис. 2) [5–8]. По данным клинических исследований, нару-

шенное восприятие нормальных стимулов от кишечника зафиксировано как минимум у 60% пациентов с СРК [7].

Таким образом, обезболивающее и спазмолитическое действие тримебутина при СРК базируется на торможении проведения импульсации от нервных окончаний энтеральной нервной системы в стенке кишки в чувствительные нейроны задних ганглиев спинного мозга. Тримебутин, как и другие опиатные пептиды, блокаторы кальциевых каналов и ГАМКергические препараты, ингибиторы обратного захвата норадреналина или серотонина, уменьшает восприятие боли, прерывая проведение болевого импульса на уровне первичных афферентов, нейронов второго порядка или вставочных нейронов спинного мозга (см. рис. 1) [9, 10]. Выявленность блокады болевой импульсации на фоне терапии тримебутином сравнима с таковой у местных анестетиков ряда лидокаина [10]. В отличие от «классических» агонистов периферических ОР в клинических исследованиях тримебутин оказался наиболее эффективен при лечении абдоминальной боли и запора у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [14, 15].

В одном из первых клинических исследований с применением тримебутина К. Lüttecke была показана сфокусированность эффектов препарата на стресс-индуцированных нарушениях моторики и абдоминальной боли у пациентов с СРК [16, 17]. Несколько позднее М. Galeone и соавт. (1986) установили, что у пациентов с СРК прием 600–800 мг тримебутина внутрь увеличивает



А – ноцицептивные нейроны в интрамуральных нервных сплетениях стенки кишки. В – нейроны 2-го порядка. Нейроны 2-го порядка поднимаются к головному мозгу. С – ноцицептивный сигнал активирует центральную болевую матрицу путем ретрансляции через таламус (THAL) в соматосенсорную кору (SOM), миндалину (AMYG), островок (INS), префронтальную (PFC) и теменную (PAR) кору. D – нисходящее торможение болевого сигнала от подкорковых нейронов ядер IV желудочка.

Рис. 1. Ноцицептивные проводящие пути и место действия опиатов в терапии боли [4]



Рис. 2. Механизмы стрессорной индукции висцеральной гиперчувствительности [8]

Механизмы лечебного действия тримебутина [11–13]

- ✓ Оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через κ-, μ- и δ-опиатные рецепторы на миоцитах и в ганглиях энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов.
- ✓ Обладает неспецифическим сродством к периферическим δ-, μ- и κ-рецепторам, но не обладает селективностью ни к одному из трех типов рецепторов, благодаря чему может как усиливать, так и угнетать перистальтику ЖКТ в зависимости от предшествовавшей настройки рецепторов.
- ✓ Влияет на высвобождение кишечных пептидов: повышает уровень мотилина – стимулятора моторики и снижает уровень вазоактивного интестинального пептида – релаксанта гладких мышц ЖКТ.
- ✓ Ускоряет эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III ММК и модулирует сократительную способность толстой кишки.
- ✓ Оказывает модулирующее влияние на тонус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от исходного состояния опиатных рецепторов.
- ✓ Препятствует активации двигательной активности ЖКТ в ответ на прием пищи.
- ✓ Оказывает стимулирующее действие на перистальтику ЖКТ.
- ✓ Усиливает моторику толстой кишки: увеличивает электрофизиологическую активность кишечника и достоверно ускоряет толстокишечный транзит (60 против 95 и 105 часов соответственно).
- ✓ Способен оказывать обезболивающий эффект посредством увеличения порога восприятия боли через ноцицептивные рецепторы афферентного пути задних рогов спинного мозга.
- ✓ Увеличивает порог реакции на растяжение просвета кишки – модулирует висцеральную чувствительность, уменьшает болевую перцепцию и модифицирует субъективное восприятие боли

пропульсивную перистальтику толстой кишки, нивелирует стихийные и вибрирующие сокращения – в целом нормализует моторику толстой кишки [18]. В другом исследовании того же периода S. Shannon и соавт. (1989) показали, что прием внутрь даже 200 мг тримебутина способен синхронизировать постпрандиальную двигательную активность сигмовидной кишки у пациентов с СРК с запорами, не влияя при этом на моторику ЖКТ у здоровых волонтеров [19]. J.C. Schang и соавт. (1993) также показали, что, уменьшая время кишечного транзита с 105 ± 9 до 60 ± 11 часов у пациентов с СРК, тримебутин не влияет на нормальную тощачковую и постпрандиальную моторику ЖКТ [20].

Влияние тримебутина на симптомы СРК по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) было впервые оценено в метаанализе Т. Rouyard и соавт. [21]. В метаанализе 26 РКИ была впервые показана большая эффективность и безопасность тримебутина при коррекции симптомов СРК в сравнении с дру-

гими спазмолитиками и плацебо. Таргетность тримебутина в отношении симптомов СРК, обусловленных висцеральной гиперчувствительностью, была показана в систематическом обзоре M. Delvaux и D. Wingate [1]. На основании анализа экспериментальных данных и 12 РКИ авторы продемонстрировали, что тримебутин эффективно купирует характерный для СРК болевой синдром и увеличивает порог болевой чувствительности, уменьшая висцеральную гиперчувствительность и позитивно модифицируя субъективное восприятие висцеральной боли. Позднее в ряде исследований было также показано, что одновременно с коррекцией симптомов СРК тримебутин положительно влияет на психологический статус пациентов, уменьшая их тревожность и негативную вовлеченность в свое заболевание [22].

В 2008 г. эффективность тримебутина при лечении функциональной абдоминальной боли и диспепсии была подтверждена в метаанализе 22 РКИ, посвященном применению спазмо-

литиков с различным механизмом действия, включившем 1778 пациентов с СРК [23]. У пациентов с СРК эффективность спазмолитиков как класса препаратов составила 53–61% и была выше, чем плацебо (31–41%). Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться положительного результата у одного больного) при применении спазмолитиков варьировал от 3,5 до 9.

В 2009 г. эффективность тримебутина среди прочих спазмолитиков с разным механизмом действия (гиосцина, гиосциамина, отилония бромида, пинаверия бромида, альверина, мебеверина, пиренципина и некоторых других, не зарегистрированных в России) была проанализирована рабочей группой по изучению СРК [24]. В систематический обзор вошли 22 исследования, включившие 1778 пациентов. По данным экспертов, все спазмолитики, включая тримебутин, несмотря на некоторые неизбежные при изучении функциональных заболеваний методологические дефекты исследований, при лечении СРК оказались более эффективны, чем плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,81). В 2011 г. тримебутин был включен в Кохрейновский систематический обзор препаратов различной направленности действия, применяемых для лечения СРК. По данным L. Ruerpert и соавт., тримебутин является эффективным спазмолитиком для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК [25].

L. Ruerpert и соавт. [25] анализировали влияние терапии на выраженность боли в животе при СРК (56 РКИ, 3725 пациентов). Они сравнивали эффективность плацебо, растительной клетчатки и псиллиума (12 исследований), четырех спазмолитиков (29 исследований) – дицикломина, мятного масла, пинаверина, тримебутина, двух антидепрессантов (15 исследований) – ингибиторов обратного захвата серотонина и амитриптилина. Исследователи пришли к выводу, что растительная клетчатка не влияет на выраженность абдоминальной боли при СРК. Спазмолитики эффективны у пациентов с болью в животе

при СРК. Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты также эффективны, но эффект зависит от индивидуальных характеристик пациентов. Соответственно в 2013 и 2015 гг. эффективность тримебутина продолжали исследовать в сравнении с наиболее широко применяемыми для лечения СРК спазмолитиками: пинавериумом (G.S. Karabulut и соавт., 2013) и мебеверин (M.Z. Rahman и соавт., 2015). По данным обоих РКИ, тримебутин не менее эффективно, чем пинаверия бромид и мебеверин, уменьшал абдоминальную боль и увеличивал частоту дефекаций у пациентов с СРК [26, 27]. В 2015 г. эти данные были подтверждены в обзоре Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении, где также было показано, что тримебутин более эффективно, чем оба указанных спазмолитика, чем оба указанных спазмолитика, улучшает качество жизни пациентов с СРК, особенно в детской популяции [28]. При этом терапия тримебутином была более безопасной – лишена неблагоприятных эффектов, характерных для спазмолитиков других классов: миорелаксантов, антихолинергических средств и пинаверия бромида. Склонность этих агентов самостоятельно вызывать запор, частое головокружение, сухость во рту, паралич аккомодации, задержку мочи и возможную спутанность сознания у пожилых пациентов ограничивает их полезность в клинической практике [29]. Таким образом, уровень доказательности исследований, в которых подтверждалась эффективность тримебутина, соответствовал I категории, уровень практических рекомендаций – категории A [30].

Во многих исследованиях были показаны влияние тримебутина на моторику верхних отделов ЖКТ и его эффективность как спазмолитика и прокинетики при лечении ФД. В уже упомянутом «раннем» систематическом обзоре M. Delvaux и D. Wingate (1997) показали, что у пациентов с ФД курсовой прием тримебутина эффективно уменьшает общее время нахождения пищи в желудке [1]. По данным A. Aktas (1999), это происходит потому, что при ФД тримебутин существенно

сокращает лаг-период (VLAG) – время от начала поступления пищи в желудок до начала ее эвакуации и уменьшает объем удерживаемой в желудке пищи (R_{100} – процент от поступившего объема пищи, оставшегося в желудке через 100 минут) (табл. 1) [31].

Таким образом, тримебутин восстанавливает как нормальное время, через которое желудок должен начать эвакуацию пищи, так и нормальную продолжительность этого процесса посредством индукции III фазы ММК в тонкой кишке. Этот эффект не связан непосредственно с гиперацидностью в желудке и в полной мере сохраняется на фоне лечения ингибиторами протонной помпы [32]. По некоторым данным, тримебутин способен не менее эффективно стимулировать моторику выходного отдела желудка даже у коморбидных и тяжелобольных пожилых пациентов с гастропарезом на фоне цереброваскулярной патологии и сниженным уровнем сознания, а также способствовать разрешению послеоперационного пареза желудка и кишечника, гастропареза при инсулинзависимом сахарном диабете [33–35].

Метаанализ T. Niyama и соавт. (2007), посвященный оценке сравнительной эффективности прокинетиков как основного класса препаратов для лечения ФД, включил 27 плацебоконтролируемых РКИ с применением тримебутина и других прокинетиков (1844 пациента получали лечение, 1591 – плацебо). Метаанализ продемонстрировал эффективность даже краткосрочного (семь дней в дозе 600 мг) назна-

чения тримебутина для коррекции симптомов ФД [36].

В последнем метаанализе Y.J. Yang и соавт. (2017) также сравнивали эффективность различных прокинетиков при лечении ФД (25 РКИ, 4473 пациента). Тримебутин при курсовом назначении оказался вторым после метоклопрамида по интегральной эффективности в отношении симптомов ФД [37]. Терапевтическая эффективность тримебутина почти не отличалась от эффективности метоклопрамида (ОШ 1,32, 95% ДИ 0,27–6,06) и была выше эффективности мозаприда (ОШ 1,99, 95% ДИ 0,87–4,72), домперидона (ОШ 2,04, 95% ДИ 0,92–4,60) и итоприда (ОШ 2,79, 95% ДИ 1,29–6,21) (рис. 3, табл. 2).

Согласно выводам авторов, учитывая риск нежелательных явлений на фоне терапии метоклопрамидом или домперидоном, пациентам с ФД рекомендуется назначение коротких курсов этих препаратов или безопасная альтернатива – терапия тримебутином или мозапридом.

В большинстве РКИ с применением тримебутина подчеркивается наибольшая эффективность лечения у пациентов с изначально более выраженными симптомами и перекрестом симптомов функциональных заболеваний ЖКТ. Так, в популяции пациентов с сочетанием ФД и СРК, а также высокой частотой диарейного синдрома назначение тримебутина приводило к нормализации моторики толстой кишки, ускорению пропульсивной перистальтики и толстокишечного транзита (60 против 95 и 105 часов соответственно) за счет активизации

Таблица 1. Нормализация параметров опорожнения желудка под влиянием тримебутина у пациентов с ФД [41]

Показатели	Контроль	Неязвенная диспепсия		
		Нормальное опорожнение желудка	Аномальное опорожнение желудка	
			До лечения	После лечения
VLAG	15,7 ± 9,7	17,2 ± 6,4	28,7 ± 12,4	15,3 ± 7,0
TLAG	45,1 ± 16,1	47,3 ± 17,1	67,2 ± 18,6	40,6 ± 19,5
k	0,016 ± 0,005	0,018 ± 0,004	0,009 ± 0,003	0,018 ± 0,031
β	2,22 ± 0,67	2,28 ± 0,65	2,04 ± 0,66	1,71 ± 0,39
R_{100} (%)	37,5 ± 8,4	41,4 ± 9,6	63,7 ± 9,5	46,5 ± 7,8

Примечание. Данные представлены в виде средних ± SD (стандартное отклонение).

VLAG – период задержки, определяемый визуально; TLAG – период задержки, определяемый математическим уравнением; k – скорость опорожнения в мин⁻¹; β – исходная форма опорожняемой кривой; R_{100} – процент удержания пищи в течение 100 минут.

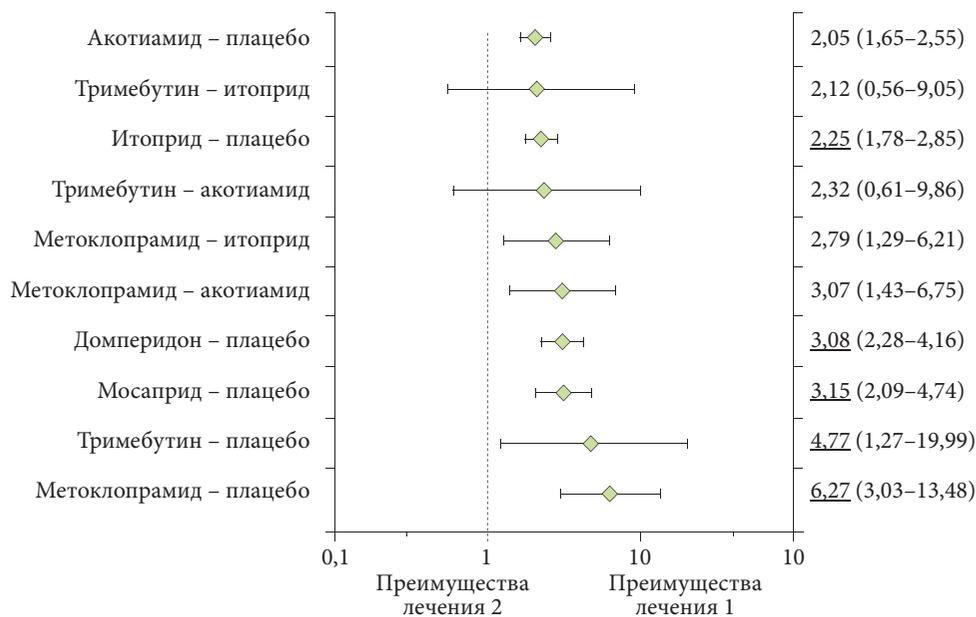


Рис. 3. Сравнительная эффективность прокинетики при лечении ФД

Таблица 2. Выраженность эффекта прокинетики

Прокинетик	Площадь под обобщенной кривой эффективности
Метоклопрамид	0,925
Тримебутин	0,745
Мозаприд	0,633
Домперидон	0,629
Итоприд	0,324
Акотиамид	0,243
Плацебо	0,002

электрофизиологической активности кишечника [38].

В России эффективность тримебутина у больных с ФД, СРК и пациентов с комбинацией ФД и СРК была подтверждена в наблюдательном исследовании (254 пациента, 30 – с СРК, 67 – с ФД, у 157 пациентов – сочетание СРК и ФД) [40]. Его целью было изучение практических алгоритмов фармакологического лечения и сравнительной эффективности регуляторов моторики и пробиотиков у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ (тримебутин в схемах лечения применялся в стандартной дозе при курсовом приеме). Тримебутин достоверно более эффективно уменьшал выраженность каждого симптома функционального расстройства в сравнении со схемами, в которые были включены

спазмолитики, за исключением запора и нарушения консистенции кала (твердый кал), в отношении этих симптомов эффективность тримебутина казалась сравнимой с таковой спазмолитиков (рис. 4).

В большинстве РКИ с применением тримебутина (за исключением исследований у пациентов отделений интенсивной терапии) проводилась оценка эффективности и безопасности курсового назначения препарата (две – четыре недели). Сравнительные эффекты курсового и краткосрочного (один – три дня) лечения тримебутина, авторы единодушно отмечают, что положительные свойства препарата в наибольшей мере проявляются не в первые дни, а после двух и более недель лечения [39]. С учетом активного пресистемного метаболизма тримебутина было высказано предположение, что при очень хорошей переносимости препарата увеличение разовой дозы тримебутина до 300 мг при сохранении суточной дозы 600 мг может привести к росту эффективности лечения при одновременном улучшении комплаентности больных, поскольку прием препарата будет сокращен до двух раз в день.

Исследование эффективности и безопасности назначения тримебутина 300 мг по одной таблетке два раза в день, суммарно 600 мг в день (Три-

медат® форте, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, АО «Валента Фарм», Россия) при курсовом (28 дней) лечении боли, обусловленной функциональными заболеваниями ЖКТ и/или желчевыводящих путей, было выполнено в ходе открытого многоцентрового проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности III фазы [40]. Эффективность и безопасность препарата Тримедат® форте сравнивали с тримебутином 200 мг производства Франции по одной таблетке три раза в день, суммарно 600 мг в день. Исследование проводилось в 2015–2016 гг. на базах 16 крупных гастроэнтерологических клиник Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Рязани, Нижнего Новгорода, Уфы, Челябинска, Пятигорска и Реутова. В исследование вошли пациенты с хронической абдоминальной болью в сочетании хотя бы с одним из симптомов диспепсии – изжогой, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, поносом и верифицированным диагнозом одного из функциональных заболеваний ЖКТ (неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная тошнота/рвота, ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей). Среди пациентов было 56 мужчин (27%) и 151 женщина (73%) в возрасте $43,3 \pm 13,6$ года (от 18 до 69 лет). Эффективность лечения оценивали по частоте положительного ответа на лечение – определяли долю пациентов в группе с уменьшением жалоб более чем на 30% по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов к 29-му дню от начала лечения (первичная конечная точка), динамике изменения суммарного балла по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов к 7, 14, 21 и 29-му дню от начала лечения, динамике на фоне лечения баллов Шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов по отдельным синдромам, динамике изменения качества жизни по опроснику SF-36 к 29-му дню от начала лечения (вторичные конечные точки) (табл. 3, 4, рис. 5, 6).

Качество жизни, оцененное по физическому и психологическому компонентам опросника SF-36, к 29-му дню от начала лечения улучшилось в среднем в 1,2 раза по сравнению

с исходным состоянием и также продемонстрировало не меньшую эффективность препарата Тримедат® форте и по сравнению с тримебутином 200 мг производства Франции по данному критерию.

Оценка влияния приема пищи на фармакокинетику препарата, проведенная у части пациентов в клиническом исследовании III фазы, показала, что прием препарата одновременно с высококалорийной пищей увеличивает биодоступность нортримебутина на 25,9% (отношение медиан AUC_{0-t}) по сравнению с приемом натощак.

Данными проведенного клинического исследования была подтверждена высокая эффективность новой лекарственной формы препарата Тримедат® форте в купировании абдоминальной боли и проявлений диспепсического синдрома. Уменьшение кратности приема препарата привело к росту приверженности пациентов к назначенному лечению. Таким образом, оказывая прокинетическое, спазмолитическое и обезболивающее действие, тримебутин занимает особое место в небогатом арсенале лекарственных препаратов для лечения функциональных заболеваний ЖКТ. Точка приложения тримебутина как периферического агониста ОР – разноуровневые афферентные нервные структуры ЖКТ. Взаимодействие тримебутина с ОР ЖКТ приводит:

- 1) к ингибированию высвобождения ацетилхолина из нейронов энтеральных сплетений и нейромодуляции активности ацетилхолина в отношении гладких мышц ЖКТ;
- 2) высвобождению эффектов эндогенных антихолинергических стресс-лимитирующих систем ЖКТ;
- 3) блокировке передачи болевых и неболевых стимулов в NMDA-синапсах нейронов задних спинномозговых ганглиев на вставочные нейроны, что уменьшает передачу патологических стимулов в ЦНС с последующим уменьшением эффекторного ответа;
- 4) увеличению толерантности к болевому и механическому стимулам – нивелированию висцеральной гиперчувствительности.

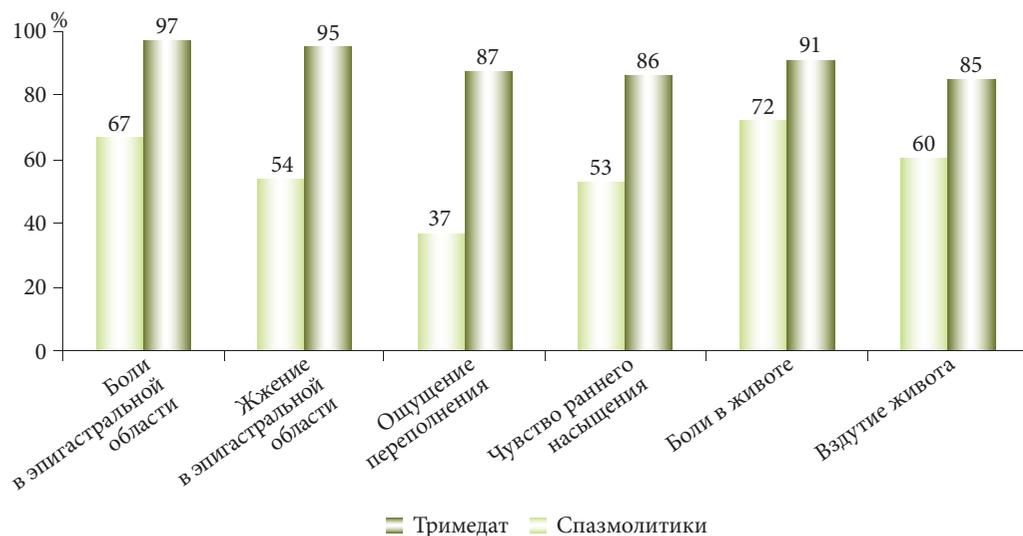


Рис. 4. Сравнительная эффективность схем лечения с включением тримебутина или спазмолитиков у пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ (СРК, ФД, сочетание СРК и ФД) и влияние этих препаратов на основные симптомы функциональных расстройств (модифицировано по Ивашкин В.Т. и соавт., 2016)

В медицинской практике соотношение центрального и периферического эффектов в лекарственном действии тримебутина часто понимают упрощенно. В механизме действия тримебутина значительную роль играет именно взаимодействие с чувствительными нервными структурами, обладающими существенно большей концентрацией ОР, чем стенка ЖКТ. По данным экспериментальных исследований, в стенке тонкой кишки содержание ноцицептивных ОР (δ -ОР) в 15–20 раз меньше, чем в задних ганглиях спинного мозга, и в 100 раз меньше, чем в головном мозге [41]. Именно широта воздействия тримебутина на разноуровневые ОР, расположенные «ниже» головного мозга (препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер), позволяет оказывать устойчивое спазмолитическое и анальгетическое действие при функциональных заболеваниях ЖКТ, опосредованных патологией ЦНС и формированием висцеральной гиперчувствительности. По данным многочисленных РКИ, тримебутин оказывает модулирующее влияние на ЖКТ, незаметное при лечении заболеваний, основным звеном патогенеза которых служат висцеральная гиперчувствительность и высокий тонус гладкой мускулатуры у пациентов

Таблица 3. Доля пациентов со снижением выраженности боли/дискомфорта более чем на 30% к 29-му дню от начала лечения

Группа	Количество пациентов	
	n	%
Тримедат® форте	55	79,7
Тримебутин 200 мг	56	81,2

Таблица 4. Снижение степени выраженности боли/дискомфорта к 29-му дню от начала лечения

Группа	Количество пациентов, n	Снижение степени выраженности симптомов, %
Тримедат® форте	69	44,6
Тримебутин 200 мг	69	46,9

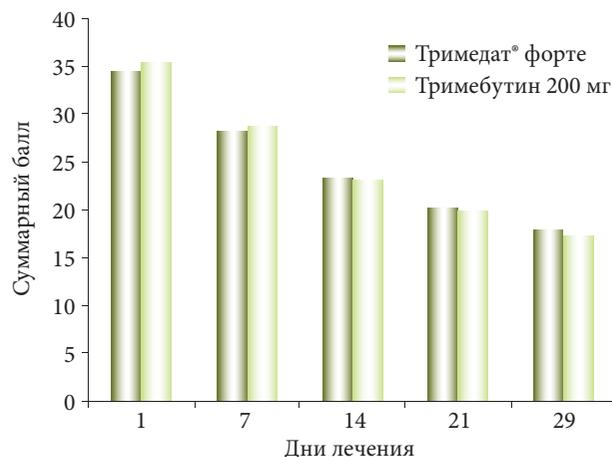


Рис. 5. Динамика изменения суммарного балла по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов

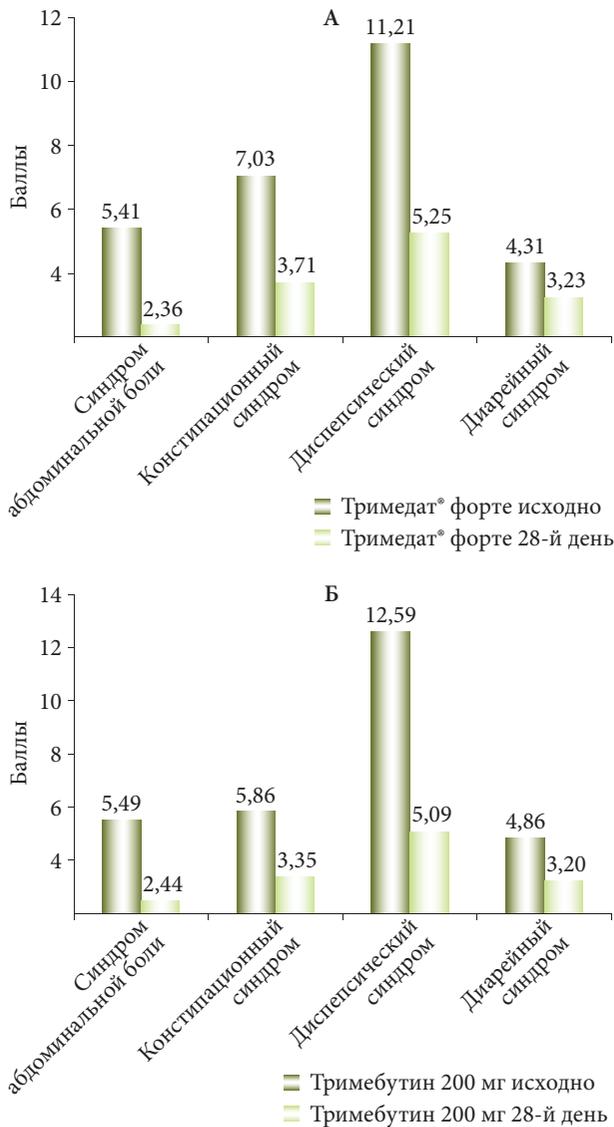


Рис. 6. Динамика изменения симптомов функциональных заболеваний в баллах по Шкале оценки желудочно-кишечных симптомов за время лечения Тримедатом форте (А) и тримебутином 200 мг (Б)

со стресс-индуцированной патологией: ФД, СРК с запором и смешанным вариантом СРК, хроническим идиопатическим запором. Модулирующее влияние тримебутина на моторику и тонус мышц ЖКТ – коррекция нарушенной моторики кишечника путем индукции регуляции спонтанной активности без влияния на нормальную моторику – обусловлено различной степенью стрессорной нейромодуляции оси «мозг – ЖКТ», а следовательно, и сенситизации ОР у различных пациентов с функциональными забо-

леваниями. В целом ряде клинических исследований убедительно показано, что эффект тримебутина, по крайней мере характер влияния на моторику ЖКТ, зависит от вектора ее предшествовавшего нарушения. Так, влияние тримебутина на характерную для СРК абдоминальную боль вследствие растяжения кишки на фоне гиперчувствительности будет тем более выражено, чем выше чувствительность нервной системы к боли и чем ниже ее толерантность к любым периферическим проприоцептивным импульсам, которые в норме не должны осознаваться ЦНС. По мнению ряда авторов, тримебутин эффективен при СРК с запором потому, что у пациентов с висцеральной гиперчувствительностью имеют место адаптивная гиперреактивность периферических опиатергических структур, сенситизация и секреция новых ОР. Например, показано, что в кишечнике мышей экспериментальное воспаление и избыточный бактериальный рост стимулируют секрецию новых и увеличивают чувствительность μ -ОР [42]. Клинически это приводит к развитию нарушений функции ЖКТ, характерных для передозировки экзогенных опиатных анальгетиков: тошнота/рвота, анорексия, запор, чувство неполного опорожнения, вздутие живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, псевдообструкция кишечника [9, 10, 43]. Причем считается, что все указанные эффекты реализуются посредством активации как центральных, так и периферических μ -ОР, поскольку их почти полностью устраняет неселективный антагонист ОР налоксон [44]. У таких пациентов тримебутин (неселективный агонист периферических ОР) демонстрирует эффекты не столько агониста, сколько конкурентного антагониста ОР, минимизируя указанные симптомы. Напротив, тримебутин ускоряет эвакуацию из желудка, индуцирует преждевременную фазу III ММК и модулирует сократительную способность толстой кишки. Вследствие гармонизации функций отдельных ОР тримебутин оказывает модулирующее (стимулирующее или расслабляющее) влияние на то-

нус гладкомышечных клеток и перистальтическую активность ЖКТ в зависимости от их исходного состояния. Тримебутин ослабляет рефлексы, вызванные расширением просвета кишки, и таким образом может модулировать висцеральную чувствительность и оказывать антиноцицептивное действие у больных с СРК [45]. Гипотеза о том, что периферические антагонисты ОР могут регулировать спазм и запор вследствие повышенной экспрессии ОР и/или увеличении активности опиоидергической системы ЖКТ как при хроническом стрессе, так и при длительном приеме опиатных анальгетиков, стимулирует поиск новых опиоидергических молекул [43, 46]. В исследованиях нового селективного периферического антагониста к-ОР ЖКТ федотозина (fedotozine) были также продемонстрированы прокинетиические свойства и эффективность при лечении пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [47]. Однако в отличие от тримебутина большинство известных сегодня селективных агонистов ОР ЖКТ (лоперамид и новые препараты – ракекадотрил, элюксадолил, асимодолин) демонстрируют противоположное тримебутину влияние на моторику и применяются для лечения острой и хронической диареи. При СРК с диареей селективные агонисты уменьшают моторику и секрецию ЖКТ, не блокируют висцеральную гиперчувствительность и практически не влияют на абдоминальную боль, ассоциированную с растяжением кишки [29, 44, 48]. В целом на фоне несколько разочаровывающих результатов клинических исследований с применением новых селективных периферических агонистов ОР и высокоселективных модуляторов разных классов серотониновых рецепторов прокинетиическое, спазмолитическое и обезболивающее лечебное действие тримебутина (Тримедат) является уникальным по критерию «эффективность/безопасность» и может быть рекомендовано как терапия первого ряда при абдоминальной боли, диспепсии и запоре у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [49, 50]. ●

ТРИМЕДАТ®

РИТМ
ПИЩЕВАРЕНИЯ,
КАК ПО НОТАМ



Предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

- **Контроль спазма¹**

Воздействие на натриевые и кальциевые каналы гладкой мускулатуры ЖКТ

- **Контроль боли¹**

Снижение висцеральной гиперчувствительности, местное анестетическое действие

- **Контроль моторики²**

Замедление моторики при гиперкинезии (диарея, спазмы), стимуляция перистальтики и восстановление тонуса (тяжесть, запор, застой желчи)



РУ ЛСР-005534/07



РУ ЛП-004600 от 20.12.2017 г.

Детям – 3 раза в день³

3-5 лет - по 25 мг (1/4 таблетки)³
5-12 лет - по 50 мг (1/2 таблетки)³
с 12 лет 100-200 мг (1-2 таблетки)³

Взрослым

200 мг - 3 раза в день³
или
300 мг - 2 раза в день⁴

Курс 4 недели⁴

1. Яковенко Э. П. и др. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии//РМЖ (Русский медицинский журнал). -2009. - Т.11. - №.2. - С. 48-53.
2. Агафонова Н. А. Механизмы формирования моторных нарушений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. От патогенеза к лечению //Доктор. Ру. – 2015. – №. 2-1. – С. 55-58.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®
4. Инструкция по медицинскому применению Тримедат® Форте

Имеются противопоказания, перед назначением препарата ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению.



Литература

1. *Delyvaux M., Wingate D.* Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* 1997. Vol. 25. № 5. P. 225–246.
2. *Тронская Н.С., Попова Т.С.* Механизм действия тримевутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. Т. 1. № 4. С. 294–297.
3. *Clemens C.H., Samsom M., Roelofs J.M. et al.* Association between pain episodes and high amplitude propagated pressure waves in patients with irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. № 8. P. 1838–1843.
4. *Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B.* Stress-induced pain: a target for the development of novel therapeutics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. Vol. 351. № 2. P. 327–335.
5. *Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.X.* Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 39. P. 14126–14131.
6. *Fichna J., Storr M.A.* Brain-gut interactions in IBS // *Front. Pharmacol.* 2012. Vol. 3. ID127.
7. *Raskov H., Burcharth J., Pommergaard H.C., Rosenberg J.* Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis // *Gut Microbes.* 2016. Vol. 7. № 5. P. 365–383.
8. *Meerveld B.G., Johnson A.C.* Mechanisms of stress-induced visceral pain // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2018. Vol. 24. № 1. P. 7–18.
9. *DeHaven-Hudkins D.L., DeHaven R.N., Little P.J., Techner L.M.* The involvement of the mu-opioid receptor in gastrointestinal pathophysiology: therapeutic opportunities for antagonism at this receptor // *Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 117. № 1. P. 162–187.
10. *Kurz A., Sessler D.* Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies // *Drugs.* 2003. Vol. 63. № 7. P. 649–671.
11. *Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И.* Синтетические пептиды как лекарственные вещества // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.* М., 1986. С. 3–7.
12. *Булгаков С.А.* Синтетические опиоидные пептиды в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988.
13. *Kamiya T., Nagao T., Andou T. et al.* Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer // *J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. № 6. P. 823–827.
14. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М.* Современные возможности применения тримевутина в лечении хронической абдоминальной боли // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008. Т. 18. № 5. С. 12–16.
15. *Samilleri M., Ford A.C.* Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome // *J. Clin. Med.* 2017. Vol. 6. № 11.
16. *Lüttecke K.* A trial of trimebutine in spastic colon // *J. Int. Med. Res.* 1978. Vol. 6. № 2. P. 86–88.
17. *Lüttecke K.* A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome // *Curr. Med. Res. Opin.* 1980. Vol. 6. № 6. P. 437–443.
18. *Galeone M., Benazzi E., Bossi M. et al.* Clinical and instrumental evaluation by multiple colonic manometry of tiotropamide, trimebutine and octylonium bromide in irritable colon. II. Repeated oral administration // *Pharmatherapeutica.* 1986. Vol. 4. № 8. P. 496–509.
19. *Shannon S., Hollingsworth J., Cook J.J., Collins S.M.* Effects of trimebutine on postprandial colonic motor activity in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome // *Gastrointestinal Motility.* 1989. Vol. 2. P. 9–14.
20. *Schang J.C., Devroede G., Pilote M.* Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection // *Dis. Colon. Rectum.* 1993. Vol. 36. № 4. P. 330–336.
21. *Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994. Vol. 8. № 5. P. 499–510.
22. *Dumitrașcu D.L., Stănculete M.* The effect of trimebutine on the psychosocial adjustment to illness in the irritable bowel syndrome // *Rom. J. Intern. Med.* 2006. Vol. 44. № 3. P. 273–280.
23. *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.
24. *Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E. et al.; American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome.* An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. Suppl. 1. P. S1–35.
25. *Ruepert L., Quarero A.O., de Wit N.J. et al.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 8. CD003460.
26. *Karabulut G.S., Beşer O.F., Erginöz E. et al.* The incidence of irritable bowel syndrome in children using the Rome III criteria and the effect of trimebutine treatment // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 19. № 1. P. 90–93.
27. *Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al.* Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // *Mymensingh. Med. J.* 2014. Vol. 23. № 1. P. 105–113.
28. *Trimebutine maleate and pinaverium bromide for irritable bowel syndrome: a review of the clinical effectiveness, safety and guidelines. Rapid response report: summery with critical appraisal: Ottawa (ON), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015.*
29. *Lazaraki G., Chatzimavroudis G., Katsinelos P.* Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. № 27. P. 8867–8885.
30. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В. и др.* Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (результаты наблюдательного исследования) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 4. С. 7–14.



31. Aktas A., Caner B., Ozturk F. et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia // *Ann. Nucl. Med.* 1999. Vol. 13. № 4. P. 231–234.
32. Kamiya T., Nagao T., Andou T. et al. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer // *J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33. № 6. P. 823–827.
33. Inoue K., Kobatake K., Haruma K. et al. Gastric emptying in elderly patients with cerebral vascular diseases and the effect of trimebutine // *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1993. Vol. 30. № 1. P. 41–45.
34. Stoppa R., Petit J. Results of the use of trimebutine in abdominal surgery // *J. Sci. Med. Lille.* 1972. Vol. 90. № 8. P. 319–320.
35. Тронская Н.С. Механизмы послеоперационных нарушенных моторно-эвакуаторной функции желудка и тонкой кишки и их фармакологическая коррекция: автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2009.
36. Hiyama T., Yoshihara M., Matsuo K. et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 304–310.
37. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H. et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis // *BMC Gastroenterology.* 2017. Vol. 17. ID83.
38. Zhong Y.O., Zhu J., Guo J.N. и др. Рандомизированное клиническое исследование методом «случай-контроль» при лечении тримебутина малеатом функциональной диспепсии, сопровождающейся синдромом раздраженного кишечника с диареей // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008. Т. 1. № 4. С. 5.
39. Moshal M.G., Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon // *J. Int. Med. Res.* 1979. Vol. 7. № 3. P. 231–234.
40. Отчет «Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Тримедат® ретард (ОАО «Валента Фарм», Россия), Тримедат® (ОАО «Валента Фарм», Россия) и Дебридат (PFIZER HOLDING FRANCE, Франция) при симптоматическом лечении боли, обусловленной функциональными заболеваниями ЖКТ и/или желчевыводящих путей». М., 2016. 956 с.
41. Peng J., Sarkar S., Chang S.L. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR // *Drug Alcohol. Depend.* 2012. Vol. 124. № 3. P. 223–228.
42. Pol O., Alameda F., Puig M.M. Inflammation enhances mu-opioid receptor transcription and expression in mice intestine // *Mol. Pharmacol.* 2001. Vol. 60. № 5. P. 894–899.
43. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: from a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 361. № 1–3. P. 192–195.
44. Camilleri M. Alvimopan, a selective peripherally acting mu-opioid antagonist // *Neurogastroenterol. Motil.* 2005. Vol. 17. № 2. P. 157–165.
45. Белоусова Е.А., Булгаков С.А. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии // *Фарматека.* 2011. № 2. С. 26–31.
46. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract // *Regulatory Peptides.* 2009. Vol. 155. № 1–3. P. 11–17.
47. Lembo A. Peripheral opioids for functional GI disease: a reappraisal // *Dig. Dis.* 2006. Vol. 24. № 1–2. P. 91–98.
48. Chen L., Ilham S.J., Feng B. Pharmacological approach for managing pain in irritable bowel syndrome: a review article // *Anesth. Pain Med.* 2017. Vol. 7. № 2. e42747.
49. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27. № 1. С. 50–61.
50. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 2. С. 92–101.

Trimebutin – a Unique Spasmolytic and Prokinetic of Gastrointestinal Tract: Scientific Dossier and Clinical Studies

E.I. Vovk¹, Ch.S. Pavlov²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Elena Ivanovna Vovk, shurick046@yandex.ru

Treatment of the gastrointestinal tract functional diseases is an unsolved medical problem. To date, it has been proved that visceral hypersensitivity plays a significant role in the development of this pathology, which in many cases is formed under the influence of chronic stress and marks the dysfunction of physiological anti-stress systems, in particular – the opiate system. In this regard, the use of an opiate receptor agonist trimebutin for the treatment of functional diseases of the "balancing" motor regulator of the gastrointestinal tract is promising. Experimental and clinical studies allow us to consider trimebutin as a targeted drug for the correction of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. This review examines the mechanism of drug trimebutin action and its effectiveness as a unique prokinetic and spasmolytic in functional diseases of the gastrointestinal tract.

Key words: opiate receptors, stress-induced disorders, enteric nervous system, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, visceral hypersensitivity, trimebutin

гастроэнтерология