



В. В. Харченко, И. А. Коруля

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П. Л. Шупика,
Киев

Применение тримебутина в лечении пациентов с функциональной патологией желудочно-кишечного тракта

Абдоминальная боль — один из основных симптомов синдрома раздраженного кишечника. В большинстве случаев боль сопровождается нарушением опорожнения кишечника. Для купирования болевого синдрома в настоящее время применяют препараты в основном спазмолитического действия. Одним из эффективных препаратов со сложным и уникальным механизмом действия является тримебутин — агонист периферических опиатных рецепторов μ , κ и δ . В Украине тримебутин представлен препаратом «Тримспа» («Маклеодс»), который выпускается в дозировке 200 мг в таблетках № 30. Препарат, воздействуя на разные типы опиоидных рецепторов, модулирует моторику кишечника, оказывает благоприятные эффекты как при гипокинетических нарушениях моторной деятельности желудочно-кишечного тракта, так и при гиперкинетических формах функциональной патологии. «Тримспа» уменьшает висцеральную гиперчувствительность, проявляя выраженный анальгезирующий эффект. Универсальность препарата «Тримспа», быстрое наступление терапевтического эффекта, практически полное отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать его для широкого применения в гастроэнтерологической практике.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, моторная деятельность желудочно-кишечного тракта, тримебутин, «Тримспа».

Функциональные заболевания (ФЗ) часто встречаются как в практике семейного врача, так и в практике врача-гастроэнтеролога. Разделение заболеваний на органические и функциональные достаточно условно, поскольку функциональные нарушения острого генеза являются результатом органических изменений на клеточном или субклеточном уровне. ФЗ относятся к наиболее распространенным формам патологии кишечника у лиц молодого возраста. В 1988 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов был создан постоянно действующий рабочий комитет по функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основные задачи координационного комитета: объединение усилий ученых разных стран по выработке единой концепции, единого понимания механизмов происхождения функциональных рас-

стройств кишечника и разработка согласованных рекомендаций по их диагностике и лечению.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к наиболее распространенным заболеваниям — 20–25 случаев на 100 тыс. населения, однако реальные показатели значительно больше, так как большинство пациентов не придают значения симптомам, характерным для СРК, и не обращаются к врачу. СРК — биопсихосоциальное функциональное расстройство кишечника, следствие психосоматической дезадаптации и сенсомоторной дисфункции кишечника. Модель развития СРК можно представить следующим образом: воздействие внешних травмирующих факторов на генетически предрасположенную личность ведет к формированию определенного психологического типа, для которого характерны нарушения висцеральной чувствительности и моторики кишечника, формирование симптомокомплекса раздраженного кишеч-

ника при низкому рівні резистентності к стресу і слабкій соціальної підтримці.

У більшості хворих з СРК відзначається підвищення рівня емоціональної напруженості, діагностуються патологічні типи реагування на хворобу: іпохондричний, тривожно-іпохондричний, депресивний і стероїдний. СРК включений в міжнародну класифікацію хвороб в декількох розділах, в тому числі як соматоформна вегетативна дисфункція нижньої частини ЖКТ. Це пояснює той факт, що за медичної допомоги звичайно звертаються пацієнти з СРК, маючи характерний психоемоціональний статус. Накоплені знання по проблемі функціональних розстройств, в тому числі СРК, що дозволяє підвищити якість критеріїв діагностики і лікування даних пацієнтів.

Експерти комітету по римським критеріям гастроентерологічних захворювань (Римські критерії IV) визначили функціональні гастроентерологічні захворювання як порушення взаємодії між головним мозком і системою органів травлення. Вони включають групу клінічних симптомів з боку ЖКТ з комбінацією наступних проявів: порушення моторики, висцеральної гіперчутливості, змінення функціонального стану слизової оболонки і імунної системи, порушення кишкової мікрофлори, реакції на сигнали центральної нервової системи. Уточнена класифікація функціональних захворювань, підходи к діагностиці і лікуванню. Переглянуті критерії дисфункції сфинктера Одди, функціональних кишечних розстройств підтипів СРК.

При СРК у пацієнта проявляється підвищена реактивність при впливі різних факторів: стрес, прийом їжі, прийом лікарських засобів і т. д. Крім того, порушуються еферентні і аферентні зв'язки між кишкою і мозком, наслідком чого є порушення сприйняття ноцицептивних імпульсів, які інтерпретуються пацієнтами як біль або інші симптоми. Під впливом подразляючих факторів всі ноцицептори реагують і порой їх збудження знижується до такої ступені, що навіть незначительні стимули викликають їх збудження, відбувається активація великої кількості спинальних нейронів і коригуючий рефлекторний відповідь сприймається як біль. Клінічними проявами висцеральної гіперчутливості, яка формується у цих пацієнтів, є симптоми гіпералгезії (підвищена чутливість к болювому подразнику і відчуттям болю) і аллодинії (розстройств, виникаючі

під впливом болю). Таким чином, у пацієнтів з СРК має місце процес сприйняття болю по надчутливому варіанту, а порушення моторики є результатом порушення регуляції між ЦНС і автономною ентеральною нервовою системою (ЕНС). Абдоминальний біль — один з основних симптомів СРК. В більшості випадків біль супроводжується порушенням опорожнення кишечника. Зупинення болю і усунення кишкової дисфункції — основна задача лікаря. Для зупинення болювого синдрому в даний час застосовують велику кількість препаратів, в основному спазмолітичного дії. Одним з ефективних препаратів з складним і унікальним механізмом дії є тримебутин — агоніст периферических опіатних рецепторів μ , κ і δ .

В ЖКТ виявлені всі три типи опіатних рецепторів. В гладком'язовій тканині опіатні рецептори розташовані в циркулярному шарі гладких м'язів, в ЕНС — в гангліонарних клітках мієнтерального і підслизистого сплетення тонкої кишки і в інтрамуральних нервових волокнах.

Відомо, що опіоїдні пептиди посилюють непропульсивні скорочення в тонкій кишці, діючи безпосередньо на опіатні рецептори циркулярних гладких м'язів. Це реалізується в основному через μ -рецептори. Індукція постійних сегментуючих скорочень, придушення пропульсивної перистальтики призводить к затримці транзиту по кишечнику. Локальні скорочення сегментів ЖКТ пов'язані з міогенним механізмом, в той час як координувана робота суміжних відділів ЖКТ — з регулюючим впливом ЕНС. В ЕНС тонкої кишки локалізований механізм, що спричиняє виникнення і поширення мігруючого міоелектричного комплексу (ММК), який забезпечує пропульсивну координувану перистальтику і транзит кишечного вмісту в міжшлунковий період у тварин і людини.

Тримебутин, починаючи з 1969 г., застосовують в багатьох країнах для лікування функціональних розстройств кишечника, в основному при СРК. Ефективність препарату в зменшенні абдоминального болю продемонстрована в різних клінічних дослідженнях. Довгий час вважали, що вплив тримебутину пов'язаний з його спазмолітичною активністю і препарат діє на подобу міотропного спазмолітика мебеверина. Однак пізніше виявили інші властивості тримебутину, не характерні для спазмолітичних препаратів. Отримані нові дані

ные относительно его механизма действия. Во-первых, как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях показано модулирующее влияние тримебутина на моторную функцию ЖКТ, которое проявлялось в его нормализующих эффектах на гипо- и гиперкинетические нарушения моторики ЖКТ при терапевтической и хирургической патологии. Во-вторых, отмечено, что тримебутин может оказывать значительное обезболивающее действие. При оценке влияния тримебутина на функциональное состояние ЖКТ в клинических исследованиях этот препарат относят к разным фармакологическим группам. Так, при исследовании эффектов тримебутина для коррекции гипокинетических расстройств ЖКТ препарат расценивают как прокинетику, а при изучении его влияния на гиперкинетические расстройства моторики и купирование абдоминальной боли — к группе спазмолитиков. В экспериментальных исследованиях установлено, что тримебутин является агонистом опиатных рецепторов и его модулирующее влияние на моторику ЖКТ и обезболивающий эффект реализуются благодаря неспецифическому действию препарата на все классы периферических опиатных рецепторов — μ , κ и δ .

Эффективность тримебутина в купировании абдоминального болевого синдрома была оценена по данным периферической электрогастроэнтерографии (ЭГЭГ) у больных с СРК. Было обследовано 20 пациентов с жалобами на абдоминальную боль. Все пациенты получали терапию тримебутином в дозе 200 мг 3 раза в сутки в течение 1 мес. До и после лечения всем пациентам проводили ЭГЭГ для оценки моторной активности ЖКТ. Оценивали следующие показатели: уровень мощности в разных отделах ЖКТ (желудок, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка, толстая кишка), соотношение мощностей, коэффициент ритмичности. На фоне лечения отмечено увеличение уровня мощности во всех отделах ЖКТ, а также четкую тенденцию к нормализации соотношений мощностей и коэффициента ритмичности всех отделов ЖКТ. Если до лечения коэффициент ритмичности для желудка превышал норму в 3,45 раза, то после лечения — в 2,87 раза, для двенадцатиперстной кишки — соответственно в 4,39 и 3,69 раза, для тощей кишки — в 1,68 и 1,41 раза, для подвздошной кишки — в 1,83 и 1,57 раза. Интересно, что для толстой кишки показатель коэффициента ритмичности был ниже нормы (71 % от нормы до лечения и 79 % — после лечения) в отличие от других отделов ЖКТ, что свидетельствует о скомпенсированном нарушении моторики ЖКТ.

Установлено, что использование тримебутина способствует нормализации моторной деятельности ЖКТ при разных формах моторных нарушений, что позволяет рекомендовать данный препарат для курсового приема пациентам с абдоминальной болью на фоне нарушения двигательной активности ЖКТ разной этиологии.

Накоплены данные об эффективности тримебутина в терапии функциональных расстройств желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди. Основные направления в лечении первичных и вторичных функциональных расстройств билиарного тракта сводятся к нормализации тонуса сфинктеров билиарной системы и снижению дуоденального давления. Для купирования абдоминального болевого синдрома традиционно используют лекарственные препараты, нормализующие моторную функцию билиарной системы и кишечника, — спазмолитики или прокинетики.

Для изучения функционального состояния ЖП и сфинктера Одди использовали стандартизованную методику динамической ультразвуковой холецистографии с проведением пробы с пищевым раздражителем, содержащим 30 г жира, и измерением объема ЖП и диаметра холедоха до и каждые 15 мин в течение 90 мин после приема пробного завтрака. Выделены следующие типы моторики ЖП: нормальная, гипомоторная и гипермоторная.

Моторную функцию двенадцатиперстной кишки оценивали с помощью рентгенологического метода. Тримебутин назначали по 200 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды в течение 28 дней. К окончанию курсового лечения и через месяц после его прекращения у 92 (95,8 %) и 90 (93,8 %) больных соответственно отсутствовали абдоминальные боли билиарного типа. Отмечено существенное снижение частоты выявления болевого абдоминального синдрома небилиарного типа, диспепсических нарушений, в том числе обусловленных дуоденальной гипертензией. Анализ частоты выявления клинических симптомов показал, что положительный эффект, достигнутый к окончанию курсового лечения тримебутином, сохранялся у большинства больных через месяц после прекращения терапии [3].

Таким образом, основное место в терапии функциональных расстройств билиарной системы, развитие которых связано с повышением тонуса сфинктеров ЖП и большого дуоденального сосочка, отведено спазмолитическим средствам. В то же время наличие гипомоторной дискинезии двенадцатиперстной кишки ограничивает их прием. В данной ситуации использование эукинетики тримебутина, который норма-

лізує моторику ЖКТ незалежно від її вихідного рівня, патогенетично обґрунтовано. Тримебутин, являючись агоністом периферических μ , κ і δ -опіатних рецепторів, модулює высвобождение желудочно-кишечных пептидов, таких як мотилін, вазоактивний кишечний пептид, гастрин і глюкагон. В зв'язі з тим, що опіатні рецептори виявлені в центральній нервовій системі, периферических нервних закінченнях, міжм'язовому нервовому сплетенні, а також в клітках гладких м'язів, можна передположити, що вони беруть участь в регуляції моторики всіх відділів ЖКТ. Проведені в кінці 1970-х — початку 1980-х численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що тримебутин прискорює евакуацію вмісту з шлунка, індукуює передчасну фазу III ММК в кишечнику і модулює скоротельну здатність товстої кишки, а також знижує висцеральну чутливість кишечника і має місцеве знеболювальне дію. В клінічній практиці тримебутин виявився ефективним як для купірування болювого синдрому у хворих СРК, що свідчить про його спазмолітичний ефект, так і для розширення кишечної непрохідності після оперативних втручань і ідіопатическої псевдообструкції, в тому числі у дітей, що обумовлено прокінетическим дією препарату. Отже, тримебу-

тин є модулятором моторики ЖКТ, що підтверджується результатами досліджень.

В Україні тримебутин представлений препаратом «Тримспа» («Маклеодс»), який випускається в дозуванні 200 мг в таблетках № 30. Препарат, діючи на різні типи опіоїдних рецепторів, модулює моторику кишечника, надає сприятливі ефекти як при гіпокінетических порушеннях моторної діяльності ЖКТ, так і при гіперкінетических формах функціональної патології. «Тримспа» зменшує висцеральну гіперчутливість, проявляє виражений анальгезуючий ефект. Завдяки комплексній дії на ентеральну регуляторну систему препарат купірує і інші диспептическі прояви: відчуття надуття і дискомфорт в кишечнику, нудоту, порушення стула.

Універсальність препарату «Тримспа», швидке настання терапевтичного ефекту, практично повне відсутство побічних ефектів дозволяють рекомендувати його для широкого застосування в гастроентерологічній практиці.

Стаття опублікована при підтримці ООО «Маклеодс Фармасьютикалс Лимітед».

Участь авторів:

Збір матеріалу та написання статті проводилися авторами спільно.

Список литературы

1. Денисов И. Н. Гастроэнтерология. — 2010. — 558 с.
2. Калинин А. В., Хазанов А. И. Гастроэнтерология и гипотология. Диагностика и лечение. — 2007. — 599 с.
3. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Яковенко А. В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутин в терапии нарушений моторной функции жел-

чевыводящих путей // Consilium medicum. — 2008. — № 8. — С. 52—57.

4. Delvaux 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.
5. Ghidini O., Saponati G., Intrieri L. Single drug treatment for irritable colon: rociverine versus trimebutine maleate // Curr. Ther. Res. — 1986. — Vol. 39. — P. 541—548.

В. В. Харченко, І. А. Коруля

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Застосування тримебутину в лікуванні пацієнтів з функціональною патологією шлунково-кишкового тракту

Абдомінальний біль — один з основних симптомів синдрому подразненого кишечника. У більшості випадків біль супроводжується порушенням звільнення кишечника. Для усунення болювого синдрому нині застосовують препарати переважно спазмолітичної дії. Одним з ефективних препаратів зі складним та унікальним механізмом дії є тримебутин — агоніст периферических рецепторів опіатів μ , κ і δ . В Україні

тримебутин представлений препаратом «Тримспа» («Маклеодс»), який випускається в дозуванні 200 мг у пігулках № 30. Препарат, впливаючи на різні типи опіюїдних рецепторів, модулює моторику кишечника, чинить сприятливі ефекти як при гіпокінетичних порушеннях моторної діяльності шлунково-кишкового тракту, так і при гіперкінетичних формах функціональної патології. «Тримспа» зменшує вісцеральну гіперчутливість, виявляючи виражений анальгезуючий ефект. Універсальність препарату «Тримспа», швидке настання терапевтичного ефекту, практично повна відсутність побічних ефектів дають підставу рекомендувати його для широкого застосування в гастроентерологічній практиці.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, моторна діяльність шлунково-кишкового тракту, тримебутин, «Тримспа».

N. V. Kharchenko, I. A. Korulya

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The use of trimebutine in the treatment of patients with functional disorders of the gastrointestinal tract

Abdominal pain is one of the main symptoms of the irritable bowel syndrome. In the most cases, the pain is accompanied with the disturbances of intestine emptying. Currently, the preparations of predominantly antispasmodic action are used for pain relief. Trimebutine is one of the effective agents with a complex and unique mechanism of action: this is an agonist of peripheral μ , κ and δ opiate receptors. In Ukraine, the trimebutine preparation *Trimspa* (*Macleods*) is used as tablets of 200 mg, 30 pcs in a package. This preparation modulates intestinal motility by means of affecting various types of opioid receptors, thus providing favorable effects at both hypokinetic disturbance of intestinal motility and hyperkinetic forms of the functional pathology. *Trimspa* reduces the visceral hypersensitivity, demonstrating a pronounced analgesic effect. The universality of *Trimspa*, rapid onset of therapeutic effect, the almost complete absence of side effects gives the ground to recommend its extensive use in the gastrointestinal practice.

Key words: irritable bowel syndrome, gastrointestinal motility, trimebutine, *Trimspa*. □

Контактна інформація

Коруля Ірина Анатоліївна, к. мед. н., доцент
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8, кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Тел. (44) 432-04-73. E-mail: gastro_endo@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 12 травня 2016 р.