

**Тримедат (тримебутин).
Клиническая практика и
исследования. Новые
ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ
МОТОРИКИ ЖКТ**

**СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ОКРУЖНОЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОСЗДРАВА
ДЕНИСОВ Н.Л.**

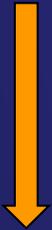
Тримедат®

- Тримебутин много лет применялся во многих странах для лечения функциональных расстройств ЖКТ, главным образом, синдрома раздраженной толстой кишки. В начале его клинического использования полагали, что тримебутин действует как спазмолитик, воздействующий непосредственно на гладкие мышцы. За последнее десятилетие были получены новые данные относительно его механизма действия и ряд экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о его прокинетической активности.

Регуляция моторики желудочно-кишечного тракта



Симпатическая



р а с с л а б л е н и е



Энтеральная
внутренняя



р а с с л а б л е н и е и
с о к р а щ е н и е



Парасимпатическая



с о к р а щ е н и е

Внутренняя иннервация моторики ЖКТ

- Интрамуральные и вставочные нейроны, объединённые в сплетения – подслизистое (мейсснеровское) и межмышечное (ауербаховское);
- $1 \cdot 10^8$ нервных клеток;
- 20 000 нейронов на 1 см^2 поверхности кишечника.

Медиаторы ЭНС

- **Ацетилхолин** (пре- и постганглионарные парасимпатические нейроны)
- **Норадреналин** (постганглионарные симпатические нейроны)
- **Серотонин** (серотонинергические нейроны)
- **Дофамин** (дофаминергические нейроны)
- **Оксид азота** (неадренергические холинергические нейроны)
- **АТФ** (пуринергические нейроны)
- **энкефалины** (энкефалические нейроны)

Периферические опиатные рецепторы

опиатные рецепторы μ, δ, κ расположены на всем протяжении ЖКТ

- на гладких мышцах ЖКТ
- на различных типах нейронов ЭНС

Агонистическое воздействие тримедата на периферические опиатные рецепторы

- Тримедат связывается с μ , κ и δ рецепторами, не обладая изолированной специфичностью к какому – то одному виду опиатных рецепторов

Двойной эффект тримедата

Регулирующий эффект тримедата

Тримедат

ауэрбаховское и
мейснеровское
нервные сплетения

к рецепторы

блокирует возбуждающие
нейроны ЭНС

угнетение моторики

μ, и δ рецепторы

блокирует тормозные
нейроны ЭНС

стимуляция моторики

**Тримедат универсально восстанавливает моторику
желудочно-кишечного тракта !**

Тримедат влияет на висцеральную чувствительность слизистой ЖКТ

Тримебутин
(Тримедат)



включается антиноцицептивная система:

- повышается порог болевой чувствительности
- модифицируется оценка боли
- уменьшается чувствительность к медиаторам воспаления

- Тримедат оказывает анальгетическое действие на висцеральную чувствительность у пациентов с СРК
- Тримедат обладает местным обезболивающим действием, которое в 17 раз превышает лидокаин

Фармакологические эффекты тримедата

- агонист периферических опиоидных рецепторов,
- универсальный регулятор моторики (спазмолитик и прокинетик),
- снижает висцеральную гиперчувствительность - местное анестезирующее действие в 17 раз превосходит лидокаин (Strichartz, 1987г)
- действует на всем протяжении ЖКТ,
- формирует координированную перистальтику ЖКТ за счет формирования мигрирующего моторного комплекса и стимуляции выработки мотилина
- эффективен для лечения сочетанной патологии - ФД и СРК (Zhong, 2007г)
- эффективен и безопасен при длительном применении (Delvaux, 1997г)

Тримедат. Режим дозирования

- С 12 лет – по 100-200 мг 3 р в сутки
- Дети 3-5 лет: по 25 мг 3 р в сутки
- Дети > 5 лет: по 50 мг 3 р в сутки



таблетки 100 мг -
детям с 3-х лет
в аптеках с марта 2010г

таблетки 200 мг № 30 (1 риска)-
есть в аптеках

Исследования прокинетических эффектов тримедата на здоровых добровольцах

- Ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% (per os 200 мг) (Suyama T., 1980)
- Появление внеочередной фазы III ММК в тонкой кишке при пищевой депривации и увеличение длительности фазы II (в/в 100 мг) (Taniyama K., 1991)
- Прерывание пищевой моторики и появление ММК в тонкой кишке (в/в 100мг) (Grandjouan S., 1989)
- Моторика толстой кишки остается без изменений (в/в 100 мг) (Valori R., 1987)

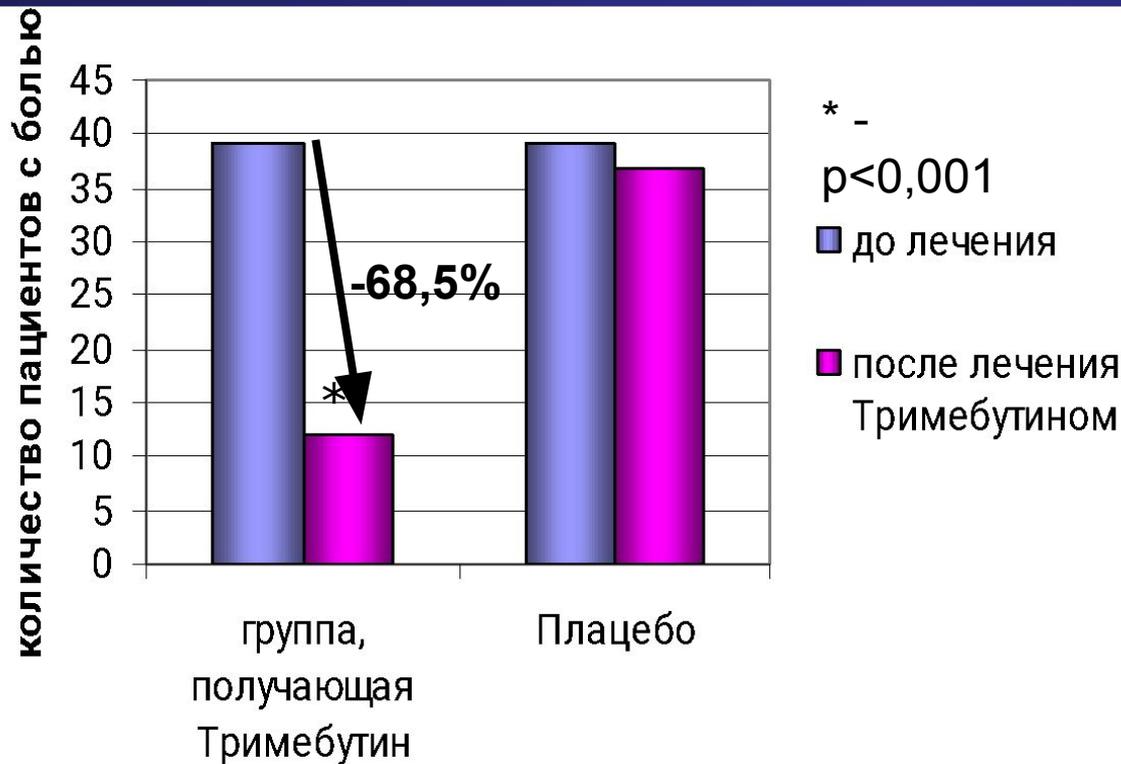
Эффекты тримедата при патологии

- Тримебутин эффективно устранял запор у пациентов, страдающих синдромом раздраженной толстой кишки. Через месяц терапии (тримебутин, 300 мг/день, перорально) частота стула увеличилась у 86% пациентов (Grenier J.F., 1986).
- Тримебутин (400 мг, в/в) был эффективен при послеоперационном парезе кишечника и сокращал время восстановления моторики кишечника у пациентов, перенесших операцию на брюшной полости (Caldeira M.L., 1980)

Влияние тримебутина на болевой синдром у больных СРК

Двойное слепое перекрестное плацебо-контролируемое исследование
38 пациентов получали тримебутин 200мг 3 раза в день 1 месяц

*- **P<0.001**



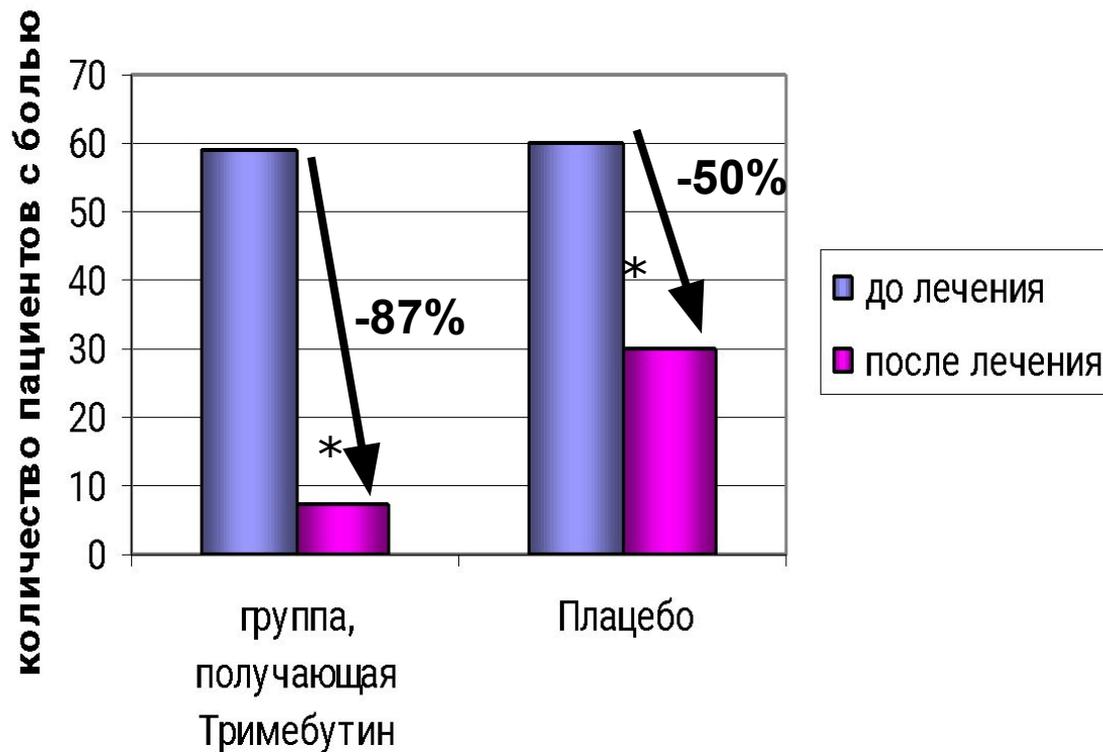
Выводы:

Тримебутин в дозе 200мг достоверно эффективнее плацебо устраняет болевой синдром у больных СРК

Эффективность поддерживающей терапии Тримебутином при СРК

Двойное слепое исследование

59 пациентов получали Тримебутин 100 мг 3 раза в день 2 месяца



$P < 0.05$

Выводы:

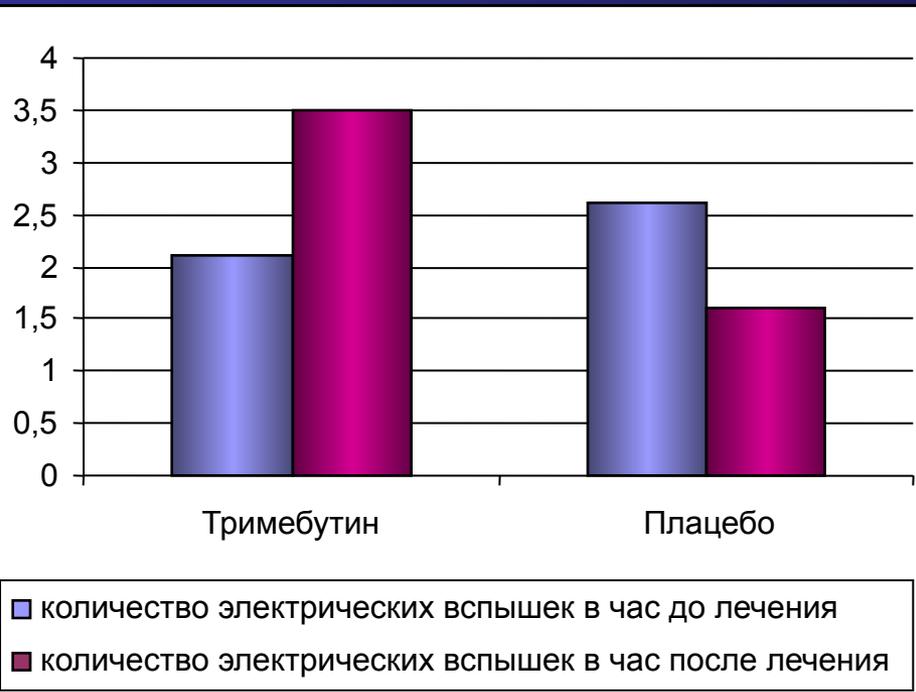
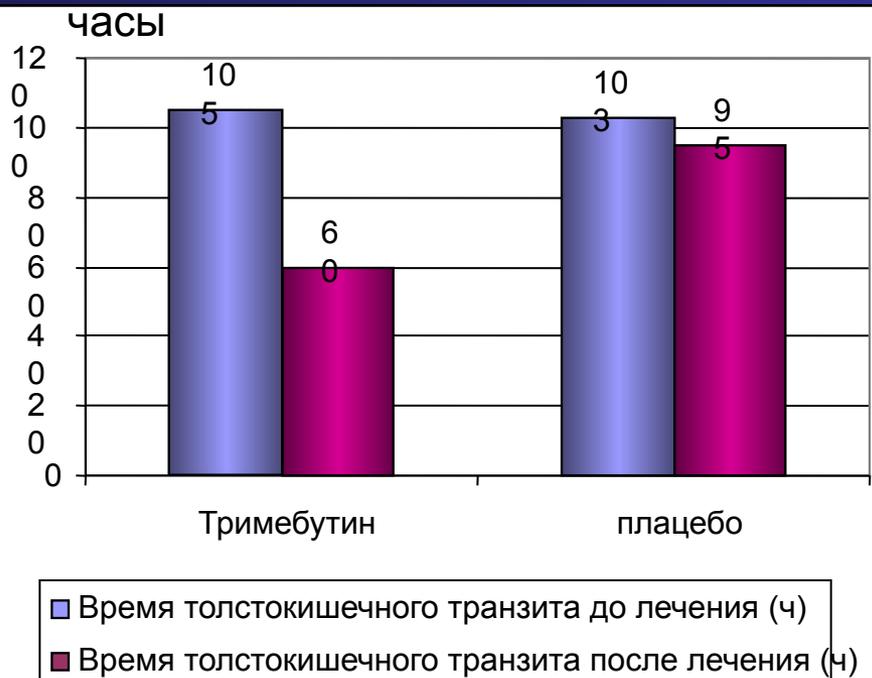
Поддерживающая терапия Тримебутином в дозе 100 мг 3 раза в день достоверно эффективнее плацебо

Lee SW, Kim IS, Clinicaltrial of trimebutine inpatients with irritable colon syndrome Med J, 1981, 24:52-59

Тримебутин эффективен при лечении пациентов с хроническими запорами

Тримебутин снижает длительность толстокишечного транзита (ТКТ) - $p < 0,001$

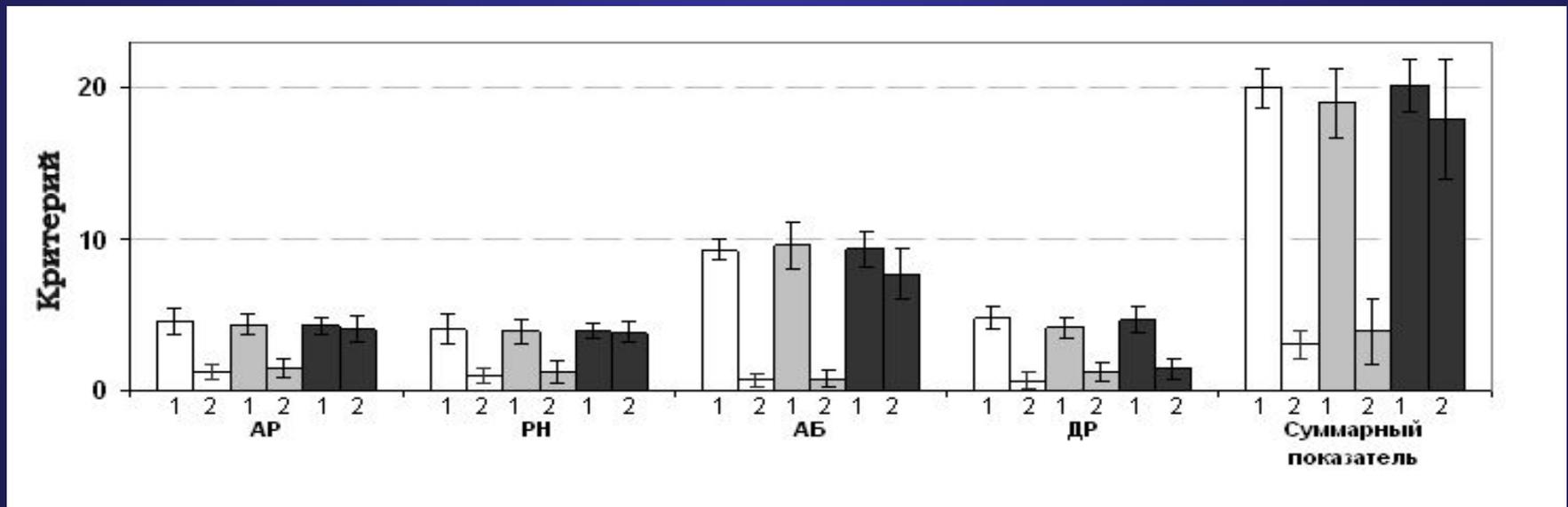
Тримебутин повышает электрофизиологическую активность кишечника $p < 0,05$



Рандомизированное клиническое исследование при лечении тримебутином функциональной диспепсии, сопровождающейся диарейным типом СРК

- 129 пациентов с ФД и диарейным типом СРК
- В качестве критериев для наблюдения были выбраны следующие симптомы: растяжение абдоминального отдела и отрыжка (АР), раннее насыщение (РН), абдоминальная боль (АБ) и диарея (ДР), каждый из которых оценивали по интенсивности и частоте проявления
- Группа А принимала внутрь тримебутин и *Bacillus licheniformis*, группа Б принимала только тримебутин внутрь, а группа В только *Bacillus licheniformis* внутрь.

P для всех < 0.05



Zhong YQ, Zhu J, Guo JN, et al.

Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine], 2007, 46 (11):

800-802

Безопасность Тримедата

- <2% - кожная сыпь
- 0,08% - сонливость
- <0,01% - головная боль, сухость во рту, запоры, поносы, рвота, головокружения

600мг – не влияет на частоту побочных эффектов

У детей хорошо переносится доза 6 мг/кг

Delvour M. Wingate D. Trimebutine mechanism of action effects on gastrointestinal function and clinical results // Journal of internatioon Medicaj Res 1997 25(5) 225-246

ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-
КОНТРОЛИРУЕМОЕ
РАНДОМИЗИРОВАННОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА
ТРИМЕДАТ

Цель:

Изучить эффективность и безопасность применения препарата

Тримедат® у больных с синдромом раздраженного кишечника в острый период и в период ремиссии.

Задачи исследования:

- Изучить эффективность применения препарата Тримедат® в дозе

600 мг/сутки у больных с синдромом раздраженного кишечника в острый период;

- Изучить безопасность применения препарата Тримедат® в дозе 600 мг/сутки у больных с синдромом раздраженного кишечника в острый период;

- Изучить эффективность поддерживающей терапии препаратом Тримедат® в дозе 300 мг/сутки у больных с синдромом раздраженного кишечника в период ремиссии и стабильность достигнутого эффекта после прекращения приема препарата;

- Изучить влияние терапии СРК на качество жизни пациентов и их эмоциональное состояние (наличие и степень выраженности депрессии).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Участники
исследования, n=69

Группа 1 (n=49)
Тримедат® 200 мг x
3 раза в день

Группа 2 (n=20)
Плацебо

28 дней

Группа 1А (n=29)
Тримедат® 100 мг x
3 раза в день

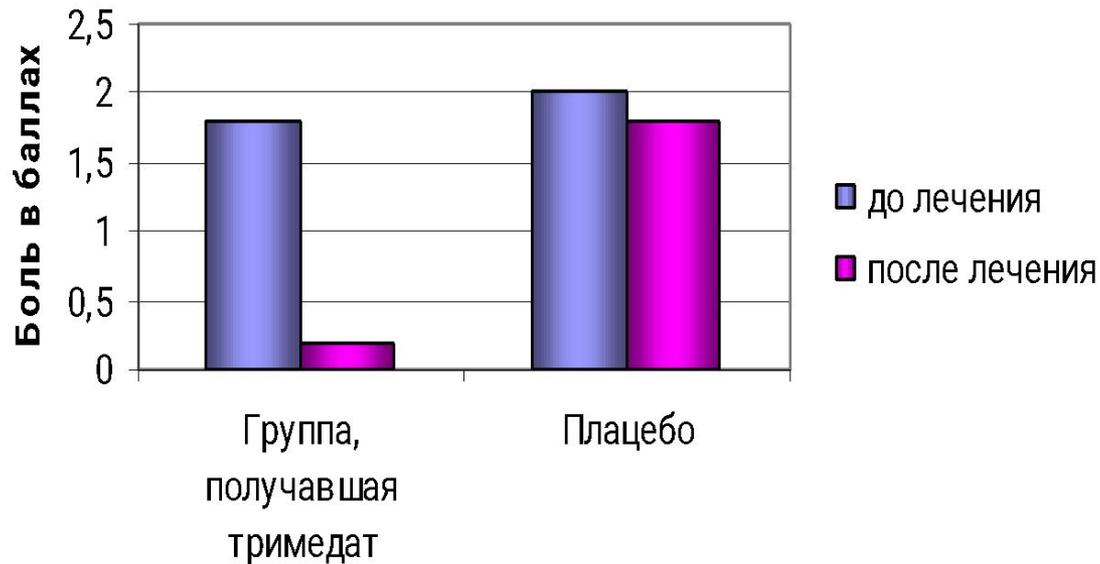
Группа 1Б (n=20)
Плацебо

12 недель

Влияние препарата Тримедат на болевой синдром у больных СРК

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

49 пациентов получали тримедат по 200мг 3 раза в день 1 месяц



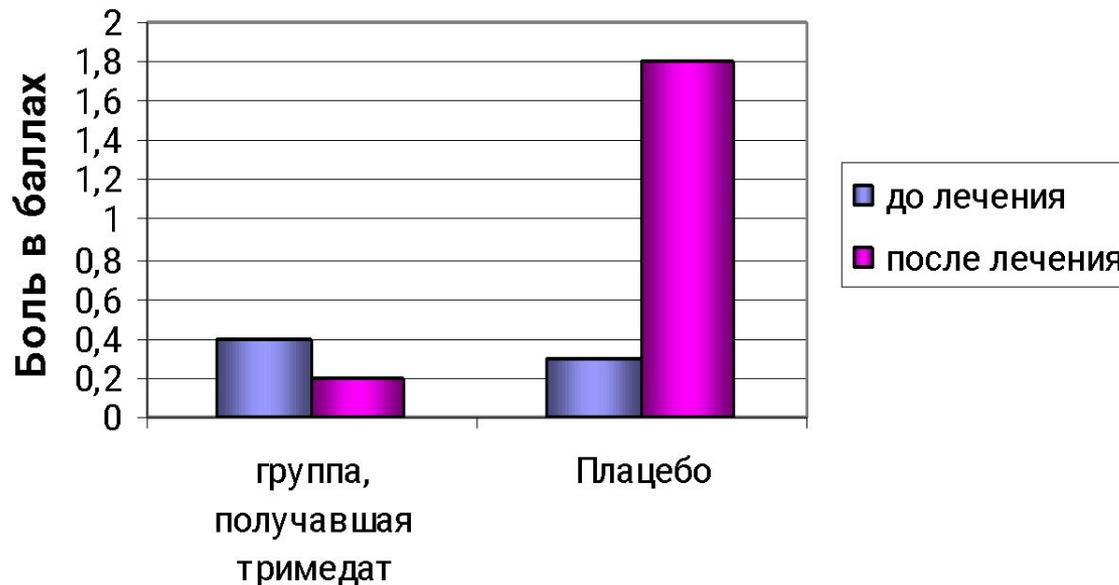
*- $P < 0.05$

Выводы:

Тримедат в дозе 200мг достоверно эффективнее плацебо устраняет болевой синдром у больных СРК

Эффективность поддерживающей терапии препаратом Тримедат при СРК

29 пациентов получали Тримедат по 100 мг 3 раза в день 12 недель



$P < 0.05$

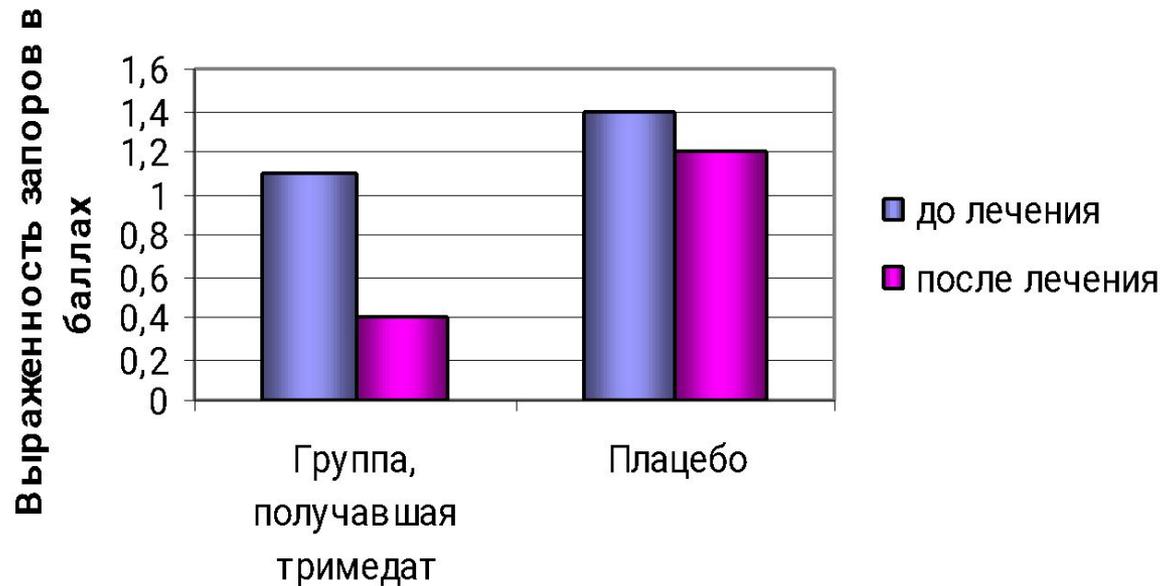
Выводы:

Поддерживающая терапия Тримедатом в дозе 100 мг 3 раза в день достоверно эффективнее плацебо

Эффективность препарата Тримедат у больных СРК с запорами

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование:

49 пациентов получали тримедат по 200мг 3 раза в день 1 месяц



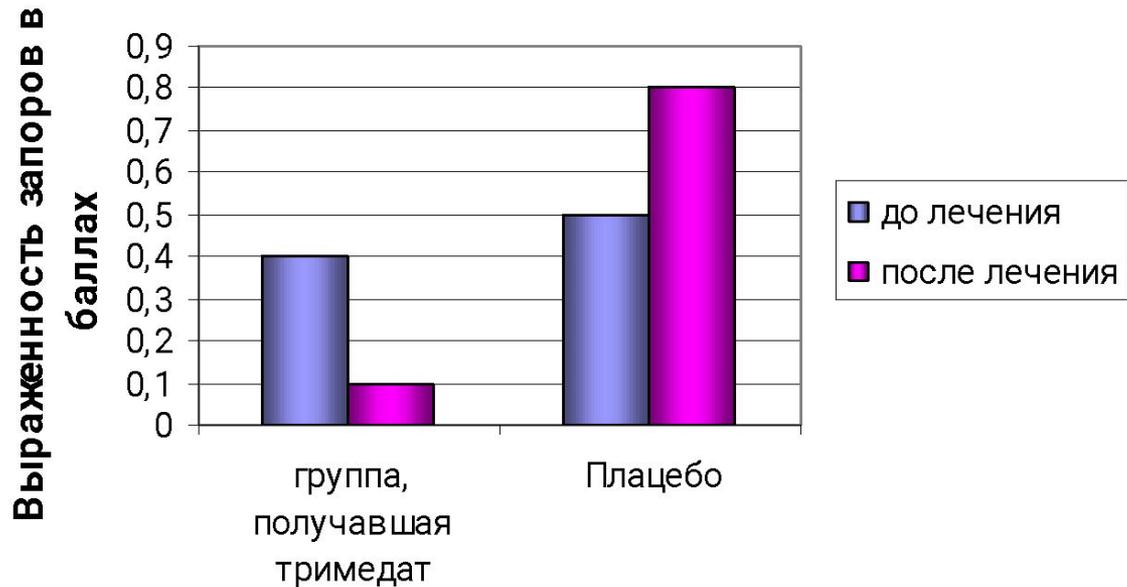
*- $P < 0.05$

Выводы:

Тримедат в дозе 200мг достоверно эффективнее плацебо устраняет запоры у больных СРК

Эффективность поддерживающей терапии препаратом Тримедат при СРК с запорами

29 пациентов получали Тримедат по 100 мг 3 раза в день 12 недель



$P < 0.05$

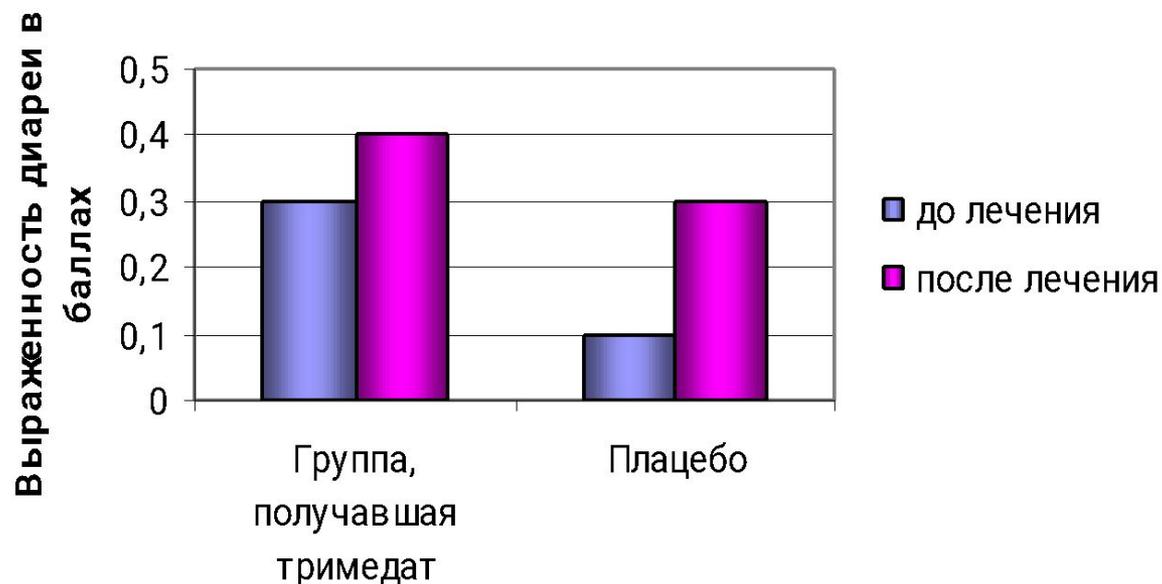
Выводы:

Поддерживающая терапия Тримедатом в дозе 100 мг 3 раза в день достоверно эффективнее плацебо

Влияние препарата Тримедат на симптом диареи у больных СРК

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование:

49 пациентов получали тримедат по 200мг 3 раза в день 1 месяц

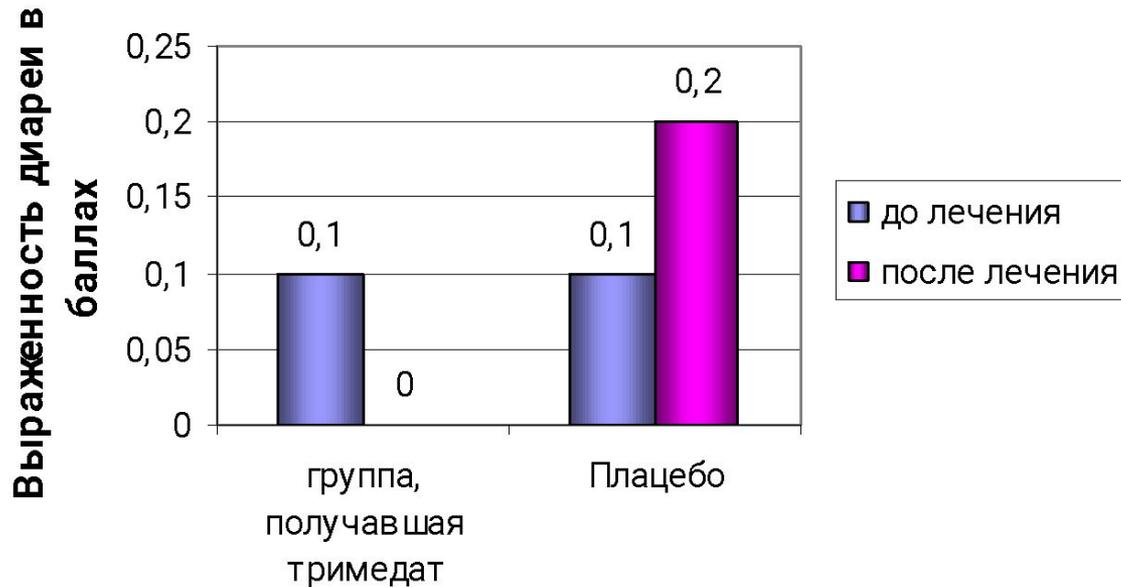


Выводы:

Выраженность диареи у больных СРК в обеих группах была исходно минимальной и на фоне лечения существенно не изменилась

Эффективность поддерживающей терапии Тримедатом при СРК с диареей

29 пациентов получали Тримедат по 100 мг 3 раза в день 12 недель



$P < 0.05$

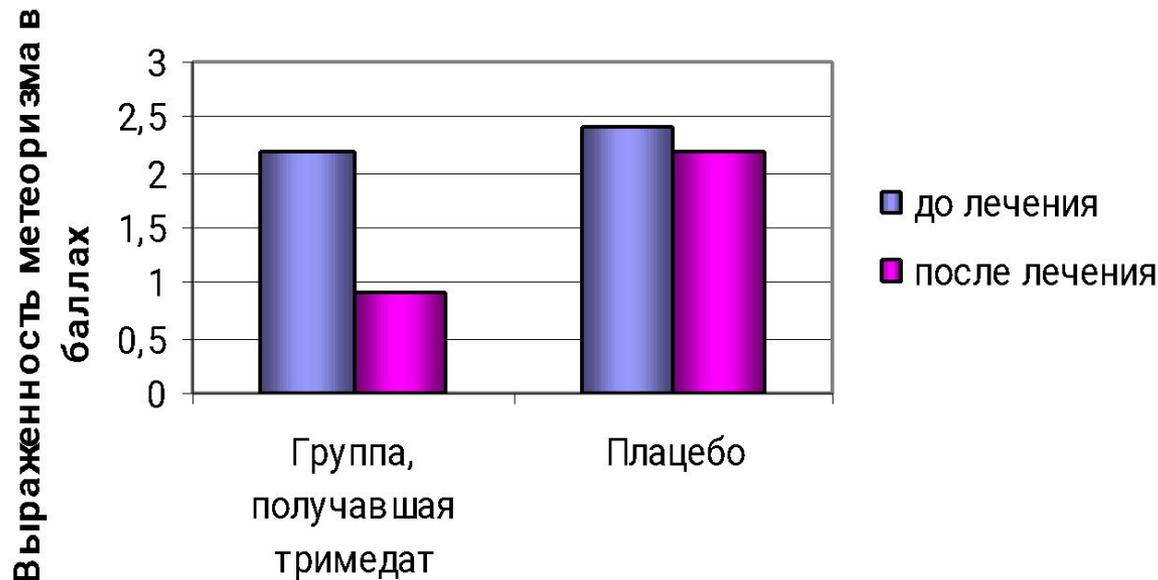
Выводы:

Поддерживающая терапия Тримедатом привела к прекращению диареи уже на 3-м визите и не возобновлялась в процессе лечения, в группе плацебо сохранялась без изменений.

Влияние тримедата у больных СРК на выраженность метеоризма

Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование:

49 пациентов получали тримедат по 200мг 3 раза в день 1 месяц



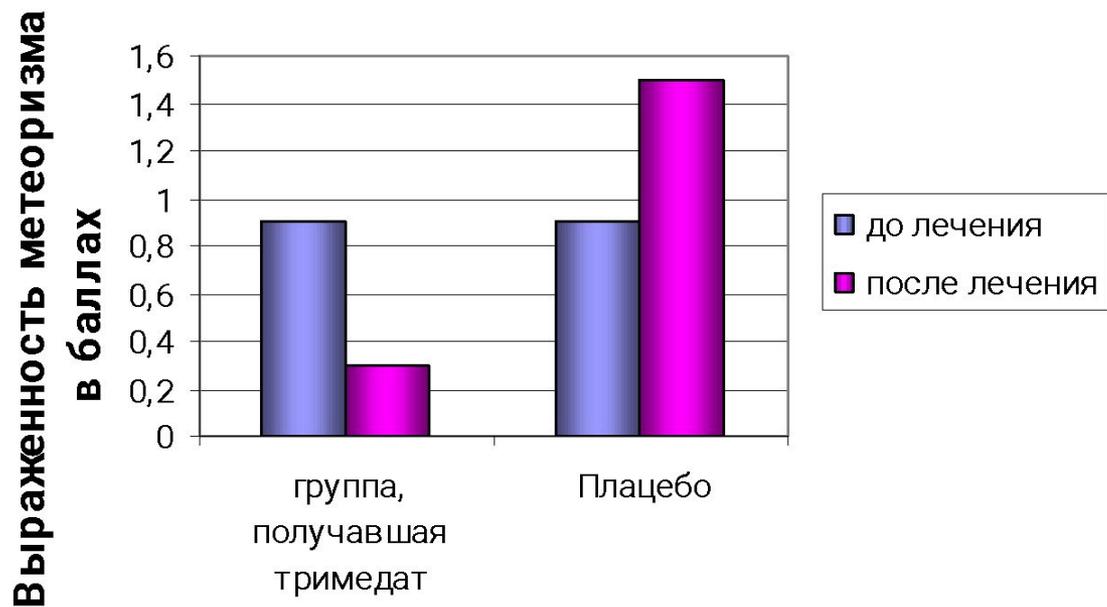
* - $P < 0.05$

Выводы:

Тримедат в дозе 200мг достоверно эффективнее плацебо уменьшает метеоризм у больных СРК.

Влияние тримедата у больных СРК на выраженность метеоризма

29 пациентов получали Тримедат по 100 мг 3 раза в день 12 недель

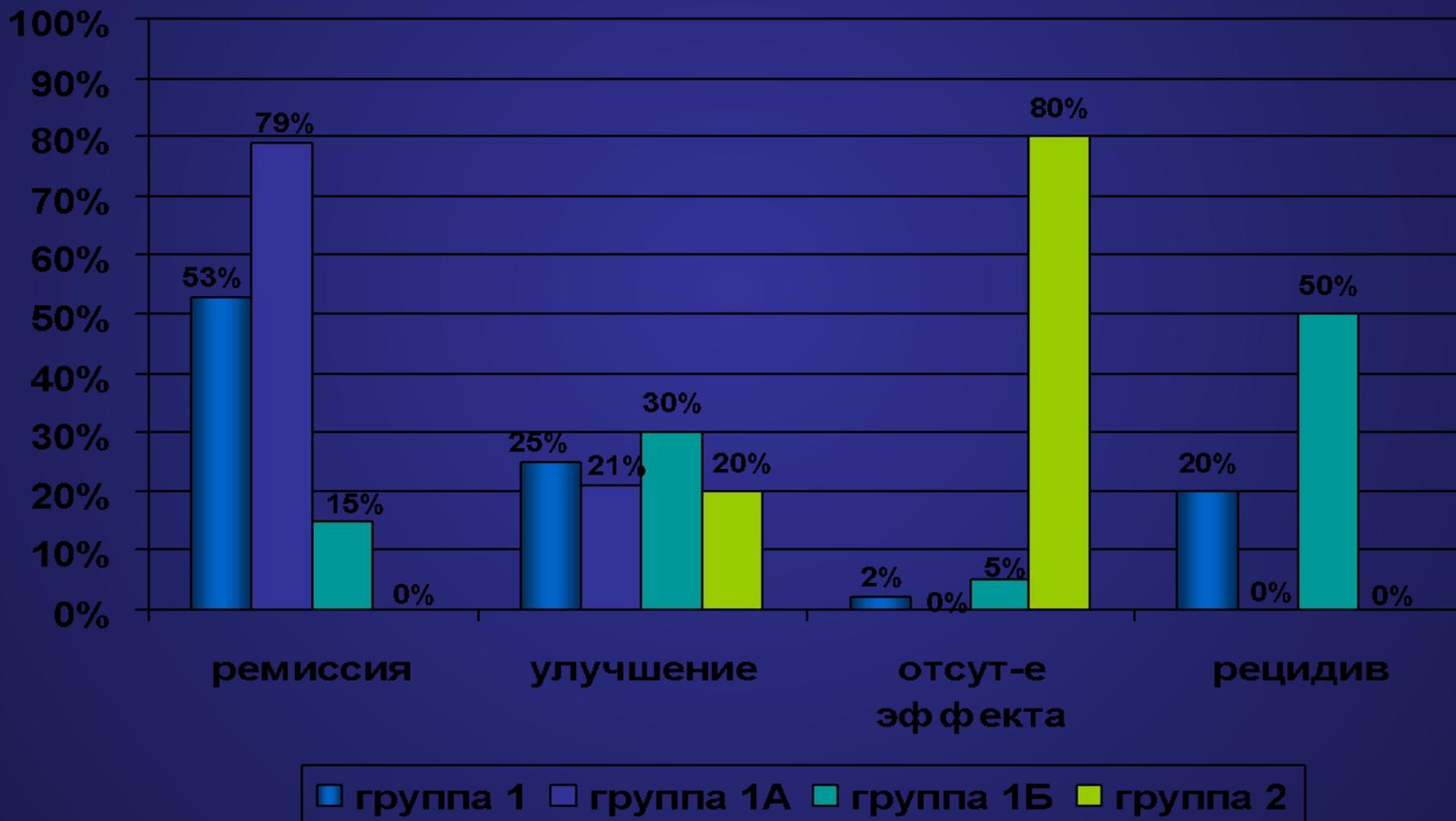


$P < 0.05$

Выводы:

Выраженность метеоризма при поддерживающей терапии тримедатом достоверно в динамике продолжала снижаться начиная с 3-го визита.

Общая оценка эффективности лечения тримедатом при СРК



ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, ОЦЕННЫЕ ПО АНКЕТЕ SF-36

- В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ СРК У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ТРИМЕДАТ, ОТМЕЧЕНА ВЫРАЖЕННАЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПО БОЛЬШИНСТВУ ШКАЛ SF-36 и ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ДЕПРЕССИИ ПО ШКАЛЕ ГАМИЛЬТОНА
- В ГРУППЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ СОХРАНЯЛОСЬ В ЦЕЛОМ ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, НАПРОТИВ, В ГРУППЕ ПЛАЦЕБО ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ ДОСТОВЕРНО ВОЗРОСЛИ

ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ В ТЕЧЕНИЕ 3-х МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ

- В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ПОДДЕРЖИВАЮЩУЮ ТЕРАПИЮ, НАБЛЮДАЛОСЬ НЕКОТОРОЕ ВОЗВРАЩЕНИЕ СИМПТОМОВ, СВОЙСТВЕННЫХ **СРК**, ПРИ ЭТОМ В ГРУППЕ ПЛАЦЕБО СИМПТОМАТИКА **СРК** НАРАСТАЛА ПРАКТИЧЕСКИ СРАЗУ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ 4-Х НЕДЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРИМЕДАТОМ В ДОЗЕ 600 МГ\СУТКИ
- СПУСТЯ 12 НЕДЕЛЬ В ГРУППЕ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НАБЛЮДАЛОСЬ НЕКОТОРОЕ СНИЖЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, НО ЗНАЧЕНИЯ СУЩЕСТВЕННО ПРЕВЫШАЛИ ЕГО ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, В ГРУППЕ ПЛАЦЕБО УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БЫЛ БЛИЗОК К ЗНАЧЕНИЯМ 1-го ВИЗИТА
- В ТЕЧЕНИЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ В ГРУППЕ 1А ПРОДОЛЖАЛА СНИЖАТЬСЯ, ТОГДА КАК В ГРУППЕ ПЛАЦЕБО К ОКОНЧАНИЮ НАБЛЮДЕНИЯ ОНА ДОСТИГЛА ПЕРВОНАЧАЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ

Выводы:

- Применение препарата Тримедат® в дозе 600 мг/сутки в течение 4 недель в остром периоде СРК достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо уменьшает выраженность таких синдромов, как метеоризм, запор и болевой синдром, а также достоверно улучшает показатели качества жизни по шкале SF-36 и снижает сопутствующую СРК депрессию (по шкале Гамильтона).
- В результате терапии препаратом Тримедат® в дозе 600 мг/сутки в течение 4 недель в остром периоде СРК достигнута ремиссия у 53% пациентов и улучшение состояния у 25% пациентов.
- Применение препарата Тримедат® в дозе 300 мг/сутки в течение 12 недель в периоде ремиссии СРК достоверно уменьшает выраженность или устраняет такие синдромы как «метеоризм», «запор», «диарея» и болевой синдром, а также способствует улучшению показателей качества жизни по шкале SF-36 и снижает или устраняет сопутствующую СРК депрессию (по шкале Гамильтона).

Выводы:

- Продолжение лечения Тримедатом® в дозе 300 мг/сутки в периоде ремиссии СРК (12 недель) позволяет избежать рецидива заболевания у 100% пациентов. Применение препарата Тримедат® только в остром периоде (4 недели) приводит к рецидиву заболевания у 50% пациентов.
- Во время проведения данного исследования было зафиксировано 1 нежелательное явление (2%) среди пациентов, получавших препарат Тримедат® в дозе 600 мг/сутки в течение 4 недель в остром периоде СРК и ни одного нежелательного явления у пациентов, продолживших терапию препаратом Тримедат® в дозе 300 мг/сутки в течение 12 недель в периоде ремиссии СРК.
- Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Тримедат® в качестве эффективного лекарственного средства для лечения СРК в остром периоде и периоде ремиссии.

Тримедат – это универсальный регулятор моторики и висцеральной чувствительности желудочно-кишечного тракта

Спазмолитик

Прокинетик

Местный
анестетик