



Обзор

# Современные возможности повышения эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата и симетикона (резолуция совета экспертов)

Минушкин О.Н.<sup>1</sup> • Хлынова О.В.<sup>2</sup> • Ситкин С.И.<sup>3,4</sup> • Яковенко Э.П.<sup>5</sup> • Кравчук Ю.А.<sup>6</sup> • Селиверстов П.В.<sup>6</sup> • Белоусова Е.А.<sup>7</sup>

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. При этом результатами лечения удовлетворены не более трети пациентов с СРК. Для эффективной терапии необходимо применение либо комбинации препаратов, либо препарата с мультитаргетным действием, что обусловлено сложностью патогенеза СРК. Совет российских экспертов в области гастроэнтерологии, в том числе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, рассматриваемых в настоящее время как расстройства взаимодействия оси «кишечник – мозг», на открытом заседании обсудил возможности повышения эффективности терапии пациентов с СРК с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата в комбинации с симетиконом, зарегистрированного под торговым наименованием Метеоспазмил® (Майоли Фарма, Франция), и принял соответствующую резолюцию. На основании результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований эксперты декларируют, что комбинация алверина цитрата и симетикона купирует боль, действуя на ее основные механизмы (спазм, вздутие,

висцеральную гиперчувствительность и воспаление), и нормализует стул, проявляя свойства нормокинетики (эукинетики). Все клинические эффекты комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона – пролонгированные. Алверина цитрат в комбинации с симетиконом повышает качество жизни пациентов, в том числе улучшает их психологическое состояние. Благодаря эффективности и высокому профилю безопасности возможно назначение комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона «по требованию» и в качестве терапии *ex juvantibus*. Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона – единственный селективный спазмолитик, который позволяет решить одновременно 2 клинические задачи: избавить пациента от абдоминальной боли и качественно подготовить его к инструментальным обследованиям (колоноскопии, ультразвуковому исследованию брюшной полости, а также рентгенологическому исследованию) – за счет высокой дозы симетикона и спазмолитического эффекта алверина цитрата. Кроме того, Метеоспазмил® – единственный спазмолитик, показавший высокую эффективность и безопасность в клиническом исследовании

в комбинации с пробиотиком (ПробиоЛог® СРК), штаммы которого (*Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483) также влияют на все звенья и этапы патогенеза СРК, что представляется чрезвычайно важным ввиду доказанной роли дисбиотических нарушений микробиоты кишечника в патогенезе СРК.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, лечение боли в животе, качество жизни, экспертные мнения, комбинация лекарств, спазмолитики, Метеоспазмил, пробиотики

**Для цитирования:** Минушкин ОН, Хлынова ОВ, Ситкин СИ, Яковенко ЭП, Кравчук ЮА, Селиверстов ПВ, Белоусова ЕА. Современные возможности повышения эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата и симетикона (резолуция совета экспертов). Альманах клинической медицины. 2024;52(4): 241–248. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-023

Поступила 10.09.2024; доработана 19.09.2024; принята к публикации 23.09.2024; опубликована онлайн 10.10.2024



**Минушкин Олег Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии<sup>1</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>.  
E-mail: oleg.minushkin@bk.ru

**Хлынова Ольга Витальевна** – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии лечебного факультета<sup>2</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>.  
E-mail: olgakhlynova@mail.ru

**Ситкин Станислав Игоревич** – канд. мед. наук, заведующий научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии<sup>3</sup>;

доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса<sup>4</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>.  
✉ 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47–24, Российская Федерация.  
E-mail: drsitkin@gmail.com

**Яковенко Эмилия Прохоровна** – д-р мед. наук, профессор, кафедра гастроэнтерологии и диетологии факультета дополнительного профессионального образования<sup>5</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-0004>.  
E-mail: kafgastro@mail.ru

**Кравчук Юрий Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор 2 кафедры

(терапии усовершенствования врачей)<sup>6</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>.  
E-mail: kravchuk2003@mail.ru

**Селиверстов Павел Васильевич** – канд. мед. наук, доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)<sup>6</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>.  
E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

**Белоусова Елена Александровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей<sup>7</sup>;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>.  
E-mail: eabelous@yandex.ru

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19–1А, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»; 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, Российская Федерация

<sup>7</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В рамках 26-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2024» и первого этапа XXVII съезда Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), прошедших в Санкт-Петербурге 23–24 мая 2024 г., состоялось открытое заседание совета российских экспертов в области гастроэнтерологии, в том числе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, рассматриваемых в настоящее время как расстройства взаимодействия оси «кишечник – мозг». В заседании приняли участие д-р мед. наук, профессор О.Н. Минушкин, д-р мед. наук, профессор О.В. Хлынова, канд. мед. наук С.И. Ситкин, д-р мед. наук, профессор Э.П. Яковенко, д-р мед. наук Ю.А. Кравчук, канд. мед. наук П.В. Селиверстов, д-р мед. наук, профессор Е.А. Белоусова.

Цель заседания – определение современных положений о возможности повышения эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с использованием мультитаргетного комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона (Метеоспазмил®, Майоли Фарма, Франция).

На заседании совета экспертов были представлены научные доклады ведущих специалистов-гастроэнтерологов.

В докладе «Метеоспазмил®. Эволюция научных знаний и применения препарата» профессор О.Н. Минушкин подчеркнул, что СРК представляет собой одно из наиболее часто встречающихся функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. При этом значительная часть больных СРК остается неудовлетворенной результатами лечения. Согласно данным анонимного анкетирования пациентов с СРК, проведенного в 2023 г. в Российской Федерации, положительно оценили результаты своего лечения не более 32–33% респондентов [1].

Определяющий симптом СРК – боль или дискомфорт в животе [2], коррелирующие с общей тяжестью заболевания [3].

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что абдоминальная боль связана с гиперчувствительностью толстой кишки к растяжению [4, 5], сопровождается вялотекущим воспалением слизистой оболочки кишечника вследствие повышения межклеточной проницаемости, вызванной нарушением плотных контактов эпителия кишечной стенки [6], что приводит к хронизации симптомов СРК [7, 8].

Вышеперечисленное обуславливает развитие спазма гладких мышц кишечника и формирование клинической картины заболевания. Таким образом, патогенез СРК сложный, и для его лечения



требуется либо комбинация препаратов, либо препарат с мультитаргетным действием.

Метеоспазмил® – комбинированный препарат, специально разработанный для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. В состав препарата входит 60 мг алверина цитрата и 300 мг симетикона<sup>1</sup>. Алверин – миотропный спазмолитик, действие которого не сопровождается атропиноподобным эффектом или ганглиоблокирующей активностью [9–12].

### Механизм действия алверина цитрата и симетикона, молекулярные и терапевтические мишени

Профессор О.В. Минушкин привел данные исследований, в которых установлено несколько молекулярных и терапевтических мишеней и механизмов действия препарата.

✓ Спазмолитический эффект: сокращение мышечных волокон обеспечивают ионы кальция внутри миоцита. Концентрация ионов кальция в клетке поддерживается благодаря их поступлению из внеклеточного пространства через кальциевые каналы и из внутриклеточной эндоплазматической сети. При поступлении  $Ca^{++}$  в цитоплазму миоцитов происходит активация внутриклеточных биоэнергетических процессов (фосфорилирование белков, превращение аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат и др.), в результате которых образуется комплекс «актин – миозин» и сокращаются мышечные волокна. Алверина цитрат препятствует поступлению в мышечную клетку  $Ca^{++}$  из внеклеточного пространства за счет блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов; прекращает высвобождение  $Ca^{++}$  из внутриклеточных депо и блокирует нейрорецепторы рецептор-зависимых каналов; обладает прямым релаксирующим действием (благодаря ингибированию фосфодиэстеразы), таким образом снижая повышенный тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта [13]. Эти эффекты позволяют считать алверин истинным спазмолитиком, поскольку он подавляет продолжительность спонтанных сокращений кишечника, предотвращая локальную ишемию и рефлекторную боль, вызванную спазмом [14].

✓ Антиноцицептивный эффект: алверина цитрат снижает висцеральную гиперчувствительность, действуя как антагонист серотониновых 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов энтерохромаффинных клеток, мастоцитов (тучных клеток), внутренних первичных афферентных нейронов межмышечного кишечного нервного сплетения [6, 11], блокируя

дегрануляцию тучных и, вероятно, энтерохромаффинных клеток (выделение из них медиаторов), и/или предотвращает активацию 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторов [6], расположенных на окончаниях внутренних первичных чувствительных нервных волокон мышечно-кишечного сплетения. Таким образом, алверина цитрат предупреждает висцеральную боль при различных функциональных и органических расстройствах [11].

✓ Анальгетический эффект алверина цитрата объясняется антагонизмом к 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторам первичных внешних афферентных нейронов мышечно-кишечного сплетения, блокадой передачи патологических сигналов в головной мозг и, следовательно, подавлением абдоминальной боли, что подтверждает результаты клинических исследований [15].

✓ Модуляция моторики кишечника: восстановление секреторной и моторной функций путем снижения чувствительности кишечных механорецепторов, что согласуется с его ранее установленным спазмолитическим действием [12]. Мишени – 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторы тучных и энтерохромаффинных клеток, первичных афферентных нейронов мышечно-кишечного сплетения [16] и механорецепторов сенсорных окончаний блуждающего нерва в кишечнике [12]. Регулирующее моторику кишечника действие алверина цитрата можно объяснить антагонизмом к 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторам первичных афферентов мышечно-кишечного сплетения, сенсорных окончаний блуждающего нерва в кишечнике, а также тучных и энтерохромаффинных клеток, блокадой их дегрануляции и высвобождения медиаторов [17].

✓ Мукоцитопротективный эффект: защита слизистой оболочки и кишечного эпителия от воспаления [18] благодаря восстановлению гомеостаза кишечного барьера путем активации фактора транскрипции ядерного рецептора HNF4α (англ. hepatocyte nuclear factor 4 alpha – ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа) непосредственно в клетках кишечного эпителия [18, 19] (так как алверин имеет низкую системную биодоступность) и снижения кишечной проницаемости.

✓ Противовоспалительный эффект: алверин уменьшает воспаление, воздействуя на Src-киназу и ингибируя передачу сигналов в пути NF-κB (англ. nuclear factor κB – ядерный фактор каппа-би) [20]. Алверин подавляет продукцию медиаторов воспаления и экспрессию генов цитокинов, в том числе индуцибельной синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2 и фактора некроза опухоли альфа, ингибируя транскрипционную активность NF-κB [21, 22], что согласуется с результатами клинических

Минушкин О.Н., Хлынова О.В., Ситкин С.И., Яковенко Э.П., Кравчук Ю.А., Селиверстов П.В., Белоусова Е.А.

Современные возможности повышения эффективности терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием мультитаргетного препарата алверина цитрата и симетикона (резолуция совета экспертов)

исследований [8, 15, 17, 23]. Кроме того, как активатор HNF4α алверин может способствовать транспорту 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) в эпителий, повышая эффективность противовоспалительной терапии препаратами месалазина (5-АСК) у пациентов с язвенным колитом [24]. Поскольку СРК-подобные симптомы часто наблюдаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника даже в фазе ремиссии (30–50%) [25], применение лекарственного препарата Метеоспазмил® как адьюванта месалазина у пациентов с язвенным колитом может иметь клиническое значение.

✓ Симетикон – гидрофобное полимерное вещество, которое быстро снижает поверхностное натяжение на границе раздела сред «жидкость – газ» и вытесняет пенообразователи из поверхностного слоя пленки, уменьшая газообразование в кишечнике [26–28]. При этом происходит коалесценция (слияние газовых пузырьков и образование свободного газа), то есть разрушение пены, что способствует сокращению ее общего объема, восстановлению естественной абсорбции газов через кишечную стенку, снижению внутриполостного давления и ускорению транзита по кишечнику [6]. Таким образом, симетикон уменьшает метеоризм и, соответственно, боль, вызванную повышенным газообразованием.

✓ Симетикон покрывает защитной пленкой стенки пищеварительного канала<sup>1</sup>, снижая повышенную проницаемость слизистой оболочки кишечника и защищая ее от проникновения патогенных микроорганизмов, токсинов и бактерий, способствующих возникновению гиперчувствительности толстой кишки к растяжению и малому воспалению [26, 27]. Описаны положительные результаты применения симетикона при постоперационной абдоминальной боли [6].

✓ Препарат Метеоспазмил® содержит 300 мг симетикона в 1 капсуле. Именно эта доза симетикона позволяет снизить стресс-индуцированное повышение проницаемости стенок кишечника и висцеральную гиперчувствительность, что показано в экспериментальных исследованиях, проведенных в лаборатории Лионэля Буэно отделения нейрогастроэнтерологии Научно-исследовательского центра пищевой токсикологии Toxalim (Тулуза, Франция) [6]. Более низкие дозы симетикона были неэффективны либо оказывали меньший, ограниченный по времени эффект. Симетикон потенцирует антиноцицептивное действие алверина.

✓ Сочетание 2 компонентов в 1 препарате увеличивает количество патогенетических мишеней

и эффект в целом, включая влияние на висцеральную гиперчувствительность.

### **Эффективность терапии комбинированным препаратом алверина цитрата и симетикона в контроле симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника**

В докладе С.И. Ситкина «Как плейотропные механизмы комбинированного спазмолитика могут обеспечить эффективный и длительный контроль симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника» были представлены результаты клинических исследований комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона, на основании которых сделаны следующие выводы.

✓ В группе пациентов с СРК, получавших комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона, зарегистрированы более низкие показатели абдоминальной боли / дискомфорта и более высокая частота ответа по сравнению с группой плацебо. Побочные эффекты в обеих группах не различались [15].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона значительно уменьшал боль и вздутие живота, снижал частоту диареи или запора и улучшал показатели качества жизни у пациентов с СРК через 2 и 4 недели терапии [28].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона действует как нормокинетик, являясь не только симптоматическим, но и патогенетическим средством лечения СРК. Препарат увеличивал миоэлектрическую активность тонкой кишки и снижал патологически повышенную миоэлектрическую активность толстой кишки у пациентов с СРК с преобладанием боли и метеоризма; эффективно купировал метеоризм и болевой синдром при СРК и гармонизировал моторику кишечника уже на 14-й день терапии [29].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона эффективно купировал болевой синдром и метеоризм и повышал порог болевой чувствительности у больных СРК (в большей степени у пациентов с преобладанием боли и метеоризма). Побочные эффекты при этом не отмечались [30].

✓ Сравнительное исследование комбинации «алверина цитрат + симетикон» и мебеверина при СРК показало, что комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона эффективнее, чем мебеверин, улучшал показатели кишечного транзита (как в отношении частоты / регулярности, так и в отношении консистенции стула) при



сопоставимой эффективности купирования болевого синдрома и безопасности лечения [31].

✓ Комбинация алверина цитрата и симетикона была более эффективна, чем тримебутин, в снижении интенсивности абдоминальной боли при СРК и уменьшении доли пациентов с абдоминальной болью через 4 недели терапии [32].

✓ При сравнении эффективности применения комбинации «алверина цитрат + симетикон» «по требованию» и традиционных средств лечения установлено, что через 6 месяцев показатель качества жизни в группе приема комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона был существенно лучше, а показатель шкалы тяжести симптомов СРК (англ. Irritable Bowel Syndrome Symptom Severity Score, IBS-SSS) значимо ниже. Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона вдвое превосходил обычные спазмолитики (тримебутин, мебеверин) в достижении и поддержании ремиссии таких симптомов, как боль в животе и вздутие. Расходы на лечение в течение всего периода наблюдения были более чем в 2 раза ниже в группе, принимавшей комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона «по требованию», чем в группе, получавшей стандартную терапию [23].

✓ Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона способствует нормализации стула как при запорах, так и при диарее в 76% случаев; обладает пролонгированным антиноцицептивным и пеногасящим эффектами, сохраняющимися в течение 30 дней после завершения курса лечения [17].

✓ Включение комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона в схему подготовки к колоноскопии в сочетании с препаратами для очищения кишечника значительно увеличивает долю превосходной и отличной подготовки кишечника у пациентов с повышенным риском некачественного очищения [13].

✓ С учетом роли дисбиотических изменений микробиоты в патогенезе СРК эффективность комбинации препарата Метеоспазмил® и пробиотика Пробиолог® СРК была оценена в клиническом исследовании, впервые показавшем, что комбинированная терапия спазмолитиком и пробиотиком позволяет продлевать ремиссию, контролировать рецидивы и повышать качество жизни пациентов с СРК [33, 34].

## Заключение

Принимая во внимание вариабельность клинического течения СРК, оптимальным представляется выбор препаратов, действующих на главные звенья

патогенеза и отвечающих принципам многоцелевой терапии. Так, комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона:

- купирует боль, действуя на ее основные компоненты (спазм, вздутие, висцеральную гиперчувствительность), что подтверждается как установленным механизмом действия, так и доказанной терапевтической эффективностью;
- уменьшает воспаление низкой степени активности (микровоспаление), характерное для СРК, что может объяснить пролонгированные клинические эффекты препарата: облегчение боли в животе, уменьшение степени вздутия и нормализацию ритма опорожнения кишечника даже через месяц после прекращения лечения;
- нормализует стул, проявляя свойства нормокинетики (эукинетика).

Пролонгированный эффект обеспечивает достижение и поддержание ремиссии у пациентов с СРК.

Ввиду положительного (нормокинетического) влияния на регулярность стула комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона может быть рекомендован пациентам с СРК как с запором, так и с диареей.

Алверин и симетикон в составе препарата Метеоспазмил® действуют синергически с помощью 2 различных механизмов: алверин блокирует серотониновые 5-НТ<sub>1А</sub>-рецепторы чувствительных нейронов, расположенные на первичных афферентах межмышечного сплетения [16], и кишечные механорецепторы, расположенные на окончаниях С-волокон блуждающего нерва [12], тучных и энтерохромаффинных клетках [16], а симетикон в дозе 300 мг снижает кишечную проницаемость и, как следствие, висцеральную гиперчувствительность, потенцируя антиноцицептивный эффект алверина.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона эффективнее тримебутина в отношении купирования боли (эффект нормализации моторики кишечника тримебутина сопоставим с аналогичным эффектом комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона, но последний эффективнее снимает боль при приеме в течение 2 месяцев). Кроме того, в отличие от тримебутина комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона уменьшает вздутие и снижает повышенную проницаемость слизистой оболочки кишечника.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона обладает преимуществами перед мебеверином, поскольку при сопоставимой

эффективности в отношении купирования боли значительно эффективнее регулирует пассаж по кишечнику, нормализуя частоту и консистенцию стула. Кроме того, мебеверин не уменьшает вздутие и не влияет на проницаемость слизистой оболочки кишечника.

У комбинированного препарата алверина цитрата и симетикона отсутствует атропиноподобное и ганглиоблокирующее действие.

Благодаря высокому профилю безопасности комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона можно рекомендовать пациентам с подозрением на СРК уже на 1-м приеме, в том числе на период обследования, что повышает информативность, а также комплаенс пациентов при таких диагностических процедурах, как колоноскопия. Метеоспазмил® назначается по 1 капсуле 2–3 раза в день, длительность терапии врач определяет индивидуально<sup>1</sup>.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона может быть рекомендован как препарат сопровождения при проведении колоноскопии, особенно у пациентов с риском плохой подготовки кишечника (с симптомами абдоминальной боли, вздутием, нарушением стула, а также при

СРК, клинически выраженной дивертикулярной болезни, сахарном диабете и т.д.):

- на этапе подготовки к колоноскопии: по 1 капсуле 2–3 раза в день в дни, предшествующие процедуре, а также утром в день процедуры для улучшения качества подготовки кишечника (устранения спазма и улучшения выведения содержимого), самочувствия пациента (подавления вздутия и боли, спровоцированных приемом слабительных препаратов), предупреждения пеообразования и спазма во время проведения колоноскопии;
- для подавления абдоминальной боли и вздутия<sup>1</sup> – реактивных явлений, которые нередко встречаются после процедуры.

Комбинированный препарат алверина цитрата и симетикона можно применять длительно, в том числе «по требованию».

Метеоспазмил® и Пробиолог® СРК (мультиштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7484, *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7485 и *Pediococcus acidilactici* СЕСТ 7483) – единственная комбинация спазмолитика и пробиотика, доказавшая в клиническом исследовании высокую эффективность и безопасность у пациентов с СРК. ©

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Метеоспазмил® [Интернет]. Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9842b3ea-7f12-4871-bc6f-923c9e524e89](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9842b3ea-7f12-4871-bc6f-923c9e524e89) (дата обращения 10.09.2024).

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Список литературы / References

1. Барановский АЮ, Решетова ТВ, Сакеев ИС. Синдром раздраженной кишки: в чем причины неудовлетворенности лечения больных и врачей? (По опыту лечебных учреждений Северо-Западного федерального округа России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):36–43. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43.
2. Baranovsky AY, Reshetova TV, Sakeev IS. [Irritable bowel syndrome: What are the reasons for dissatisfaction with the treatment of patients and doctors? (Based on the experience of medical institutions of the Northwestern federal district of Russia)]. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):36–43. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-36-43.
3. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut. 1999;45 Suppl 2(Suppl 2):II43–II47. doi: 10.1136/gut.45.2008.ii43.
4. Sandler RS, Drossman DA, Nathan HP, McKee DC. Symptom complaints and health care seeking behavior in subjects with bowel dysfunction. Gastroenterology. 1984;87(2):314–318.
5. Trimble KC, Farouk R, Pryde A, Douglas S, Heading RC. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity. Dig Dis Sci. 1995;40(8):1607–1613. doi: 10.1007/BF02212678.
6. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. Gastroenterology. 2002;122(7):1771–1777. doi: 10.1053/gast.2002.33601.
7. Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Dellestrain MC. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic



- permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65(4):567–573. doi: 10.1111/jphp.12021.
7. Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(2):235–245, vi–vii. doi: 10.1016/j.gtc.2005.02.007.
  8. Ситкин СИ. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(3):43–52. Sitkin SI. [Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity – the new and “old” therapeutic targets in irritable bowel syndrome]. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;(3):43–52. Russian.
  9. Bouvier M, Grimaud JC, Abysique A, Chiarelli P. Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992;16(4):334–338.
  10. Chevrel B. Mode d’action et résultats thérapeutiques de Météospasmyl® dans les troubles fonctionnels intestinaux. *Actualités thérapeutiques*. 1991;20(4):245–248.
  11. Coelho AM, Jacob L, Fioramonti J, Bueno L. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT<sub>1A</sub> receptor subtype. *J Pharm Pharmacol*. 2001;53(10):1419–1426. doi: 10.1211/0022357011777783.
  12. Abysique A, Lucchini S, Orsoni P, Mei N, Bouvier M. Effects of alverine citrate on cat intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(4):561–566. doi: 10.1046/j.1365-2036.1999.00497.x.
  13. Кашин СВ, Завьялов ДВ, Сиднева АВ. Влияние метеоспазмилла на эффективность и переносимость подготовки к колоноскопии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(2):34–44. doi: 10.17116/dokgastro20231202134. Kashin SV, Zavyalov DV, Sidneva AV. [The effect of alverine citrate plus simethicone (Meteospazmyl) on effectiveness and tolerability of bowel preparation for colonoscopy]. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2023;12(2):34–44. Russian. doi: 10.17116/dokgastro20231202134.
  14. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
  15. Wittmann T, Paradovsky L, Ducrotte P, Bueno L, Andro-Delestrain MC. [Efficacy of alverine citrate and simethicone combination in abdominal pain and discomfort of irritable bowel syndrome]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2011;(3):60–67. Russian
  16. Coelho AM, Fioramonti J, Bueno L. Mast cell degranulation induces delayed rectal allodynia in rats: role of histamine and 5-HT. *Dig Dis Sci*. 1998;43(4):727–737.
  17. Manzano B, Hernández A, Herrera JA, Male R, Novoa G. Estudio de la eficacia seguridad de la combinación del citrato de alverina y simeticona en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población mexicana. *Pract Gastroenterol (Ed Mex)*. 2019.
  18. Babeu JP, Boudreau F. Hepatocyte nuclear factor 4-alpha involvement in liver and intestinal inflammatory networks. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):22–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.22.
  19. Lee SH, Athavankar S, Cohen T, Piran R, Kiseiyuk A, Levine F. Identification of alverine and benfluorex as HNF4α activators. *ACS Chem Biol*. 2013;8(8):1730–1736. doi: 10.1021/cb4000986.
  20. Ng QX, Soh AYS, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*. 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
  21. McNeill E, Crabtree MJ, Sahgal N, Patel J, Chuaiphichai S, Iqbal AJ, Hale AB, Greaves DR, Channon KM. Regulation of iNOS function and cellular redox state by macrophage Gch1 reveals specific requirements for tetrahydrobiopterin in NRF2 activation. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:206–216. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.575.
  22. Lee C, Li Y, Kim J. The susceptible-unidentified infected-confirmed (SUC) epidemic model for estimating unidentified infected population for COVID-19. *Chaos Solitons Fractals*. 2020; 139:110090. doi: 10.1016/j.chaos.2020.110090.
  23. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O’Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract*. 2014;68(2):245–254. doi: 10.1111/ijcp.12333.
  24. Агафонова НА, Яковенко ЭП, Иванов АН, Прынишникова АС, Яковенко АВ. Метеоспазмил в коррекции моторных нарушений при функциональных заболеваниях толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(4):101–106. Agafonova NA, Yakovenko EP, Ivanov AN, Pryanishnikova AS, Yakovenko AV. [Meteospasmyl in the correction of motor disorders in functional diseases of the colon]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2009;(4):101–106. Russian.
  25. Li P, Luo J, Jiang Y, Pan X, Dong M, Chen B, Wang J, Zhou H, Jiang H, Duan Y, Lin N. Downregulation of OATP2B1 by proinflammatory cytokines leads to 5-ASA hyposenitivity in ulcerative colitis. *Chem Biol Interact*. 2024;398:111074. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111074.
  26. Saito N, Machida Y, Nagai T. In vitro evaluation of defoaming action of dimethylpolysiloxane emulsion for oral use. *S.T.P. Pharma Sciences*. 1992;2(5):425–430.
  27. Satory E, Plachy J, Szentmiklósi P, Rácz I. Antiflatuláns hatás vizsgálata állatkísérletes módszerrel [Antiflatulent effect studied on animal experiments]. *Acta Pharm Hung*. 1983;53(1):25–27. Hungarian.
  28. Wang X, Feng Y, Li J, Tian Z, Wei D, Qi L, Fang L, Wu K. Routine clinical administration of 4-week alverine citrate and simethicone combination relief global IBS symptoms. *Open J Gastroenterol*. 2014;4:32–39. doi: 10.4236/ojgas.2014.41006.
  29. Ткаченко ЕИ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Жигалова ТН, Сказываева ЕВ, Миргородская ЕВ, Петренко ВВ. Интестинальная двигательная активность у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2008;(4):7–10. Tkachenko EI, Avalueva EB, Sitkin SI, Zhigalova TN, Skazyvaeva EV, Mirgorodskaya EV, Petrenko VV. [Intestinal motor activity in patients with irritable bowel syndrome]. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2008;(4):7–10. Russian.
  30. Головенко ОВ, Михайлова ТЛ, Макачук ПА. Синдром метеоризма: причины и возможности лечения. *Фарматека*. 2009;(2):17–22. Golovenko OV, Mikhailova TL, Makarchuk PA. [Flatulence syndrome: causes and treatment options]. *Pharmateka*. 2009;(2):17–22. Russian.
  31. Danne O, Pospai D, Mignon M. Efficacité comparée du citrate d’alvéridine (nouvelle formule) et de la mébévéridine chez les adultes atteints de troubles fonctionnels intestinaux. *Le Concours Médical*. 1996;118:1–VIII.
  32. Barthet M, Mambrini P, Salducci J, Bouvier M, Chiarelli P, Grimaud JC. Efficacité de l’association citrate d’alvéridine + siméthicone dans le traitement du syndrome de l’intestin irritable. *Les Actualités en Gastroentérologie*. 1996;10:51–57.
  33. Barraza-Ortiz DA, Pérez-López N, Medina-López VM, Minero-Alfaro JI, Zamarripa-Dorsey F, Fernández-Martínez NDC, Llorente-Ramón A, Ramos-Aguilar GA. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: A pilot study. *Dig Dis*. 2021;39(3):294–300. doi: 10.1159/000510950.
  34. Минушкин ОН. Синдром раздраженного кишечника и СПК-подобный синдром, современные представления, диагностика, лечебные подходы. *Медицинский совет*. 2023;17(13):96–102. doi: 10.21518/ms2022-058. Minushkin ON. [Irritable bowel syndrome and IBS-like syndrome: current concepts, diagnosis, treatment approaches]. *Medical Council*. 2023;17(13):96–102. Russian. doi: 10.21518/ms2022-058.



# The potential for improving the efficacy of treatment for irritable bowel syndrome with a multi-target drug alverine citrate plus simethicone: The Expert Panel Statement

O.N. Minushkin<sup>1</sup> • O.V. Khlynova<sup>2</sup> • S.I. Sitkin<sup>3, 4</sup> • E.P. Yakovenko<sup>5</sup> • Y.A. Kravchuk<sup>6</sup> • P.V. Seliverstov<sup>6</sup> • E.A. Belousova<sup>7</sup>

The irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most prevalent functional gastrointestinal disorders. However, at most, one-third of IBS patients are satisfied with the results of their treatment. A combination of pharmaceuticals or multi-target drugs should be used for the treatment to be effective due to the complexity of IBS pathophysiology. The Russian Expert Panel in gastroenterology, including functional gastrointestinal disorders, currently considered to be disorders of gut-brain interaction, at its open session has discussed the possibilities to increase the efficacy of treatment of patients with IBS with a multitargeted agent alverine citrate combined with simethicone registered under the trade name of Meteospasmyl® (Mayoly Pharma, France) and adopted the respective resolution. Based on the results of multiple experimental and clinical studies, the experts declared that the combination of alverine citrate with simethicone relieves pain through the alleviation of its main mechanisms (spasms, flatulence, visceral hypersensitivity, and inflammation), and normalizes bowel movements demonstrating the normokinetic (eukinetic) properties. All clinical effects of the combination of alverine citrate and simethicone are prolonged. Alverine citrate combined with simethicone improves patients' quality of life, including their psychological well-being. Due to the efficacy and good safety profile, it is possible to use the combination of alverine citrate and simethicone as on-demand and *ex juvantibus* treatment. The combination of alverine citrate and simethicone is a single selective antispasmodic that

allows for a simultaneous solution of two clinical challenges: to rid the patient of abdominal pains and to properly prepare the patient for instrumental examinations (colonoscopy, abdominal ultrasound, and radiological examination), due to a high simethicone dose and spasmolytic properties of alverine citrate. In addition, Meteospasmyl® is a single antispasmodic, which has demonstrated high efficacy and safety in a clinical study of its combination with a probiotic (Probiolog® IBS), containing the strains (*Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, and *Pediococcus acidilactici* CECT 7483) acting on all IBS pathogenesis steps. This is extremely important, considering the proven role of gut dysbiosis in IBS pathophysiology.

**Key words:** irritable bowel syndrome, abdominal pain management, life quality, expert opinions, drug combination, antispasmodics, Meteospasmyl, probiotics

**For citation:** Minushkin ON, Khlynova OV, Sitkin SI, Yakovenko EP, Kravchuk YA, Seliverstov PV, Belousova EA. The potential for improving the efficacy of treatment for irritable bowel syndrome with a multi-target drug alverine citrate plus simethicone: The Expert Panel Statement. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(4): 241–248. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-023

Received 10 September 2024; revised 19 September 2024; accepted 23 September 2024; published online 10 October 2024

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

## Authors' contributions

All the authors have equivalently contributed to the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

**Oleg N. Minushkin** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7723-7992>. E-mail: oleg.minushkin@bk.ru

**Olga V. Khlynova** – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology, Faculty of General Medicine<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0112>. E-mail: olgakhlynova@mail.ru

**Stanislav I. Sitkin** – MD, PhD, Head of Epigenetics & Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics<sup>3</sup>; Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963> ✉ Piskarevsky pr. 47–24, St. Petersburg, 195067, Russian Federation. E-mail: drsitkin@gmail.com

**Emilia P. Yakovenko** – MD, PhD, Professor, Chair of Gastroenterology and Dietetics, Faculty of Continuing Professional Education<sup>5</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-0004>. E-mail: kafgastro@mail.ru

**Yuri A. Kravchuk** – MD, PhD, Professor of 2 Department (Therapy for Advanced Medical Studies)<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-0531>. E-mail: kravchuk2003@mail.ru

**Pavel V. Seliverstov** – MD, PhD, Associate Professor of 2 Department (Therapy for Advanced Medical Studies)<sup>6</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5623-4226>. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

**Elena A. Belousova** – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty<sup>7</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-3337>. E-mail: eabelous@yandex.ru

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; ul. Marshala Timoshenko 19–1A, Moscow, 121359, Russian Federation

<sup>2</sup> Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University; ul. Petropavlovskaya 26, Perm, 614990, Russian Federation

<sup>3</sup> Nord-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russian Federation

<sup>4</sup> Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, St. Petersburg, 197341, Russian Federation

<sup>5</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117513, Russian Federation

<sup>6</sup> Kirov Military Medical Academy; ul. Akademika Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

<sup>7</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute; ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation