КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ФОРМ МЕБЕВЕРИНА ГИДРОХЛОРИДА

Раменская Г.В.¹, Шохин И.Е.², Симаненков В.И.³, Тихонов С.В.³

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

² ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (Москва, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия)

PROLONGED-RELEASE DOSAGE FORMS OF MEBEVERINE HYDROCHLORIDE: CLINICAL PHARMACOLOGICAL AND PHARMACEUTICAL ASPECTS

Ramenskaya G.V.¹, Shokhin I.E.², Simanenkova V.I.³, Tihonov S.V.³

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

² Center of Pharmaceutical Analytics LLC (Moscow, Russia)

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Saint-Petersburg, Russia)

Для цитирования: Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.

For citation: Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Simanenkova V.I., Tihonov S.V. Prolonged-release dosage forms of mebeverine hydrochloride: clinical pharmacological and pharmaceutical aspects. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 134–141. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.

Раменская Г.В. — д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П.Арзамасцева

Шохин И.Е. — д.фарм.н., генеральный директор

Симаненков В.И. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и клинической фармакологии

Тихонов С.В. — к.м.н. доцент кафедры терапии и клинической фармакологии

Ramenskaya G.V. — D.Sc.Pharm., professor, Head of the Chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry

Shokhin I.E. — D.Sc.Pharm., General Director of Company

Simanenkova V.I. — Dr.Med.Sc., professor, Head of the Chair of Internal Medicine and Clinical Pharmacology

Tihonov S.V. — Ph.D. Med., Associate Professor Chair of Internal Medicine and Clinical Pharmacology

Резюме

Цель исследования: Изучение и сравнение кинетики растворения трех лекарственных препаратов мебеверина гидрохлорида: Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением, Нياسпам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия.

Материалы и методы: Для проведения сравнительного исследования использовались капсулы пролонгированного действия 200 мг каждого из торговых наименований мебеверина. Препарат Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением был взят в качестве референтного.

Исследование проводили в трех средах растворения, моделирующих основные отделы ЖКТ, в которых происходит распад, высвобождение и адсорбция активного ингредиента – среды со значениями pH 1,2; 4,5; 6,8. Временные точки отбора проб (1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов и 12 часов) были выбраны таким образом, чтобы полностью описать профиль растворения исследуемых ЛС с выходом на полное высвобождение (плато).

Результаты: Кинетика растворения воспроизведенных лекарственных средств (Нияспам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия) была признана эквивалентной *in vitro* в средах с pH 1,2 и 6,8 референтному препарату. При этом растворение лекарственных средств в растворе с pH 4,5, характерной для антрального отдела желудка, было неэквивалентным *in vitro*

Заключение: Лабораторные исследования *in vitro* скорости высвобождения действующего вещества из воспроизведенных лекарственных препаратов мебеверина гидрохлорида («Нияспам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия» и «Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия») продемонстрировали отличие в кинетике высвобождения при pH 4,5 от референтного препарата «Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением», что предположительно может оказывать негативное влияние при их применении в клинической практике. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение прямых сравнительных клинических исследований.

Ключевые слова: референтный лекарственный препарат мебеверина гидрохлорида, воспроизведенные лекарственные средства мебеверина гидрохлорида, эквивалентность *in vitro*, мебеверин, Дюспаталин®, Нияспам, Спарекс®

Summary

Purpose of the study: Investigation and comparison of dissolution kinetics of three mebeverine hydrochloride drugs: Duspatalin® 200 mg prolonged-release capsules, Niaspam 200 mg prolonged-release capsules and Sparex® 200 mg prolonged-release capsules.

Materials and methods: For each of mebeverine trade names under test, a total of 6 prolonged-release capsules 200 mg were used in the experiment. Duspatalin® 200 mg, served as a reference product. The study was performed using three dissolution media (pH 1.2; 4.5; 6.8), which modeled GI tract parts where disintegration, release, and absorption of API take place. Sampling points (1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 hours) were selected in such a manner so the dissolution profile of the studied dosage forms would be fully described, including the complete release (the plateau).

Results: The dissolution kinetics of generic drugs (Niaspam 200 mg and Sparex® 200 mg prolonged-release capsules) and reference product were found to be equivalent in vitro in media with pH 1.2 and 6.8. At the same time, the dissolution of these drugs was not equivalent at media with pH 4.5, which is characteristic for the stomach antrum.

The results of the comparative study show that at pH 4.5 93.66% of the API was released from Niaspam capsules and 98.72% – from Sparex® capsules. The percentage of released API from Duspatalin® capsules was 83.08%.

Conclusion: In vitro laboratory studies of mebeverine hydrochloride release rate from three drugs (Duspatalin® 200 mg prolonged-release capsules, Niaspam 200 mg prolonged-release capsules and Sparex® 200 mg prolonged-release capsules) showed that the dissolution kinetics at pH 4.5 of the generic drugs differs from that of the original drug, which may potentially impact on clinical practice. However, further direct comparative clinical studies are required in order to confirm this hypothesis.

Keywords: reference drug of mebeverine hydrochloride, generic drugs of mebeverine hydrochloride, equivalence in vitro, mebeverine, Duspatalin®, Niaspam Sparex®.

Вступление

Хроническая боль является одной из основных проблем общественного здравоохранения и выступает как причина страданий пациентов и снижения производительности труда во всем мире [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевой синдром является ведущей причиной обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи и по результатам различных исследований составляют от 11,3 до 40% обращений [2].

К одному из наиболее частых вариантов хронических болевых синдромов относится абдоминальная боль. Данный вид боли характерен как для функциональных, так и для органических заболеваний пищеварительной системы [2]. Сложность диагностики и лечения абдоминального болевого синдрома заключается в различных механизмах возникновения болей при различных гастроэнтерологических заболеваниях, что обуславливает нередкие ошибки в интерпретации причин абдоминальной боли. Кроме того, 40% больных, поступающих в стационары с острыми болями в животе, выписываются с неуточненным диагнозом [3].

В зависимости от механизмов возникновения абдоминального болевого синдрома боли классифицируются на:

- **Висцеральные боли** (как правило, возникающие на фоне нарушения моторики органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — дисфункции желчевыводящих путей, синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диспепсия (ФД));

- **Париетальные (соматические) боли** (при развитии воспаления в брюшине — аппендицит, перфорация органов ЖКТ);
- **Пептические боли** (при раздражении рецепторов на дне язвы соляной кислотой);
- **Ишемические боли** (возникают в результате повышения концентрации тканевых метаболитов в области афферентных окончаний — ишемический колит);
- **Боли, возникающие при изменении в структуре нервных окончаний** (при хроническом панкреатите, сопровождающемся выраженными структурными изменениями в поджелудочной железе; при инфильтрации нервных окончаний и сплетений опухолевыми клетками);
- **Боли вследствие висцеральной гиперчувствительности** (при повышении чувствительности рецепторного аппарата стенки желудка и кишечника к различным раздражителям — СРК);
- **Функциональная абдоминальная боль** (в основе возникновения данного варианта болей феномен амплификации — усиление восприятия боли в центральной нервной системе за счет избыточной афферентной импульсации и недостаточного ответного нисходящего подавления часто на фоне нервно-психических расстройств — СРК) [4].

Необходимо отметить, что при одном заболевании в возникновении абдоминального болевого синдрома может быть задействовано несколько механизмов. Так у пациентов с СРК могут присутствовать висцеральные боли, боли вследствие висцеральной гиперчувствительности и функциональная абдоминальная боль.

В основе висцеральной абдоминальной боли, как правило, лежит нарушение моторики по типу патологических сокращений гладкомышечных клеток, а также десинхронизация отдельных видов моторной активности. Так нарушения моторики кишечника (сокращений I фазы мигрирующего моторного комплекса), возникающие под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, в частности продуктов питания, лежит в основе возникновения боли у пациентов с раздраженным кишечником [5].

Одним из наиболее частых вариантов абдоминальной боли является спастическая боль. Процесс сокращения мышечной клетки определяется внутриклеточной концентрацией ионов кальция, поступающих в цитоплазму из внеклеточного пространства через медленные кальциевые каналы. Другим источником кальция являются внутриклеточные депо, в большей степени представленные в гладкой мускулатуре толстой кишки и значительно в меньшем количестве в тонкой кишке, в том числе 12-перстной. Одним из основных внеклеточных медиаторов, влияющих на процесс мышечного сокращения, является ацетилхолин, взаимодействующий с мускариновыми холинорецепторами на клеточной мембране. Активация мускариновых рецепторов приводит к открытию мембранных натриевых каналов и поступлению натрия в клетку, что вызывает деполяризацию мембраны и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов. Повышение концентрации внутриклеточного кальция обуславливает взаимодействие нитей актина и миозина и возникновение мышечного сокращения [1,4].

Основными группами препаратов, регулирующих моторику, и потенциально способных оказывать влияние на синдром абдоминальной боли являются:

- Спазмолитики;
- Прокинетики;
- Нормокинетики;
- Антидиарейные препараты;
- Лаксативы.

Следует признать, что наиболее широкое применение при синдромах абдоминальной боли имеют препараты со спазмолитической активностью или как их часто называют в быту «спазмолитики».

Препараты со спазмолитической активностью используются для лечения функциональных

и органических заболеваний органов ЖКТ в качестве базисной терапии и/или в режиме «по требованию». Таким образом, спазмолитики могут выступать в роли патогенетических или симптоматических лекарственных средств.

Для ответа на вопрос: отвечают ли спазмолитики критериям «Медицины основанной на доказательствах» обратимся к исследованию профессора A.Fordetal. В обзорном исследовании 22 рандомизированных клинических исследований с участием 1778 пациентов было продемонстрировано, что спазмолитики достоверно эффективны: так болевой синдром сохранялся лишь у 39% получавших спазмолитики по сравнению с 56% больных, прекративших их прием или получавших плацебо. При этом показатель NNT (need number to treat) составил 5. Такая относительно небольшая величина данного показателя убедительно свидетельствует о клинической эффективности спазмолитиков [6].

Выделяют следующие основные группы препаратов, обладающих спазмолитической активностью:

- Донаторы оксида азота (нитраты);
- Ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (дرواتерин);
- Блокаторы Na-каналов (мебеверин)
- Селективные блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид);
- Блокаторы ацетилхолиновых рецепторов (платифиллин, гиосцин бутилбромид);
- Препараты, взаимодействующие с эндорфиновой системой (тримебутин).

Основные механизмы действия препаратов, обладающих спазмолитической активностью, представлены на рисунке 1.

Среди всех групп спазмолитиков наиболее широко работниками здравоохранения назначаются миотропные спазмолитики [7]. Из этой группы одним из препаратов для лечения абдоминальной боли является селективный блокатор натриевых каналов мебеверин. Международная дата рождения мебеверина 10 ноября 1964 года; в настоящий момент он доступен в 111 странах мира. Около 233 миллионов пациентов по всему миру получили терапию мебеверином (около 7 млн. пациентов ежегодно) с момента, когда он начал впервые продаваться в 1965 году [8]. Фармакологическая активность мебеверина связана с его сочетанным действием. Так, кроме

Рисунок 1.

Механизмы действия основных групп препаратов со спазмолитической активностью (непрерывные линии отражают стимулирующие эффекты, а прерывистые блокирующие эффекты).

блокады натриевых каналов на мембране гладкомышечных клеток, мебеверин блокирует выход ионов кальция из внутриклеточных депо, а также выход калия из клетки. Именно наличие такого сочетанного действия обуславливает отсутствие на фоне применения мебеверина постспазмолитической гипотонии [11]. Важным в теоретическом плане является тот факт, что у здоровых добровольцев применение мебеверина не сопровождается изменением двигательной функции ЖКТ [9, 11]. По результатам проведенных исследований, следует констатировать, что мебеверин проявляет

лекарственную активность лишь при наличии исходного гладкомышечного спазма.

Для клиницистов существенное значение имеет и вопрос о селективности мебеверина. В ряде исследований было показано, что именно высокая селективность препарата обуславливает малую частоту нежелательных явлений при его применении [19]. Высокая селективность действия мебеверина обусловлена тем, что в гладких мышцах ЖКТ преобладает специфический механизм увеличения концентрации внутриклеточного кальция, опосредованный открытием натриевых каналов [9–11].

Референтный и воспроизведенные ЛС

Проблема рационального использования брендов и дженериков (синонимические российские термины — референтный и воспроизведенный лекарственный препарат) остается весьма актуальной для нашей страны, поскольку в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ рецепты выписываются по МНН (международным непатентованным наименованиям). В настоящее время в РФ зарегистрировано 5 торговых наименований мебеверина. Референтным лекарственным средством является Дюспаталин®, капсулы с пролонгированным высвобождением, 200 мг (Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.), другие лекарственные средства являются воспроизведенными.

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ референтным лекарственным препаратом называют лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии

с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для медицинского применения либо в соответствии с требованиями статьи 12 настоящего Федерального закона в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (в ред. Федеральных законов от 22.12.2014 N 429-ФЗ, от 13.07.2015 N 241-ФЗ).

В этом же законе установлено, что воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями (в ред. Федерального закона от 22.12.2014 N 429-ФЗ).

Особенности фармакокинетики пролонгированной, капсулированной формы Дюспаталина® (мебеверина)

Рассмотрим некоторые клинико-фармакологические особенности капсулированного бренда мебеверина, реализующегося на территории РФ под торговым наименованием Дюспаталин® — лекарственная форма пролонгированного действия. Сразу отметим, что использование пролонгированных кислотоустойчивых форм доставки позволяет уменьшить кратность приема лекарственных препаратов, что положительно влияет на приверженность к лечению и увеличивает эффективность проводимой терапии [14].

Кислотность в различных отделах органов ЖКТ переменна, что обуславливает эффективность процессов обеззараживания, переваривания и всасывания пищи. Так обычная рН слюны человека составляет 6,8–7,4, в пищеводе рН находится на уровне 6–7, в теле желудка 1,5–2,0, в антральном отделе 4,6, а в луковице двенадцатиперстной кишки 6,5. Кислотность в тощей и подвздошной кишке нейтральная или слабощелочная и находится в пределах 7–8, кислотность в просвете толстой кишки достигает 8,5–9,0 рН [15].

Капсулированная пролонгированная форма мебеверина обладает функцией длительного высвобождения, однако, многие препараты мебеверина имеют различное содержимое внутри капсулы. Капсулы Дюспаталина® содержат гранулы, которые состоят из микросфер, покрытых снаружи двумя слоями [8, 16–18]. Внешний слой гранул в капсуле Дюспаталина® является кислотоустойчивым и позволяет пройти лекарственному средству неповрежденным через кислотный желудочный барьер, при этом второй внутренний слой имеет расширенную функциональность, что позволяет высвобождаться молекулам мебеверина на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. В лабораторных исследованиях были продемонстрированы отличия высвобождения мебеверина гидрохлорида из двух форм Дюспаталина® на протяжении 16 часов в растворах, имитирующих кислотность ЖКТ [19]. Так, из стандартной таблетки большая часть молекул действующего вещества высвобождалась при рН 1,2, тогда как из пролонгированной

Рисунок 2.
Высвобождение мебеверина-гидрохлорида из стандартной таблетки и капсулы пролонгированного высвобождения в лабораторных условиях.

Рисунок 3.
Концентрация основного активного метаболита мебеверина гидрохлорида в крови здоровых добровольцев при использовании стандартной таблетки (135 мг) и капсулы пролонгированного высвобождения (200 мг) [23].

капсулированной формы мебеверина гидрохлорид высвобождался на протяжении 16 часов.

Из-за быстрого метаболизма мебеверина гидрохлорида в организме человека его концентрацию в крови определить затруднительно, что делает обоснованным определение в крови его основного активного метаболита О-дезметилмебевериновой кислоты для определения основных фармакокинетических параметров. В исследовании

с перекрестным дизайном 12 здоровых добровольцев последовательно получили и капсулы с длительным высвобождением (200 мг) и стандартные таблетки (135 мг) мебеверина гидрохлорида. Использование формы пролонгированного высвобождения приводило к увеличению времени достижения T_{max} и пролонгированию $T_{1/2}$, что позволило сократить кратность приема мебеверина гидрохлорида с трех до двух раз в сутки [20–22].

Сравнительный тест кинетики растворения лекарственного препарата Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением

Учитывая присутствие на рынке Российской Федерации референтного и воспроизведенных лекарственных средств мебеверина гидрохлорида, целесообразным видится сравнительное исследование фармацевтических характеристик зарегистрированных лекарственных препаратов.

Изучение и сравнение кинетики растворения трех

лекарственных препаратов мебеверина гидрохлорида Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением, Ниаспам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия было проведено в лаборатории биофармацевтических исследований ООО «Центр Фармацевтической Аналитики».

Материалы и методы исследования

Для проведения сравнительного исследования использовались капсулы пролонгированного

действия 200 мг, каждого из торговых наименований мебеверина. Препарат «Дюспаталин®, 200 мг,

Рисунок 4.

Усредненные профили растворения лекарственных средств Ниапам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением в ацетатном буфере с pH 4,5.

Примечание:

ЛВ — лекарственное вещество.

Рисунок 5.

Усредненные профили растворения лекарственных средств Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением в ацетатном буферном растворе с pH 4,5.

Примечание:

ЛВ — лекарственное вещество.

капсулы с пролонгированным высвобождением, серия № 700305 был взят в качестве референтного, Ниапам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия, серия № GKS0083 и Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия, серия № 100417 были использованы в качестве воспроизведенных лекарственных препаратов. Исследование проводили в трех средах растворения, моделирующих

основные отделы ЖКТ, в которых происходит распад, высвобождение и адсорбция активного ингредиента — среды со значениями pH 1,2; 4,5; 6,8. Временные точки отбора проб (1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 8 часов, 10 часов и 12 часов) были выбраны таким образом, чтобы полностью описать профиль растворения исследуемых ЛС с выходом на полное высвобождение (плато).

Результаты исследования

Кинетика растворения лекарственных средств Ниапам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением была признана эквивалентной *in vitro* в средах с pH 1,2 и 6,8. При этом растворение лекарственных средств в растворе с pH 4,5 было неэквивалентным *in vitro* — капсулы пролонгированного действия Ниапам растворялись достоверно быстрее.

Кинетика растворения лекарственных средств Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия и Дюспаталин®, 200 мг, капсулы

с пролонгированным высвобождением была признана эквивалентной *in vitro* в средах с pH 1,2 и 6,8. При этом растворение лекарственных средств в среде с pH 4,5 было неэквивалентным *in vitro* — капсулы пролонгированного действия Спарекс® растворялись достоверно быстрее.

В результате проведенного сравнительного анализа было выявлено, что в среде буферного раствора pH 4,5 из лекарственного средства Ниапам высвобождалось 93,66% препарата; из лекарственного средства Спарекс® — 98,72%; Дюспаталин® — 83,08%.

Обсуждение результатов исследования

Неодинаковая степень высвобождения мебеверина гидрохлорида в растворе с pH 4,5, продемонстрированная в лабораторных условиях, может

иметь клинические последствия. Так, более активное высвобождение мебеверина гидрохлорида из лекарственных форм Спарекс® и Ниапам в среде

с pH 4,5, характерной для антрального отдела желудка, может предположительно изменять значения C_{max} и $T_{1/2}$, что может потенциально оказывать неблагоприятное влияние на их эффективность при применении в клинической

практике. Уменьшение времени полувыведения препарата создает предпосылки для возникновения своеобразных «слепых зон», обуславливающих необходимость увеличения частоты приема лекарственного средства.

Заключение

Спастический болевой синдром является ведущим вариантом болевого синдрома, как при органических, так и при функциональных расстройствах ЖКТ. Возникновение абдоминальной спастической боли обеспечивается рецепторными, нейроэндокринными и внутриклеточными механизмами, включающими в первую очередь кальциевые и натриевые ионные потоки.

Миотропные спазмолитики продемонстрировали высокую эффективность при лечении абдоминального болевого синдрома, при этом в соответствии с концепцией «порочного круга» и «многокомпонентности боли» курирование спастического болевого синдрома с помощью миотропных спазмолитиков может оказывать позитивное влияние и на центральные звенья ноцицептивной системы. Таким образом, миотропные спазмолитики выступают при абдоминальных спастических болевых синдромах не только в качестве симптоматических, но и патогенетических лекарственных средств.

Особое место среди миотропных спазмолитиков занимает мебеверина гидрохлорид. Сочетанное действие мебеверина гидрохлорида, направленное на блокаду натриевых каналов на мембране гладкомышечных клеток, замедление выхода ионов кальция из внутриклеточных депо и замедление выхода калия из клетки, обуславливает выраженную

спазмолитическую активность данной молекулы наряду с отсутствием риска развития постспазмолитической гипотонии.

Преимуществом референтного лекарственного средства мебеверина гидрохлорида Дюспаталин®, 200 мг является использование капсул с гранулами с модифицированным высвобождением и кислотоустойчивой оболочкой. Такая особенность гранул обеспечивает постепенное высвобождение действующего вещества в ЖКТ, что обуславливает увеличение $T_{1/2}$ и позволяет принимать препарат 2 раза в сутки, при сохранении высокой клинической эффективности.

Лабораторные исследования *in vitro* скорости высвобождения действующего вещества из воспроизведенных лекарственных препаратов мебеверина гидрохлорида (Ниспам, 200 мг, капсулы пролонгированного действия) и Спарекс®, 200 мг, капсулы пролонгированного действия) продемонстрировали отличие в кинетике высвобождения при pH 4,5 от референтного препарата Дюспаталин®, 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением, что предположительно может оказывать негативное влияние при их применении в клинической практике. Однако для подтверждения данной гипотезы требуется проведение прямых сравнительных клинических исследований.

Литература | Reference

1. <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>. Обращение от 06.09.2018.
2. Crombie I.K., Croft P.R., Linton S.J. et al. Epidemiology of pain: a report of the Task Force on Epidemiology of the International Association for the Study of Pain. 1999. IASP Press, Seattle, USA.
3. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз (в двух томах). — М.: Москва. 1998. 1232 с. [Taylor R.B. Difficult diagnosis (2 volumes) (in Russian). Moscow. 1998. 1232 p.]
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Боли в животе. — М.: МЕДпресс-информ. 2012. 110 с. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Abdominal pain. (in Russian) MEDpress-inform. 2012. 110 p.]
5. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2001. 120: 652–668.
6. Ford A.C., Moayyedi P. Meta-analysis: factors affecting placebo response rate in the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2010. 32(2):144–58.
7. Результаты исследования Prindex™ «», проведенного компанией «Ipsos KOMKON» осенью 2018 года [the results of the study Prindex™ "Monitoring the prescribing physician" carried out by LLC "Ipsos KOMKON" in the fall of 2017].
8. Эбботт Лэбораториз ГмбХ, неопубликованные данные [Abbott Laboratories GmbH, Data on File].
9. Evans P., Bak P., Kellow J. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 1996.10:773–781.
10. Климов А.Е. Дюспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей. РМЖ. 2005.5: 285–292 [Klimov A.E. Duspatalin in the treatment of the intestine and bile ducts functional disorders. (in Russian) Russian Medical Journal. 2005.5: 285–292].
11. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M.A. systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2010. 16(5):547–53.
12. www.fda.gov/Drugs/default.htm.
13. <http://fzrf.su/zakon/ob-obrashchenii-lekarstvennyh-sredstv-61-fz> Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 28.12.2017).
14. Kawalec P., Holko P., Gawin M. et al. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2018.14(5):1125–1136.
15. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная. — М.: СПОРТ. 2016. 485 с. [Solodkov A.S., Sologub E.B. Human Physiology. General. Sports. Age. (in Russian) SPORT. 2016. 485 p.]

16. Инструкция по медицинскому применению препарата Нияспам 200 мг, капсулы пролонгированного действия от 19.09.17 [Instruction leaflet for medical use of the medicinal product Niaspam 200 mg, prolonged-release capsules, dated 19.09.17].
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Спарекс® 200 мг, капсулы пролонгированного действия от 26.02.18 [Instruction leaflet for medical use of the medicinal product Sparex® 200 mg, prolonged-release capsules, dated 26.02.18].
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюспаталин® 200 мг, капсулы с пролонгированным высвобождением от 01.11.17 [Instruction leaflet for medical use of the medicinal product Duspatalin® 200 mg, prolonged-release capsules, dated 01.11.17]
19. Stockis A., Guelen P.J., de Vos D. Identification of mebeverine acid as the main circulating metabolite of mebeverine in man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002. 29(1–2):335–40.
20. Inauen W., Halter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine prolonged release (200 mg) vs. mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome. *Drug Invest.* 1994. 8:234–40.
21. Delvaux M., Ribet A. Etude de l'efficacite, de l'innocuite et de la tolerance de DuspatalinR 200 mg gelules chez des patients presentant des troubles fonctionnels du tractus gastro-intestinal (colopathie fonctionnelle). *Abstract Gastro* 1994.84: 2–3.
22. Van Outryve M, Mayeur S, Meeus MA *et al.* A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 1995. 20: 277–82.
23. Winsemius A., Meuwesen I.M., Boon C. *et al.* A pharmacokinetic comparison of the modified release capsule and a plain tablet formulation of mebeverine. *IntJClinPract.* 2002; 9 (56): 659–662.