



Тримебутин: обзор клинических данных с позиции эффективности и безопасности

Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Представлены результаты клинических исследований применения тримебутина малеата при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Цель работы — анализ применения тримебутина в клинической практике с позиции эффективности и безопасности согласно результатам проведённых клинических исследований, опубликованных в литературе.

С конца 1960-х годов тримебутина малеат нашёл широкое применение в терапии функциональных расстройств ЖКТ, включая функциональную диспепсию (ФД), функциональные расстройства билиарного тракта и синдром раздражённого кишечника (СРК). Тримебутин обычно классифицируется как спазмолитик, однако его уникальные свойства делают его многофункциональным препаратом.

Эффективность тримебутина в лечении СРК была подтверждена в нескольких метаанализах и обзорах. В одном из первых клинических исследований было показано, что препарат эффективно воздействует на стресс-индуцированные нарушения моторики и абдоминальную боль у пациентов с СРК. В метаанализе, включающем 26 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность тримебутина в сравнении с другими спазмолитиками и плацебо. Также его эффективность была подтверждена в терапии функциональной абдоминальной боли и диспепсии в метаанализе 22 РКИ, в котором участвовали 1778 пациентов с СРК. В 2011 году тримебутин был включён в Кокрейновский систематический обзор препаратов с различными механизмами действия для лечения СРК.

Многочисленные исследования продемонстрировали влияние тримебутина на моторику верхних отделов ЖКТ и его эффективность как спазмолитика и прокинетики при лечении ФД. Безопасность применения тримебутина также была отмечена при послеоперационной паралитической непроходимости кишечника. Нежелательные реакции, такие как головокружение, тошнота, рвота, диарея и сухость во рту, были зарегистрированы в 4,1% случаев (у 14 из 340 пациентов).

Следует отметить также безопасность применения тримебутина в педиатрической практике. Согласно проведённым клиническим исследованиям, нежелательные реакции лёгкой и средней степени тяжести наблюдались у 7% пациентов на фоне терапии тримебутином получавших лечение тримебутином, при этом ни один нежелательный эффект не был зарегистрирован у более чем 1,8% пациентов, и некоторые из них могли быть связаны с состоянием здоровья пациента, а не с лекарственным препаратом.

Ключевые слова: спазмолитики; тримебутин; эффективность; безопасность; нежелательные реакции; побочные эффекты; клинические исследования

Для цитирования: Хохлов А. Л., Рыбачкова Ю. В. Тримебутин: обзор клинических данных с позиции эффективности и безопасности. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025;3(2):6-15. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0084>. EDN: FZWUVE.

Поступила: 13.04.2025. **В доработанном виде:** 17.05.2025. **Принята к печати:** 12.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Trimebutine: a review of clinical data in terms of efficacy and safety

Alexandr L. Khokhlov, Yulia V. Rybachkova

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Actuality. This article presents the results of clinical studies of trimebutine maleate in functional gastrointestinal disorders (GIT).

The objective of the work is to analyze the use of trimebutine in clinical practice from the standpoint of efficacy and safety according to the results of clinical studies published in the literature.



Since the late 1960s, trimebutine maleate has found wide application in the treatment of functional GIT disorders, including functional dyspepsia (FD), functional biliary tract disorders (FDBT), and irritable bowel syndrome (IBS). Trimebutine is usually classified as an antispasmodic, but its unique properties make it a multifunctional drug.

The efficacy of trimebutine for treating IBS has been confirmed in several meta-analyses and reviews. One of the first clinical studies showed that the drug effectively affected stress-induced motility disorders and abdominal pain in patients with IBS. A meta-analysis including 26 randomized controlled trials (RCTs) demonstrated the high efficacy and safety of trimebutine compared with other antispasmodics and placebo. Its efficacy was also confirmed for treating functional abdominal pain and dyspepsia in a meta-analysis of 22 RCTs involving 1,778 patients with IBS. In 2011, trimebutine was included in the Cochrane systematic review of drugs with different mechanisms of action for treating IBS. Numerous studies have demonstrated the effect of trimebutine on upper gastrointestinal motility and its efficacy as an antispasmodic and prokinetic agent for treating FD. The safety of trimebutine was also noted in postoperative paralytic ileus. Adverse reactions such as dizziness, nausea, vomiting, diarrhea, and dry mouth were reported in 4.1% of cases (14 of 340 patients).

It should also be noted that trimebutine is safe to use in pediatric practice. According to clinical studies, mild to moderate adverse reactions were observed in 7% of patients treated with trimebutine, while no adverse effects were reported in more than 1.8% of patients, and some of them could be related to the patient's health condition rather than the drug.

Keywords: antispasmodics; trimebutine; efficacy; safety; adverse reactions; side effects; clinical studies

For citation: Khokhlov AL, Rybachkova YuV. Trimebutine: a review of clinical data from the perspective of efficacy and safety. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2025;3(2):6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0084>. EDN: FZWUVE.

Received: 13.04.2025. **Revision received:** 17.05.2025. **Accepted:** 12.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой достаточно большую группу заболеваний и встречаются существенно чаще, чем органическая патология. Высокая распространённость этой группы болезней (около трети населения страдает одной или несколькими функциональными патологиями ЖКТ, эти расстройства выявляются приблизительно у 50% всех пациентов, направленных к врачу-гастроэнтерологу) делает их важной медико-социальной проблемой. Так, по данным Всемирной гастроэнтерологической организации, функциональная диспепсия (ФД) отмечается у 42–87% пациентов с синдромом раздражённого кишечника (СРК) [1], и это сочетание заболеваний ассоциируется с более тяжёлыми клиническими проявлениями [2].

Тримебутина малеат широко используется с конца 1960-х годов для лечения функциональных расстройств ЖКТ, включая ФД, функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) и СРК. Обычно его относят к классу спазмолитиков, но его свойства делают тримебутин непревзойдённым и многофункциональным препаратом. Эффективность в отношении облегчения боли в животе была продемонстрирована в ходе различных клинических исследований с использованием различных протоколов лечения. Сначала считалось, что основной эффект обусловлен исключительно его антиспастической активностью, но дальнейшие исследования подтвердили более широкое воздействие на ЖКТ [3].

Цель работы / Objective — анализ применения тримебутина при функциональных расстройствах ЖКТ с позиции эффективности и безопасности на основании результатов проведённых клинических исследований, опубликованных в научной литературе.

Фармакодинамические особенности тримебутина / Pharmacodynamic properties of trimebutine

Тримебутин обладает модулирующей прокинетической активностью, оказывает «балансирующее» воздействие на моторику ЖКТ, то есть является особым спазмолитиком для ЖКТ. Действуя на периферические δ -, μ - и κ -рецепторы, в том числе находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре на всём протяжении ЖКТ, он регулирует моторику без влияния на центральную нервную систему. Благодаря своей активности на различных уровнях, от моторики ЖКТ до контроля боли, тримебутин можно считать уникальным препаратом, а благодаря спектру действия его можно использовать для лечения как гипермоторных, так и гипомоторных расстройств, включая СРК, ФД и другие функциональные заболевания ЖКТ.

Тримебутин восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями моторики. Нормализуя висцеральную чувствительность, тримебутин обеспечивает анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме [3]. Его биохимические свойства и сложные механизмы действия, а также широко изученная фармакологическая безопасность делают это соединение по-прежнему абсолютно актуальным и незаменимым.

Фармакокинетические особенности тримебутина / Pharmacokinetic properties of trimebutine

Оценка основных фармакокинетических свойств тримебутина проводилась у здоровых добровольцев [47].

В одноцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, комплексном исследовании I фазы оценивалась безопасность и фармакокинетика тримебутина после однократных восходящих доз и многократных восходящих доз, а также влияние пищи на фармакокинетику у здоровых добровольцев [47]. Наиболее часто сообщаемые нежелательные явления (НЯ), связанные с приёмом препарата, были связаны с нервной системой и ЖКТ. Наиболее распространённые НЯ включали головную боль, сонливость и тошноту.

После приёма однократной дозы T_{max} тримебутина варьировался от 1,0 до 1,5 часов. C_{max} и AUC_{0-t} были линейными (нелинейность $p \geq 0,05$) и пропорциональными ($p < 0,05$) в исследуемом диапазоне доз. Пища увеличивала C_{max} и AUC тримебутина; отношение геометрических наименьших квадратов средних (90% ДИ) составляло 140% (84–234) и 174% (138–221) соответственно. В части исследования многократных восходящих доз T_{max} тримебутина варьировался от 0,5 до 2 часов, а AUC_{0-t} увеличилась с 38 до 170 нг·ч/мл. AUC_{0-t} и C_{max} были линейными и пропорциональными в исследуемом диапазоне доз [47].

Оценка влияния приёма пищи на фармакокинетику препарата, проведённая у части пациентов в клиническом исследовании III фазы, показала, что приём препарата одновременно с высококалорийной пищей увеличивает биодоступность нортримебутина на 25,9% (отношение медиан AUC_{0-t}) по сравнению с приёмом натощак [28].

Обзор эффективности тримебутина в клинической практике / Review of the efficacy of trimebutine in clinical practice

Применение тримебутина при синдроме раздражённого кишечника / Use of trimebutine in irritable bowel syndrome. Эффективность тримебутина в лечении СРК была подтверждена в нескольких метаанализах [4–7] и обзорах [8]. В одном из первых клинических исследований, проведённых *Lüttecke K.*, было показано, что препарат фокусируется на стресс-индуцированных нарушениях моторики и абдоминальной боли у пациентов с СРК [9, 10]. Позже *Galeone M. et al.* установили, что приём 600–800 мг тримебутина нормализует моторику толстой кишки у пациентов с СРК [11].

В другом исследовании на здоровых добровольцах *Shannon S. et al.* продемонстрировали, что использование тримебутина даже в дозе 200 мг приводит к синхронизации постприандиальной двигательной активности сигмовидной кишки у пациентов с запорами, не влияя при этом на моторику ЖКТ [12].

Исследование *Schang JC et al.* также показало, что тримебутин сокращает время кишечного

транзита с 105 ± 9 до 60 ± 11 часов у пациентов с СРК, не влияя на нормальную тощаковую и постприандиальную моторику ЖКТ [13].

Эффективность применения тримебутина в лечении СРК в сравнении с другими спазмолитиками и плацебо была впервые продемонстрирована в метаанализе, включающем 26 РКИ [4].

Таргетная эффективность тримебутина в лечении симптомов СРК, связанных с висцеральной гиперчувствительностью, была подтверждена в систематическом обзоре, проведённом *Delvaux M* и *Wingate D* [8].

Результаты экспериментальных данных и 12 РКИ показали эффективность тримебутина при СРК в виде устранения характерного болевого синдрома, увеличения порога болевой чувствительности и положительного влияния на субъективное восприятие висцеральной боли. В последующих исследованиях тримебутин, помимо коррекции симптомов СРК, оказывал положительное воздействие на психологическое состояние пациентов, снижая уровень тревожности и негативное восприятие своего заболевания [14].

Эффективность тримебутина при лечении функциональной абдоминальной боли и диспепсии была также подтверждена в метаанализе 22 РКИ, посвящённом применению спазмолитиков с различным механизмом действия и включившем 1778 пациентов с СРК [15]. Эффективность спазмолитиков как класса препаратов у пациентов с СРК составила 53–61% и была выше, чем у плацебо (31–41%). По мнению экспертов, все спазмолитики, включая тримебутин, несмотря на некоторые неизбежные при изучении функциональных заболеваний методологические дефекты исследований, при лечении СРК оказались более эффективны, чем плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95% ДИ 0,57–0,81).

В 2011 г. тримебутин был включён в Кокрейновский систематический обзор препаратов с различными механизмами действия, применяемых для лечения СРК. Согласно данным *Ruepert L et al.*, тримебутин является эффективным спазмолитиком для купирования абдоминальной боли у пациентов с СРК [6]. В этом исследовании оценивалось влияние терапии на выраженность абдоминального болевого синдрома при СРК (56 РКИ с участием 3725 пациентов) [6]. Сравнивались эффективность плацебо, растительной клетчатки и псиллиума (12 исследований), четырёх спазмолитиков (29 исследований) — дицикломина, мятного масла, пинавериума, тримебутина, двух антидепрессантов (15 исследований) — ингибиторов обратного захвата серотонина и amitриптилина. Результаты показали, что растительная клетчатка не оказывала влияния на выраженность абдоминальной боли при СРК,



в то время как спазмолитики продемонстрировали эффективность в лечении болевого синдрома. Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты также показали свою эффективность, однако результат зависел от индивидуальных особенностей пациентов.

В дальнейшем эффективность тримебутина оценивалась в сравнении с наиболее распространёнными спазмолитиками для лечения СРК: пинавериумом и мебеверин. По данным обоих РКИ, тримебутин не менее эффективно, чем пинаверия бромид и мебеверин, снижал абдоминальную боль и увеличивал частоту дефекаций у пациентов с СРК [16, 17].

Исследование *Rahman M Z et al.* продемонстрировало статистически значимое улучшение симптомов СРК согласно данным валидированного теста IBS-QOL и повышение качества жизни у 122 пациентов в возрасте от 15 до 60 лет после 6 недель терапии тримебутином. Это свидетельствует о том, что тримебутин может эффективнее улучшать состояние пациентов с СРК в сравнении с другими спазмолитиками [17].

В 2015 году данные о положительном влиянии тримебутина были подтверждены в обзоре Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении. Это исследование показало, что тримебутин не только более эффективен в улучшении качества жизни, в том числе и в детской популяции, но и обладает более безопасным профилем по сравнению с другими спазмолитиками, такими как миорелаксанты и антихолинергические средства, которые могут вызывать ряд нежелательных эффектов, включая запоры, головокружение, сухость во рту, паралич аккомодации, задержку мочи и возможную спутанность сознания, а также другие нежелательные явления, особенно у пожилых пациентов [18, 19].

Уровень доказательности, согласно проведённым исследованиям, соответствует категории I, а уровень практических рекомендаций — категории A, что подчёркивает высокую надёжность полученных данных.

Kang SH et al. провели исследование с участием 197 пациентов с СРК, которым назначался тримебутин по 150 мг три раза в день на протяжении 8 недель. Результаты показали, что применение тримебутина связано с 30% уменьшением боли или дискомфорта в животе, что является значительным улучшением для пациентов с функциональной патологией ЖКТ [20].

Применение тримебутина в лечении функциональной диспепсии / Use of trimebutine in the treatment of functional dyspepsia. Данные проведённых исследований показали положительные результаты лечения тримебутином в качестве спазмолитика и прокинетики при функциональной

диспепсии (ФД). Курсовой приём тримебутина эффективно уменьшал общее время нахождения пищи в желудке у пациентов с ФД [8].

Было проведено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, проспективное исследование, включающее 211 пациентов с ФД. Первичной конечной точкой исследования было облегчение симптомов, которое оценивалось по шкале тяжести диспепсии Глазго (GDSS). Вторичной конечной точкой исследования было влияние лечения на качество жизни пациента, оценённое с помощью индекса качества жизни ЖКТ (GIQLI). Применение тримебутина с ФД (108 в группе тримебутина и 103 — в группе плацебо) в дозе 300 мг два раза в день в течение 4 недель приводило к достоверным различиям в отношении эффективности по шкале Glasgow Dyspepsia Severity Score в пользу тримебутина. Это позволило сделать вывод о том, что монотерапия тримебутином является эффективной и безопасной линией терапии пациентов с ФД [21].

Кроме того, согласно некоторым данным, тримебутин способен эффективно стимулировать моторику выходного отдела желудка даже у коморбидных и тяжёлобольных пожилых пациентов с гастропарезом на фоне цереброваскулярной патологии и сниженным уровнем сознания, а также способствовать разрешению послеоперационного пареза желудка и кишечника, гастропареза при инсулинзависимом сахарном диабете [22, 23].

В метаанализе, включающем 27 плацебо-контролируемых РКИ с применением тримебутина и других прокинетики (1844 пациента получали лечение, 1591 — плацебо), показана эффективность применения тримебутина краткосрочным курсом (в дозе 600 мг в течение 7 дней) для коррекции симптомов ФД [24].

В метаанализе *Yang YJ et al.* также сравнивалась эффективность различных прокинетики при лечении ФД (25 РКИ, 4473 пациента).

При курсовом применении тримебутин продемонстрировал вторую по эффективности позицию после метоклопрамида в отношении симптомов ФД [25]. Терапевтическая эффективность тримебутина почти не отличалась от эффективности метоклопрамида (ОШ 1,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,27–6,06) и была выше, чем у мотилапра (ОШ 1,99; 95% ДИ 0,87–4,72), домперидона (ОШ 2,04; 95% ДИ 0,92–4,60) и итоприда (ОШ 2,79; 95% ДИ 1,29–6,21).

Учитывая риски нежелательных явлений при терапии метоклопрамидом или домперидоном, пациентам с ФД рекомендуется назначение коротких курсов данных препаратов или с позиции большей безопасности — использование тримебутина или мотилапра.



Следует отметить, что результаты проведённых РКИ и метаанализов продемонстрировали высокий уровень эффективности тримебутина в группе пациентов с более выраженными симптомами в начале заболевания, а также перекрёстом симптомов функциональных заболеваний ЖКТ.

В России эффективность тримебутина у пациентов с ФД, СРК и их сочетанием была подтверждена в наблюдательном исследовании, включавшем 254 пациента: 30 — с СРК, 67 — с ФД, и 157 — с комбинацией этих состояний [26]. Данное исследование было проведено с целью изучения практических алгоритмов фармакологического лечения и сравнительной эффективности регуляторов моторики и пробиотиков у данных пациентов. В рамках исследования тримебутин применялся в стандартной дозировке по курсовой схеме. Результаты показали, что тримебутин достоверно превосходил по эффективности схемы лечения, включавшие спазмолитики, за исключением симптомов запора и нарушения консистенции кала (твёрдый кал), для которых эффективность тримебутина была сопоставима с эффектом спазмолитиков.

Большинство РКИ с применением тримебутина оценивали его эффективность и безопасность при курсах терапии продолжительностью от двух до четырёх недель, за исключением исследований у пациентов отделений интенсивной терапии. При сравнении курсового и краткосрочного (один — три дня) лечения тримебутина, было отмечено, что положительный эффект от препарата проявляется наиболее явно не в первые дни, а после двух и более недель терапии [27].

Учитывая активный пресистемный метаболизм тримебутина, было высказано предположение, что увеличение разовой дозы до 300 мг при сохранении суточной дозы 600 мг может повысить эффективность лечения и одновременно улучшить приверженность пациентов за счёт сокращения частоты приёма препарата до двух раз в день. Это изменение могло бы способствовать более удобному режиму терапии и повышению эффективности терапии в долгосрочной перспективе [28].

Применение тримебутина при синдроме функционального перекрёста (OVERLAP-синдром) / Use of trimebutine in functional overlap syndrome (OVERLAP syndrome). При наличии сочетания ФД и СРК, с преобладанием диареи, применение тримебутина малеата также продемонстрировало высокую степень эффективности и безопасности [29].

Особенно важным эффектом тримебутина при синдроме функционального перекрёста является его способность восстанавливать различные формы расстройств моторики ЖКТ, охватывая как верхние отделы — желудок и двенадцатиперстную

кишку, так и толстый кишечник [30]. Такой широкий спектр действия делает тримебутин ценным препаратом для коррекции комплексных нарушений моторики у пациентов с разными вариантами функциональных расстройств ЖКТ.

Применение тримебутина при функциональных расстройствах билиарного тракта / Use of trimebutine in functional disorders of the biliary tract. В исследовании оценки эффективности тримебутина при патологии билиарного тракта была выявлена его способность регулировать моторику и модулировать тонус сфинктера Одди у пациентов после холецистэктомии, в зависимости от характера аномалии его базальной подвижности [31]. Эти данные подтверждают роль тримебутина в восстановлении функции сфинктера и улучшении моторных нарушений в постхолецистэктомическом периоде.

В исследовании применения тримебутина у пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта (ФРБТ) показана его эффективность для купирования симптомов функциональных и диспептических нарушений у большинства больных с дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди [32].

Так, четырехнедельный курс терапии тримебутином по 200 мг три раза в день приводил к нормализации сократительной функции желчного пузыря как у пациентов с гипомоторным, так и с гипермоторным типом дисфункции.

Важно отметить, что лечение тримебутином достоверно снизило необходимость проведения сфинктеротомии, поскольку у 77% пациентов консервативное лечение позволяло избежать хирургического вмешательства [33]. Таким образом, консервативная терапия тримебутином может служить альтернативой эндоскопической сфинктеротомии, поскольку после промежуточного периода наблюдения показатели успешности обоих подходов оказались сопоставимыми [34].

Обзор безопасности тримебутина по результатам клинических исследований / Trimebutine safety review from clinical trials

Тримебутин — это препарат, который отличается высокой безопасностью и хорошей переносимостью благодаря своей селективности. Исследования показали, что его использование связано с минимальным количеством нежелательных эффектов и не оказывало значительного влияния на клинические и биохимические анализы крови [32], а также на частоту сердечных сокращений и работу автономной нервной системы [35].

Согласно проведённым метаанализам безопасность терапии тримебутином сопоставима с плацебо [25]. Это особенно актуально в случае



послеоперационной паралитической непроходимости кишечника, для которой было проведено множество исследований (5 контролируемых и 11 открытых исследований). В них участвовало 1123 пациента (контролируемые исследования: 340 пациентов и открытые исследования: 783 пациента).

В контролируемых клинических исследованиях тримебутина малеат вводился в дозах от 100 до 400 мг внутривенно или внутримышечно. Общие результаты показали, что тримебутина малеат хорошо переносился пациентами. Интервал времени до прохождения первого кишечного газа был короче у пациентов, получавших тримебутина малеат (52 ± 9 часов) по сравнению с группой плацебо (73 ± 17 часов). Кроме того, возобновление моторики кишечника было значительно быстрее (68 ± 11 часов) по сравнению с плацебо (88 ± 18 часов) ($p < 0,05$). Кроме того, пациенты в группе тримебутина малеата испытывали меньший дискомфорт в животе, чем пациенты в группе плацебо. Нежелательные эффекты, такие как головокружение, тошнота и/или рвота, диарея и сухость во рту, были зарегистрированы у 14 из 340 пациентов (4,1%). Эти нежелательные эффекты были лёгкой степени тяжести и не требовали сопутствующего лечения [36].

В проспективном исследовании применения тримебутина при ФД из 211 пациентов 26 (12,3%) сообщили о нежелательных явлениях (НЯ). Из 26 пациентов 15 (57,7%) были в группе плацебо и 11 (42,3%) в группе тримебутина. Из 108 пациентов в группе тримебутина в 10,2% случаях отмечались НЯ (11 пациентов). Аналогично, из 103 пациентов в группе плацебо в 14,6% случаях отмечались НЯ (15 пациентов). НЯ были в основном лёгкой степени тяжести [21].

Ещё одним свидетельством безопасности тримебутина является его применение в педиатрической практике. В клинических исследованиях нежелательные эффекты лёгкой и средней степени тяжести на фоне терапии тримебутином отмечались в 7% случаев. Ни одно НЯ не было зарегистрировано у более чем 1,8% пациентов, и некоторые из них могли быть связаны с состоянием пациента, а не с лекарственным препаратом.

Наиболее часто НЯ встречались со стороны ЖКТ (сухость во рту, неприятный привкус, диарея, диспепсия, боль в эпигастрии, тошнота и запор) и центральной нервной системы (ЦНС) (сонливость, усталость, головокружение, ощущение жара/холода и головные боли) у 3,1 и 3,3% пациентов. У 0,4% пациентов выявлены аллергические реакции в виде сыпи. Кроме того, нечасто встречались и другие нежелательные реакции, такие как нарушения менструального цикла, болезненное увеличение груди, задержка мочи, глухота лёгкой степени и общее беспокойство [37].

Безопасный профиль тримебутина в детской практике показан при купировании острого и хронического болевого синдрома в животе, включая пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [38–40]. Согласно многочисленным обзорам [41], применение тримебутина у детей с СРК высокоэффективно и безопасно. В турецком исследовании, проведённом на 345 детях (в возрасте от 4 до 18 лет) с СРК, эффективность тримебутина была отмечена у 94,9% пациентов по сравнению с 20,5% в группе сравнения, где использовались немедикаментозные методы ($p < 0,0001$) [39].

Доказана эффективность и безопасность тримебутина у пациентов детского и подросткового возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [42], функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [43], а также ФД [40].

ГЭРБ встречается у 25–51% пациентов с СРК. Тримебутин оказался эффективным у некоторых пациентов с СРК, модулируя моторику толстой кишки. Кроме того, он увеличивал скорость опорожнения желудка и контролировал моторику пищевода. Эффективность терапии тримебутином у 69 пациентов с ГЭРБ и СРК оценивалась в проспективном исследовании. В группе тримебутина ($n=40$) проводилась терапия омепразолом и тримебутином в течение 3 месяцев: у 32 пациентов с положительным результатом на *H. pylori* была введена стандартная тройная схема эрадикации. 29 пациентов лечились омепразолом в течение 3 месяцев: у 24 пациентов с положительным результатом на *H. pylori* была применена та же самая терапия эрадикации. Согласно проведённому исследованию при добавлении к терапии тримебутина наблюдалось значительное улучшение симптомов ГЭРБ ($p=0,003$) и СРК ($p < 0,0001$), а также эзофагита ($p=0,029$) по сравнению со стандартной терапией при благоприятном профиле безопасности [48].

Благодаря своему уникальному и многогранному действию, тримебутин органично вписался в концепцию комплексного лечения функциональных расстройств ЖКТ, что нашло отражение в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тримебутин также включён в рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов для лечения функциональных расстройств органов пищеварения [44, 45].

Таким образом, тримебутин может быть надёжным модулятором моторики ЖКТ и потенциальным кандидатом для лечения как гиперкинетических, так и гипокинетических расстройств [8, 46]. Его биохимические свойства и сложные механизмы



действия, наряду с хорошо изученным фармакологическим эффектом, делают это соединение актуальным и ценным в терапии различных патологий ЖКТ. Благодаря избирательности действия на моторику пищеварительной трубки и свойствам как спазмолитика, так и прокинетики, назначение тримебутина является оптимальным выбором при абдоминальной боли, нарушениях стула у пациентов с функциональными расстройствами органов пищеварения.

Заключение / Conclusion

Тримебутин является лекарственным препаратом, который действует как агонист периферических μ -, δ - и κ -опиатных рецепторов и регулирует моторику ЖКТ на всём его протяжении. Его двойственный механизм действия позволяет при гипермоторике снижать тонус мышечных компонентов ЖКТ, а при гипотонусе — повышать моторную активность. Такой механизм способствует увеличению эвакуаторной функции желудка, которая часто снижена при ФД, восстанавливает нарушенную моторику нижних отделов ЖКТ, характерную для СРК, а также гармонизирует моторную активность желчного пузыря и желчевыводящих путей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А. Л. — анализ и интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста рукописи, участие в редактировании текста рукописи; Рыбачкова Ю. В. — сбор данных литературы, написание текста рукописи, работа с источниками литературы, анализ и интерпретация полученных данных.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

РИНЦ SPIN-код: 9389-8926

Тримебутин обладает значительной доказательной базой в рамках терапии СРК. Он безопасен при длительном применении и эффективен при лечении сочетанных функциональных нарушений, таких как комбинация СРК и ФД. Кроме того, препарат существенно уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли.

Результаты проведённых исследований показали высокий уровень безопасности тримебутина, хорошую переносимость, что, по-видимому, связано с высокой селективностью препарата. Он характеризуется малым числом нежелательных эффектов, не оказывает негативного влияния на показатели клинического и биохимического анализов крови, а также на частоту сердечных сокращений и показатели автономной нервной системы. Согласно метаанализам, безопасность тримебутина была сопоставима с плацебо.

Результаты проведённых исследований подтверждают безопасность и хорошую переносимость тримебутина у пациентов с различными функциональными расстройствами ЖКТ. Это делает его эффективным средством для лечения таких состояний, обеспечивая терапевтическую выгоду и минимальные риски для пациентов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — analysis and interpretation of the results of the work, critical revision of the content of the manuscript text, participation in editing the manuscript text; Rybachkova YuV — collection of literature data, writing the manuscript text, working with literary sources, analysis and interpretation of the obtained data.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHOR

Alexander L. Khokhlov — Dr. Sci (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Rector of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

RSCI SPIN-code: 9389-8926



Рыбачкова Юлия Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-8041-8770

РИНЦ SPIN-код: 4212-4932

Juliya V. Rybachkova — PhD, Cand. Sci. (Med), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: julia3111@mail.ru

ORCID ID: 0000-0001-8041-8770

RSCI SPIN-code: 4212-4932

Список литературы / References

1. Coping with Common GI Symptoms in the Community: A Global Perspective on Heartburn, Constipation, Bloating, and Abdominal Pain/Discomfort, 2013 [электронный ресурс]. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/common-gi-symptoms/common-gi-symptoms-english> [дата обращения 10.04.2025].
2. Пахомова И.Г. Нарушение моторики при функциональных расстройствах ЖКТ. Возможности терапевтической коррекции на клиническом примере. *Медицинский совет*. 2020;(5):18–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18 [Pakhomova IG. Gut dysmotility in functional gastrointestinal disorders. Potential for therapeutic adjustment in terms of clinical case management. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):18–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-18-23].
3. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(3):229–238. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4.
4. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Mar;15(3):355–61. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x.
5. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 1994;8(5):499–510.
6. Ruepert L, Quarero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;8. CD003460.
7. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012 Apr-Jun;77(2):82–90. doi: 10.1016/j.rgm.2012.04.002.
8. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J. Int. Med. Res*. 1997;25(5):225–246.
9. Lüttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J. Int. Med. Res*. 1978;6(2):86–88.
10. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr. Med. Res. Opin*. 1980;6(6):437–443.
11. Galeone M, Benazzi E, Bossi M et al. Clinical and instrumental evaluation by multiple colonic manometry of tiropamide, trimebutine and octylonium bromide in irritable colon. II. Repeated oral administration. *Pharmatherapeutica*. 1986;4(8):496–509.
12. Shannon S, Hollingsworth J, Cook JJ, Collins SM. Effects of trimebutine on postprandial colonic motor activity in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Gastrointestinal Motility*. 1989;2:9–14.
13. Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis. Colon. Rectum*. 1993;36(4):330–336.
14. Dumitrașcu DL, Stănculete M. The effect of trimebutine on the psychosocial adjustment to illness in the irritable bowel syndrome. *Rom. J. Intern. Med*. 2006;44(3):273–280.
15. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 Nov 13;337:a2313. doi: 10.1136/bmj.a2313. Erratum in: *BMJ*.2009;338:b1881.
16. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E et al. The incidence of irritable bowel syndrome in children using the Rome III criteria and the effect of trimebutine treatment. *J. Neurogastroenterol. Motil*. 2013;19(1): 90–93.
17. Rahman MZ, Ahmed DS, Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh. Med. J*. 2014;23(1):105–113.
18. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015 Nov 30.



19. Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(27):8867–8885.
20. Kang SH, Jeon YT, Koo JS, et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol.* 2013 Nov;62(5):278-87. Korean. doi: 10.4166/kjg.2013.62.5.278.
21. Kountouras J, Gavalas E, Papaefthymiou A, et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jul 8;56(7):339. doi: 10.3390/medicina56070339.
22. Inoue K, Kobatake K, Haruma K et al. Gastric emptying in elderly patients with cerebral vascular diseases and the effect of trimebutine. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 1993;30(1):41–45.
23. Stoppa R, Petit J. Results of the use of trimebutine in abdominal surgery. *J. Sci. Med. Lille.* 1972;90(8): 319–320.
24. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22(3):304–310.
25. Yang YJ, Bang CS, Baik GH et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Jun 26;17(1):83. doi: 10.1186/s12876-017-0639-0.
26. Отчет «Открытое многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препаратов Тримедат® ретард (ОАО «Валента Фарм», Россия), Тримедат® (ОАО «Валента Фарм», Россия) и Дебридат (PFIZER HOLDING FRANCE, Франция) при симптоматическом лечении боли, обусловленной функциональными заболеваниями ЖКТ и/или желчевыводящих путей». М., 2016. 956 с.
27. Moshal MG, Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res.* 1979;7(3):231-4. doi: 10.1177/030006057900700311..
28. Вовк Е.И., Павлов Ч.С. Тримебутин – уникальный спазмолитик и прокинетики ЖКТ: научное до-сье и клинические исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2018;32:34-43. <https://umedp.ru/upload/iblock/44a/Trimedat.pdf>
29. Zhong YQ, Zhu J, Guo JN, Yan R, Li HJ, Lin YH, Zeng ZY. [A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2007 Nov;46(11):899-902. Chinese.
30. Gottrand F. Les prokinétiques chez l'enfant [Prokinetics in childhood]. *Arch Pediatr.* 2010 Jun;17(6):737-8. French. doi: 10.1016/S0929-693X(10)70085-3.
31. Barthet M, Bouvier M, Pecout C, et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998 Jul;12(7):647-52. doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00346.x.
32. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач.* 2014;2:56 [Yakovenko EP, Agafonova NA, Yakovenko AV et al. Trimebutin is an agonist of opiate receptors in the treatment of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. *The attending physician.* 2014;2:56. (In Russ.)].
33. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, et al. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016 Feb 19:S0016-5085(16)00224-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
34. Vitton V, Ezzedine S, Gonzalez JM, et al. Medical treatment for sphincter of Oddi dysfunction: can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol.* 2012 Apr 14;18(14):1610-5. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1610.
35. Distrutti E, Mencarelli A, Renga B, et al. A nitro-arginine derivative of trimebutine (NO2-Arg-Trim) attenuates pain induced by colorectal distension in conscious rats. *Pharmacol Res.* 2009 May;59(5):319-29. doi: 10.1016/j.phrs.2009.01.008.
36. Маев И.В., Андреев Д.Н. от имени коллектива исследователей протокола ТМД-06-02-2018. Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):897–903. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919. [Maev IV, Andreev DN on behalf of the team of researchers of the protocol TMD-06-02-2018. Efficacy of trimebutine in the treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract and biliary tract: an observational multicenter study. *Therapeutic archive.* 2021; 93(8):897–903. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919. (In Russ.)].
37. PRODUCT MONOGRAPH. P^rMINT-TRIMEBUTINE Trimebutine Maleate, Tablets 100 mg and 200 mg. Mint Pharmaceuticals Inc., 2023. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00070971.PDF
38. Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res.* 2011 Jun;34(6):861-4. doi: 10.1007/s12272-011-0600-7.
39. Karabulut GS, Beser OF, Erginöz E, et al. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):90–93. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.90.



40. Нижевич А.А., Валева Д.С., Сатаев В.У. и др. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(3):5–11. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-5-11 [Nizhevich AA, Valeeva DS, Sataev VU, et al. Modern approaches to the treatment of functional dyspepsia in childhood. *Questions of children's dietetics*. 2017;15(3):5–11. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-5-11 (In Russ.)].
41. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, MacArthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003017. doi: 10.1002/14651858.CD003017.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 17;(2):CD003017. doi: 10.1002/14651858.CD003017.pub3.
42. Акопян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф. и др. Гастрозофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Доктор.ру*. 2014;11:45-9 [Hakobyan AN, Belmer SV, Vykhristyuk OF, et al. Gastroesophageal reflux and gastrointestinal motility disorders. *Doctor.ru*, 2014;11:45-9 (In Russ.)].
43. Шадрин О.Г., Платонова Е.М., Гарынычева Т.А. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. *Здоровье ребенка*. 2012;5:21-5 [Shadrin OG, Platonova EM, Garynycheva TA. New treatment options for combined functional disorders of the gastrointestinal tract in children. *Child's Health*. 2012;5:21-5 (In Russ.)].
44. Бельмер С.В., Волинец Г.В., Горелов А.В. и соавт. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. 2020. DOI: 10.21508/KR-2021 [Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV and coauthors. Functional disorders of the digestive system in children. Recommendations of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. 2020. DOI: 10.21508/KR-2021 (In Russ.)].
45. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV): метод. пособие для врачей. М.: Ремдер; 2016 [Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of the digestive organs in children (in the light of Roman criteria IV): method. a manual for doctors. M.: Remder; 2016 (In Russ.)].
46. Camilleri M, Tack J. Current Medical Treatments of Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):481-93. doi: 10.1016/j.gtc.2010.08.005.
47. Paquette JM, Rufiange M, Iovu Niculita M, Masicotte J, Lefebvre M, Colin P, Telmat A, Ranger M. Safety, tolerability and pharmacokinetics of trimebutine 3-thiocarbamoylbenzenesulfonate (GIC-1001) in a randomized phase I integrated design study: single and multiple ascending doses and effect of food in healthy volunteers. *Clin Ther*. 2014Nov 1;36(11):1650-64. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.08.005.
48. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002 Jan-Feb;49(43):193-7.