

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ДЛЯ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ



У. Симмен  
О. Келбер  
С.Н. Окпаны  
Р. Джаегги  
Б. Буетер  
Д. Вайзер

Механизм действия  
препарата STW 5  
(Иберогаст®): связывание  
с серотониновыми,  
мускариновыми M3 и  
опиоидными рецепторами

Репринт/2018

# Механизм действия препарата STW 5 (Иберогаст®): связывание с серотониновыми, мускариновыми M<sub>3</sub> и опиоидными рецепторами

В. Симмен<sup>1</sup>, О. Келбер<sup>2</sup>, С.Н. Окпаны<sup>2</sup>, Р. Джаегги<sup>3</sup>, Б. Буетер<sup>3</sup>, Д. Вайзер<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт фармацевтической биологии, Университет Базеля, Швейцария

<sup>2</sup> Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH, Дармштадт, Германия

<sup>3</sup> Vitaplant AG, Witterswil, Швейцария

## Введение

Фиксированная комбинация растительных компонентов – препарат STW 5 (**Иберогаст**®) содержит 15 мл экстракта иберийки горькой (1:2, экстрагент этанол 50%) и экстракты (1:3, экстрагент этанол 30%) корня дягиля лекарственного (10 мл), расторопши пятнистой (10 мл), плодов тмина обыкновенного (10 мл), чистотела майского (10 мл), ромашки аптечной (20 мл), солодки голой (10 мл), мелиссы лекарственной (10 мл) и мяты перечной (5 мл) на 100 мл раствора. Клинически доказано, что этот препарат так же эффективен в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника [Saller R. и соавт., 2002; Rösch W. и соавт., 2006], как и цизаприд [Roesch W. и соавт., 2002] и метоклопрамид [Nikolay K., 1984], но обладает значительно меньшим числом побочных эффектов.

В фармакологических исследованиях на изолированной подвздошной кишке морской свинки при стимуляции ацетилхолином или гистамином было продемонстрировано спазмолитическое действие Иберогаста [Ammon H. и соавт., 2006]. При отсутствии стимуляции Иберогаст и его компонент – иберийка горькая повышали базальный тонус гладких мышц [Okrapu S. и соавт., 1993; Ammon H. и соавт., 2006; Michael S. и соавт., 2006]. *In vitro* было выявлено специфичное влияние препарата на сократительную активность отделов желудка [Schemann M. и соавт., 2006], что также подтверждено в клиническом фармакологическом исследовании [Plichiewicz и соавт., 2006]. Помимо влияния на сократительную функцию *in vivo* было подтверждено влияние препарата на чувствительность ЖКТ [Müller M. и соавт., 2006], а также его дозозависимое противоязвенное действие и цитопротективные свойства [Khaуal M. и соавт., 2006].

Функциональные желудочно-кишечные заболевания, такие как функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) – одни из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах [Allescher H., 2006]. Лишь недавно были разработаны синтетические препараты, такие как алосетрон (антагонист 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов), цизаприд и тегасерод (оба агонисты 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторов). Несмотря на перспективные результаты фармакологических исследований, их применение в клинической практике не увенчалось успехом: алосетрон и цизаприд были отозваны с рынка из-за серьезных побочных явлений, таких как ишемический колит и нарушения сердечного ритма [Callahan M., 2002; Kamm M., 2002]. Однако в некоторых странах цизаприд был разрешен к выписке по строгим показаниям, тогда как возможность применения неполного агониста тегасерода все еще обсуждается. Тем не ме-

нее получены фармакологические доказательства, что рецепторы 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub> чувствительных нейронов подслизистого слоя, так же как и мускариновые M<sub>3</sub>-рецепторы гладкомышечных клеток, представляют собой многообещающие мишени для лечения функциональных заболеваний ЖКТ [Houghton L. и соавт., 1997; Prins N. и соавт., 1999; Berman S. и соавт., 2002]. Более того, блокаторы опиоидных рецепторов сейчас обсуждаются как новый класс в лечении ФД [Stanghellini V. и соавт., 2003; Camilleri M., 2004].

Поскольку действие Иберогаста на эти интестинальные рецепторы до сих пор не изучалось, была выполнена настоящая работа по изучению конкурентного связывания препарата **Иберогаст** и его составляющих.

## Материалы и методы

Спиртовые экстракты (экстрагент этанол 30%) Иберогаста были разбавлены водой для приготовления следующих разведений, изучаемых в опыте с конкурентным связыванием: 1:200, 1:500, 1:1000 и 1:10000. Кишечник крыс (Mistar, RCC Ltd, Швейцария) был гомогенизирован, центрифугирован и хранился при температуре -80°C.

Тесты на связывание с 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub>, мускариновыми M<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>1A</sub> и опиоидными рецепторами кишечника выполнялись с радиоактивно мечеными антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub>, M<sub>3</sub>-рецепторов, агонистом 5-НТ<sub>1A</sub>-рецепторов и <sup>3</sup>H-налоксоном (неселективный антагонист), а неспецифическое связывание определяли в присутствии метоклопрамида, 5-НТ, атропина, 8-OH-DPAT и налоксона.

Значения IC<sub>50</sub> («концентрация ингибирования 50» – величина концентрации, изменяющей специфическое связывание радиоактивного лиганда с рецептором на 50%), выраженные как разведение экстракта, определяли как разницу между специфическим и неспецифическим связыванием при заданных концентрациях экстракта.

## Результаты и обсуждение

Иберогаст и 9 входящих в него растительных экстрактов продемонстрировали разную силу связывания с 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>4</sub> и мускариновыми M<sub>3</sub>-рецепторами (табл. 1). Выявлено в 10 раз большее сродство Иберогаста к 5-НТ<sub>4</sub> и M<sub>3</sub>-рецепторам, чем к 5-НТ<sub>3</sub>.

Если брать фактор разведения равным примерно 1:1000 для экстрактов Иберогаста, попадающих в желудок (1 мл препарата в 1 л желудочно-кишечного объема), то можно объяснить эффекты, проявляемые препаратом *in vi-*

во, действием семи из девяти компонентов экстрактов, что отражает их  $IC_{50} < 1:1000$ .

Так, экстракт иберийки горькой избирательно ингибирует связывание с  $M_3$ -рецепторами, тогда как спиртовые экстракты чистотела и ромашки селективно связывались с  $5-HT_4$ -рецепторами, а

**Таблица 1. Связывающая способность STW 5 (Иберогаст) и его компонентов к интестинальным  $5-HT_3$ ,  $5-HT_4$  и мускариновым  $M_3$ -рецепторам крыс, выраженная в величине  $IC_{50}$**

	$IC_{50}$ (разведение экстракта)		
	$5-HT_3$	$5-HT_4$	$M_3$
Иберогаст® (STW 5)	<1:100	1:2000	1:1000
Листья мяты перечной	— <sup>a</sup>	1:2000	— <sup>b</sup>
Цветки ромашки	— <sup>a</sup>	1:10 000	— <sup>b</sup>
Корень солодки	1:2000	1:500	— <sup>b</sup>
Корень дягиля	1:2000	1:2000	1:1250
Плоды тмина	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>
Плоды расторопши	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>b</sup>
Листья мелиссы	<1:100	1:1000	— <sup>b</sup>
Трава чистотела	1:1000	>1:10 000	1:3500
Иберийка горькая	<1:100	1:500	1:1500

<sup>a</sup> Высокое неспецифическое связывание в присутствии экстракта, определение  $IC_{50}$  невозможно

<sup>b</sup> Специфическое связывание было ингибировано <20% при разведении экстракта 1:2000

**Таблица 2. Связывающая способность STW 5 (Иберогаст) к интестинальным  $5-HT_{1A}$  и опиоидным рецепторам крыс, выраженная в величине  $IC_{50}$**

	$IC_{50}$ (разведение экстракта)	
	$5-HT_{1A}$	Опиоидные рецепторы (неселективные)
Иберогаст® (STW 5)	— <sup>a</sup>	1:2000

<sup>a</sup> — Не выявлено ингибирования при разведениях между 1:2000 и 1:500

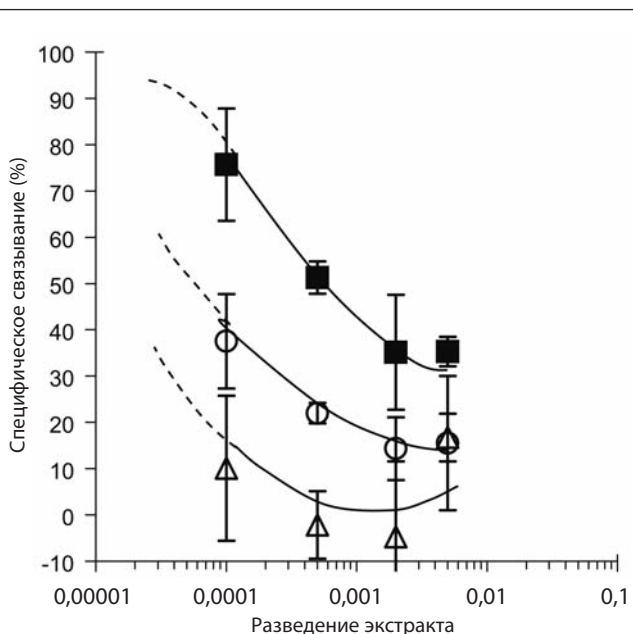


Рис. 1. Конкурентное связывание специфического вещества —  $5-HT_4$  с интестинальными  $5-HT_4$ -рецепторами в присутствии STW 5 (■), ромашки (○) и чистотела (Δ). Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

экстракт корня солодки — с  $5-HT_3$ -рецепторами. Что касается экстрактов тмина и плодов расторопши, то для них не выявлено сродства к каким-либо изучаемым рецепторам.

Иберогаст и определенные компоненты входящих в него экстрактов продемонстрировали качественно схожую способность связывания с рекомбинантными человеческими  $5-HT_3$ ,  $5-HT_4$ , мускариновыми  $M_3$ -рецепторами, по аналогии с рецепторами кишечника. Однако связывающая способность Иберогаста, экстрактов корня солодки, чистотела и иберийки горькой к рекомбинантным рецепторам была определена на уровне примерно в 10 раз ниже, чем к интестинальным рецепторам. Возможно, это связано с меньшей активностью, проявляемой радиоактивно мечеными лигандами при связывании с рекомбинантными рецепторами.

Специфическое связывание Иберогаста и его компонентов — экстрактов ромашки и чистотела, с  $5-HT_4$ -рецепторами представлено на рисунке 1. Были протестированы четыре разведения экстрактов (1:200, 1:500, 1:2000 и 1:10000). Очевидно, что оба экстракта ингибируют связывание специфического антагониста данных рецепторов более сильно, чем другие компоненты препарата, что указывает на их значимость в данной растительной комбинации.

Иберогаст также значительно ингибирует неселективное связывание  $^3H$ -налоксона с интестинальными опиоидными рецепторами (табл. 2).

Не было обнаружено никакого эффекта в отношении интестинальных рецепторов  $5-HT_{1A}$ .

Феномен заключается в том, что действие отдельных компонентов не может объяснить эффект всего растительного комплекса, что часто случается при тестировании *in vitro*. Объяснением существующим результатам применения препарата может служить предположение о взаимодействии эффектов разных составляющих (например, аддитивность, конкурентность, синергизм и т.д.), что требует изучения в будущих исследованиях.

## Заключение

**Иберогаст®** (STW 5) показал сродство к интестинальным  $5-HT_3$ ,  $5-HT_4$ , мускариновым  $M_3$ , опиоидным рецепторам, которое более чем в 10 раз выше именно к трем последним типам рецепторов. Сравнение девяти компонентов препарата Иберогаст по связывающей способности к этим рецепторам выявило разную степень селективности. В то время как экстракт иберийки горькой селективно ингибирует связывание с  $M_3$ -рецепторами, спиртовые экстракты чистотела и ромашки были селективны к  $5-HT_4$ -рецепторам, а экстракт корня солодки — к  $5-HT_3$ -рецепторам. Эти данные показали вовлеченность в связывание с рецепторами семи из девяти компонентов Иберогаста, используемого для лечения таких функциональных желудочно-кишечных заболеваний, как функциональная диспепсия и синдром раздраженного кишечника. В заключение можно отметить, что данные *in vitro* подтвердили значимость компонентов препарата Иберогаст для эффективного лечения функциональных желудочно-кишечных заболеваний, т.к. они действуют на ключевые мишени, включая  $5-HT_3$ ,  $5-HT_4$ , мускариновые  $M_3$  и опиоидные рецепторы.

Список литературы читайте на сайте [www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

Реферат подготовлен А.Ю. Гребенко, к.м.н. Л.Г. Оганезовой по материалам статьи U. Simmen, O. Kelber, S.N. Okpanyi, et al. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors // *Phytomedicine*. 2006. 13. P. 51–55

Репринтное издание. Напечатано при спонсорской поддержке АО БАЙЕР



# Иберогаст®



**Уникальный<sup>1</sup> растительный нормокинети́к с клинически доказанной эффективностью<sup>2</sup> (класс 1А)<sup>3</sup> для многоцелевой терапии функциональной диспепсии и СРК<sup>4</sup>**



**Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой**

**Уменьшает основные симптомы СРК и функциональной диспепсии (боль, нарушения стула, жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения, тошнота)<sup>4</sup>**

**Снижает висцеральную гиперчувствительность<sup>5</sup>**

**Способен к действию с первых минут<sup>6</sup>**



L.RU.MKT.CC.04.2017.1733

1. Уникальность комбинации 9 лекарственных подтверждается патентом Евразийского патентного ведомства № 019477 от 30.04.2014, дата подачи заявки 25.06.2009.  
2. При исследовании 315 пациентов с функциональной диспепсией на 56 день наблюдалось достоверное улучшение симптомов со стороны ЖКТ (в том числе эпигастральной и спастической боли в животе) при приеме Иберогаста (на 6,9 ± 4,8 балла) по сравнению с группой плацебо (на 5,9 ± 4,3 балла) p < 0,05). von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007 Jun;102(6):1268-75.  
3. Functional Gastrointestinal Disorders – Effective Treatment Using Multi-Target Therapy // GI-TELEX 02.2011.  
4. Ottllinger B, Storr M, Malfertheiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders Wien Med Wochenschr. 2013 Feb;163(3-4):65-72.  
5. Liu CY, Müller MH, Glatzle J, Weiser D, Kéber G, Enck P, Grundy D, Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil. 2004; 16: 759 – 64.  
6. По данным исследований 272 пациентов самое раннее значимое улучшение симптомов определялось через 5 минут, а клинически значимое улучшение симптомов происходило в среднем через 15-30 минут. Vinson BR., Holtmann G. Onset of Action and Efficiency of STW 5 in the Clinical Setting in Patients With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2013. – V.144, Issue 5, S.1, S682.  
**Иберогаст®.** Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а так же в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, взрослым и детям старше 12 лет по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 12 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга – из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** возможны аллергические кожные реакции, сыпь, зуд, диарея. **Особые указания:** В случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 7 дней необходима консультация врача. Детям старше 12 лет при наличии боли в животе необходимо пройти консультацию у врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (в том числе, управление транспортными средствами, работа движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ПП-000094. **инструкция по применению** от 26.12.2017. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Держатель регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мерман Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария. АО «БАЙЕР», Россия, 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02  
**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.**

Реклама