

Одна из наиболее частых жалоб, с которой женщины обращаются к врачам-гинекологам, – это боль внизу живота. В связи с этим мы задали несколько вопросов ведущему научному сотруднику отдела патологии вегетативной нервной системы НИЦ ММА имени Сеченова к.м.н. Елене Сергеевне Акарачковой.

Уважаемая Елена Сергеевна, каковы механизмы образования болевых ощущений данной локализации?

Органы малого таза иннервируются симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Активация парасимпатической части приводит к выбросу ацетилхолина и активации М-холинорецепторов гладких мышц, что вызывает их сокращение, которое при ряде патологических состояний может проявляться в виде болезненного мышечного спазма. Т.е. в основе болей может лежать спазм гладкой мускулатуры органов малого таза, вызванный как воспалительными, так и невоспалительными заболеваниями.

Логично предположить, что для купирования данных болей следует устранить спазм, т.е. принять спазмолитический препарат?

Действительно, спазмолитическая терапия активно используется в комплексном лечении заболеваний органов малого таза. В этом аспекте интересным является применение Бускопана (гиосцина бутилбромид) – препарата, вызывающего релаксацию патологически спазмированных гладких мышц, что лежит в основе его спазмолитического действия.

Давно ли используется этот препарат? Что известно о его безопасности?

Гиосцин бутилбромид известен и широко применяется более 50 лет и в настоящее время во многих странах, в том числе и в России, отпускается без рецепта. Являясь селективным антагонистом М-холинорецепторов гладких мышц, Бускопан обладает низкой биодоступностью (при приеме в терапевтических дозах в плазме обнаруживаются лишь малые концентрации действующего вещества гиосцина бутилбромида, что обуславливает отсутствие системных эффектов), а также не проникает через гематоэнцефалический барьер (что обеспечивает отсутствие влияний на центральную нервную систему), что немаловажно и для беременных [1–3]. По результатам сравнительных исследований по подавлению мышечных сокращений, вызванных ацетилхолином, Бускопан оказался в 44 раза эффективнее биоэквивалентных доз дротаверина [4]. Эти данные позволяют отнести Бускопан к группе эффективных местных спазмолитиков, а также рекомендовать его применение в комплексной терапии пациентов с симптомами спастической боли или дискомфорта [5]. Среди показаний к его применению выделяют спастические болевые состояния при дисменорее [6–9]. Опыт такого применения известен с 1958 года [10].

Елена Сергеевна, а имеется ли Ваш собственный опыт применения Бускопана?

Да, в нашей клинике было проведено клиническое наблюдение, о котором рассказано в нижеследующей статье.

Опыт применения спазмолитика Бускопана в гинекологической практике

ММА имени И.М. Сеченова

к.м.н. Е.С. Акарачкова

Результаты нашего наблюдения за 40 пациентками с альгодисменореей продемонстрировали положительное влияние ректальных свечей Бускопана на динамику болевого синдрома. Исходно больные были разделены на 2 группы (первичная и вторичная альгодисменорея), различавшиеся по тактике их лечения. После тщательного клинико-гинекологического обследования осуществлялась терапия Бускопаном за 7–10 дней до ожидаемой менструации, включая 1-й день выделений, в течение 3 менструальных циклов по 1 ректальной свече утром и вечером: в первом случае применялась монотерапия, во втором случае Бускопан был включен в стандартную терапию вторичной альгодисменореи.

В 1-ю группу вошли 20 молодых женщин с первичной альгодисменореей в возрасте от 15 до 21 года (средний возраст составил $18,5 \pm 1,8$ лет), среди них были 2 школьницы, 16 студенток и 2 домохозяйки, половую жизнь вели 12 пациенток. Менструации в среднем установились в возрасте $12,2 \pm 1,7$ лет. У 17 пациенток цикл был регулярный и составлял в среднем $5,6 \pm 1$ день, у 3 – нерегулярный и колебался от 25 до 40 дней. По данным анамнеза, беременностей у пациенток не было, в качестве контрацепции женщины использовали презерватив, половой партнер (при наличии такового) был здоров у каждой пациентки, ведущей половую жизнь. Жалобы на болезненные менструации беспокоили пациенток в течение $2,1 \pm 0,8$ лет, однако за последние $5,4 \pm 2,7$ месяца боли усилились,

что и заставило их обратиться к врачу. На момент обращения интенсивность боли в первые дни менструации в среднем составляла $7,7 \pm 1,1$ балл. У всех пациенток ноющие боли локализовались в низу живота (100% наблюдений). Большинство женщин (17 больных, 85%) описывали свои болевые ощущения как сжимающие, 15 (75%) – стреляющие и только 5 (25%) – жгучие. Боли иррадиировали в область паха и внутреннего бедра у 17 женщин (85%), промежность – 13 (65%), поясницу – 9 (45%). Со слов пациенток боли провоцировались эмоциональным стрессом у 20 женщин (в 100% наблюдений), у 18 – длительным сидением (90%), у 17 – половым актом (85%), у 14 – длительным стоянием (70%), у 8 – переохлаждением (40%). У 19 пациенток (95% наблюдений) эмоциональный стресс и длительное сидение усиливали болевые ощущения, у 17 – длительное стояние (85%), у 15 – половой акт (75%), у 9 – переохлаждение (45%). При гинекологическом вагинальном (или ректальном у 8 пациенток) осмотре и результатам УЗИ органов малого таза пациенток патологии выявлено не было. Лабораторное бактериологическое исследование вагинального отделяемого патологии не выявило, показатели онкоцитологии были в норме. В среднем у 10 пациенток (50%) жалобы на боли в дни менструаций сопровождались периодически возникающими ощущениями перебоев в работе сердца, чувством нехватки воздуха, желудочно-кишечным дискомфортом (в виде болей и «вздутия» живота), головными болями напряжения, повышенной утомляемостью, а также предобморочными состояниями. Учитывая кратковременность болей (от 4 до 7 дней) значимого снижения качества жизни и ночного сна выявлено не было [11,12]. Оценка тревоги и депрессии (по госпитальной шкале тревоги депрессии) также продемонстрировала их отсутствие [13]. Назначение Бускопана в монотерапии по 1 суппозиторию 2 раза в сутки этой группе пациенток оказало в целом хороший эффект в виде положительной динамики болевого синдрома (табл. 1). Анализ дневников боли продемонстрировал, что уже на фоне первого курса терапии уровень боли в первые дни менструаций снизился на 31% ($5,35 \pm 1,3$ против $7,7 \pm 1,1$ баллов исходно, $p < 0,001$). После второго курса болевые ощущения в менструацию снизились на 56% от исходного уровня интенсивности боли ($3,35 \pm 1,1$ против $7,7 \pm 1,1$, $p < 0,001$). **По окончании третьего курса терапии Бускопаном боли при менструации не возникало.** Подобная динамика способствовала хорошей оценке эффективности терапии, как со стороны пациенток, так и со стороны врача.

Во 2-й группе наблюдались 20 пациенток со вторичной альгодисменореей в возрасте от 30 до 45 лет

(средний возраст составил $37,9 \pm 4,6$ лет). Болезненные менструации у 10 женщин (50%) возникали на фоне эндометриоза, у 9 (45%) – миомы матки и у 1 пациентки (5%) с внутриматочной спиралью (гинекологические диагнозы устанавливались по результатам гинекологического вагинального осмотра, УЗИ органов малого таза и лабораторного бактериологического исследования вагинального отделяемого). Большая часть пациенток (19 женщин, 85%) была замужем, имели среднее специальное или высшее образование и на момент обращения работали. Средний возраст начала менархе составил $13,3 \pm 2$ лет. У 18 больных (90%) менструации были регулярными, длительность цикла составила в среднем $28,9 \pm 3,8$ дней. У 2 женщин (10%) менструальный цикл был нерегулярным и колебался от 28 до 40 дней. Длительность менструальных выделений у обследованных больных была от 5 до 10 дней (в среднем $7 \pm 1,2$ дня). По данным гинекологического анамнеза имели место в среднем $3,1 \pm 1,8$ беременностей, $1,5 \pm 0,7$ родов и $1,5 \pm 0,7$ аборт. В качестве контрацепции половина женщин (50%) использовали прерванный половой акт, 8 женщин (40%) – презерватив, 1 пациентка (5%) – внутриматочную спираль, 1 пациентка (5%) – гормональные контрацептивы, половые партнеры обследованных больных были здоровы. Жалобы на болезненные менструации пациенток беспокоили в среднем в течение $5,3 \pm 3$ лет, однако за последние $6,4 \pm 3,1$ месяца боли усилились, что и заставило их обратиться к врачу. В этот период интенсивность боли в первые дни менструации в среднем составляла $7,65 \pm 1,2$ балла. У всех пациенток ноющие боли локализовались в низу живота (100% наблюдений), 18 (90%) дополнительно описывали свои болевые ощущения как сжимающие, 11 (55%) – стреляющие и 8 (40%) – жгучие. У 18 женщин (90%) боли иррадиировали в область промежности, 10 (50%) – прямой кишки, 8 (40%) – в область паха и внутреннего бедра, а также поясницу, в область ануса у 2 (10%). Со слов 19 пациенток, боли провоцировались и усиливались половым актом (95% наблюдений), длительным стоянием – у 15 (75%), эмоциональным стрессом – у 13 (65%), переохлаждением – у 6 (30%). У 14 пациенток (70%) жалобы на боли в дни менструаций сопровождались головными болями напряжения, у 8 (40%) могли наблюдаться периодически возникающие ощущения перебоев в работе сердца, чувство нехватки воздуха, желудочно-кишечным дискомфортом (в виде болей и «вздутия» живота), повышенная утомляемость, а также предобморочные состояния. В целом субъективное качество ночного сна было удовлетворительным, однако пациентки были не довольны тем, что их сон был не продолжительным и сопровождался частыми ночными

Таблица 1. Динамика болевого синдрома на фоне терапии Бускопаном в течение 3 менструальных циклов у пациенток с альгодисменореей (все внутри групповые изменения достоверны, $p < 0,001$)

Группа	Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, баллы			
	Исходно	1-й цикл	2-й цикл	3-й цикл
Первичная альгодисменорея (n=20)	$7,7 \pm 1,1$	$5,35 \pm 1,3$	$3,35 \pm 1,1$	0
Вторичная альгодисменорея (n=20)	$7,65 \pm 1,08$	$5,3 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,9$	0

пробуждениями [11, 12]. Однако выраженного нарушения в эмоциональной сфере пациенток не отмечалось. Оценка тревоги и депрессии (по госпитальной шкале тревоги депрессии) показала их отсутствие [13]. Назначение Бускопана в комплексной терапии (согласно рекомендациям лечения эндометриоза, миомы, а также болевого синдрома на фоне внутриматочной спирали) на протяжении 3 мес. за 10 дней до ожидаемой менструации, включая 1-й день выделений, по 1 суппозиторию 2 раза/сут. оказало благоприятное влияние на динамику болевого синдрома (табл. 1). Анализ дневников боли продемонстрировал, что уже на фоне первого курса терапии уровень боли в первые дни менструаций снизился на 30% ($5,35 \pm 1,3$ против $7,65 \pm 1,08$ баллов исходно, $p < 0,001$). После второго курса интенсивность болевых ощущений в первые дни менструации снизилась в среднем на 57% от исходного уровня ($3,3 \pm 0,9$ против $7,65 \pm 1,08$, $p < 0,001$). По окончании третьего 10-дневного курса терапии Бускопаном менструации протекали без болевых ощущений. Таким образом, **включение суппозитория Бускопана в комплексную терапию вторичной альгодисменореи оказывало положительное влияние на качество жизни пациенток**, а также способствовало хорошей оценке эффективности терапии, как со стороны пациенток, так и со стороны врача.

Согласно анатомо-физиологическим особенностям, сократительная деятельность всех гладкомышечных органов, в том числе и матки, находится под контролем вегетативной нервной и гуморальной регуляции. Вегетативная иннервация включает в себя центральные (нисходящие) и периферические (сегментарные, рефлекторные) механизмы регуляции мышечного тонуса. Реализующим эти вегетативные влияния субстратом является рецепторный аппарат, и в частности активация М-холинорецепторов медиатором ацетилхолином приводит к сокращению мышц матки. Поэтому для снятия мышечного спазма (повышенного тонуса) матки женщинам назначают комплексную терапию, включающую препараты, оказывающие влияния как на центральные (нейро-эндокринные) механизмы регуляции мышечного тонуса, так и периферические миотропные препараты, воздействующие на рецепторный аппарат мышц матки.

В международной клинической практике врачи часто используют спазмолитики, и в числе них гиосцина бутилбромид, при таких состояниях как угроза преждевременных родов, угроза позднего выкидыша, угроза прерывания беременности. Главной характеристикой Бускопана является способность вызывать местную миорелаксацию за счет влияния на М-холинорецепторы гладкой мускулатуры (происходит подавление внутриклеточного тока кальция) в сочетании с плохой абсорбцией в системный кровоток [14]. Учитывая селективность Бускопана (воздействие только на М-холинорецепторы спазмированной мускулатуры) и его низкую биодоступность, в международной практике существует опыт его применения и при позднем раскрытии зева матки во время родов.

Отмечено, что в ряде случаев его эффект превосходит эффект дротаверина и папаверина [4,6,15].

Накоплен многолетний клинический опыт применения Бускопана в акушерской практике, отраженный в базе Кокрейновской библиотеки. В 1952 г. описаны результаты по клиническому его использованию в практике родовспоможения в Германии [16]. Применение Бускопана в качестве анальгезирующего средства благоприятно сказывается на течении и исходе родов [17]. В 2005 г. были получены результаты, свидетельствующие о высокой эффективности Бускопана по укорочению длительности первого периода родов (периода раскрытия) у женщин, получавших в активную фазу родов свечи Бускопана, по сравнению с теми роженицами, которым Бускопан не назначался. Длительность первого периода родов в первой группе составила 123,86±68.89 минут, во второй группе – 368,05±133,0 минут ($p < 0,05$) [18]. Таким образом, спазмолитики, у которых нет противопоказаний и накоплен опыт применения у беременных, как правило, назначаются им в связи с болями внизу живота.

Таким образом, включение в комплексную терапию болевого синдрома селективного в отношении М-холинорецепторов спазмолитика в виде ректальных свечей, обладающего хорошим спектром эффективности и переносимости, рекомендуется к применению в составе комплексной или монотерапии болевого синдрома в результате спазма гладкой мускулатуры органов малого таза. Немаловажно, что все наблюдаемые нами пациентки хорошо переносили терапию Бускопаном (моно- или в составе комплексного лечения), побочных эффектов отмечено не было.

Однако спектр применения Бускопана не ограничивается гинекологической практикой. Препарат активно используется в терапии желчекаменной и мочекаменной болезни (желчная и почечная колика), хроническом холецистите, гипермоторных дискинезиях пищевода, желчного пузыря и желчевыводящих путей, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при пилороспазме. Препарат применяют также для рентгенологического и МРТ-исследований желудочно-кишечного тракта в случаях необходимости уменьшить тонус и перистальтику желудка и кишечника [6,19–21]. Противопоказаниями к назначению препарата являются: повышенная чувствительность к гиосцину бутилбромиду или любому другому компоненту препарата, закрытоугольная глаукома, миастения и мегаколон. В нашем наблюдении подобных состояний, ограничивающих назначение препарата, выявлено не было. К возможным побочным эффектам относятся сухость во рту, сухость кожных покровов, тахикардия; сонливость, парез accommodation; возможна задержка мочи, которая обычно не

выражена и разрешается самостоятельно. Очень редки реакции повышенной чувствительности с кожными проявлениями, крайне редко сообщалось о появлении затрудненного дыхания [5,6].

Литература

- Murphy KS, Makhlouf GM. Differential coupling of muscarinic m2 and m3 receptors to adenylyl cyclases V7VI in smooth muscle. Concurrent M2-mediated inhibition via G α 13 and m1-mediated stimulation via G β 1q. *J Biol Chem* 1997; 272: 21317–21324.
- Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9579–9584.
- Stengel PW, Cohen ML. Muscarinic receptor knockout mice: role of muscarinic acetylcholine receptors M2, M3, and M4 in carbamyl-choline-induced gallbladder contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:643–650.
- Maitai C.K., Njoroge D.K., Muiteitcc R.W. A comparative study of two antispasmodic products: Buscopan and No-spa.// *East African Medical Journal*; 1985; 62;7; 480–485.
- Guido N. Tylgat Hyoscine Butylbromide. A review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain.// *Drugs*, 2007,69;9; 1343–1357.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд. Справочное издание для врачей. Издательство Новая волна 2007, 1200 с.
- de los Santos AR, Zmijanovich R, rez Macri S, Mart ML, Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial.//*Int J Clin Pharmacol Res.* 2001;21(1):21–9.
- Hernandez Bueno JA, de la Jara D az J, Sede o Cruz F, Llorens Torres F. Analgesic-antispasmodic effect and safety of lysine clonixinate and L-hyoscinebutylbromide in the treatment of dysmenorrhea// *Ginecol Obstet Mex.* 1998 Jan;66:35–9. Spanish.
- Kemp JH. «Buscopan» in spasmodic dysmenorrhoea.//*Curr Med Res Opin.* 1972;1(1):19–25.
- PICALLO R. Treatment of dysmenorrhoea with buscopan compositum.//*Rev Esp Obstet Ginecol.* 1958 Jul–Aug;17(100):219–22.
- Вейн А.М., Левин Я.И., Московский городской сомнологический центр, 1998.
- Новик А.А., Ионова Т.И., Кайн П. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 140 с.
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression scale// *Acta Psychiatr. Scand.* 1983 – Vol.67 – P.361–370 Адаптирована Дробижевым М.Ю., 1993.
- Evangelista S. Quaternary Ammonium Derivatives as Spasmolytics for Irritable Bowel Syndrome.// *Current Pharmaceutical Design.*, 2004, 10,3561–3568.
- Aggarwal P, Zutshi V, Batra S. Role of hyoscine N-butyl bromide (HBB, buscopan (R)) as labor analgesic.// *Indian J Med Sci.* 2008 May;62(5):179–84.
- Leuxner E, Thoma J. Klinische Erfahrungen mit dem Spasmolytikum Buscopan in der Geburtshilfe// *Munchener Medizinische Wochenschrift*; 1952; 94; №12:563–7.
- Madi BC, Sandall J, Bennett R, MacLeod C. Effects of female relative support in labor: a randomized controlled trial.// *Birth (Berkeley, Calif.)*; 1999; 26;№1: 4–8.
- Sirohiwal D, Dahiya K, De M. Efficacy of hyoscine-N-butyl bromide (Buscopan) suppositories as a cervical spasmolytic agent in labour.// *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*; 2005; 45; №2: 128–9.
- Johnson W. et al. The value of hyoscine butylbromide in pelvic MRI.//*Clinical Radiology* 2007; 62;1087–1093.
- Dyde R, Chapman AH, Gale R, Mackintosh A, Tolan DJ. Precautions to be taken by radiologists and radiographers when prescribing hyoscine-N-butylbromide.//*Clin Radiol.* 2008 Jul;63(7):739–43.
- Grenacher L, Klaw M. Computed tomography of pancreatic tumors.// *Radiologie.* 2009 Jan 11 Epub ahead of print.
- Behrens C, Stevenson G, Eddy R, Mathieson J. Effect of intravenous Buscopan on colonic distention during computed tomography colonography.// *Can Assoc Radiol J.* 2008 Oct;59(4):183–90.