

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Н. Н. Дехнич

*Кафедра факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Спазм гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома при различных заболеваниях органов пищеварения, что обуславливает частое применение спазмолитических препаратов. В обзоре представлены результаты клинических исследований применения современных спазмолитиков.

Ключевые слова: спазмолитики, эффективность, нежелательные лекарственные реакции

MODERN ANTISPASMODICS IN PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST

N. N. Dekhnych

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Spasm of smooth muscle cells of internal organs underlies both chronic and acute pain during the course of different gastrointestinal diseases and hence the frequent use of antispasmodic drugs. This article reviews available in the literature data on clinical aspects of currently used antispasmodics.

Keywords: antispasmodic drugs, efficiency, adverse drug reactions

Спазмолитики принадлежат к числу препаратов, часто используемых в гастроэнтерологии. История применения алкалоидов, оказывающих спазмолитическое действие и содержащихся в растениях семейства пасленовых, насчитывает несколько веков. Впервые белладонна упомянута как лекарственное растение в травнике Фокса, изданном во второй половине XV века. Естественным биологически активным алкалоидом, содержащимся в растениях семейства пасленовых, является гиосциамин, при химическом синтезе которого образуется рацемическая форма – атропин.

Ранее атропин широко использовали в анестезиологической практике перед наркозом и операцией для предупреждения бронхоспазма, ларингоспазма, ограничения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также для уменьшения выраженности рефлекторных реакций, связанных с возбуждением блуждающего нерва. По-прежнему атропин, хотя и относительно редко, применяется в офтальмологии и кардиологии. Однако использование его в гастроэнтерологической практике с целью купирования висцеральной абдоминальной боли сопровождается развитием частых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как мидриаз, паралич аккомодации, обострение глаукомы, сухость слизистой оболочки полости рта, атония кишечника и мочевого пузыря, тахикардия и т.д. [4], что заставляет клинициста выбирать из большого арсенала спазмолитических лекарственных средств более безопасные препараты.

По механизму действия спазмолитики подразделяют на нейротропные и миотропные [3]:

- нейротропные (алкалоиды, центральные М-холиноблокаторы, периферические М-холиноблокаторы);
- миотропные (блокаторы кальциевых каналов, блокаторы натриевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, донаторы оксида азота).

Нейротропные спазмолитики блокируют М-холинорецепторы гладких мышечных клеток, снижая тонус и фазические сокращения миоцитов полых органов, что уменьшает внутрипросветное давление и устраняет ощущение боли. Кроме того, как и все спазмолитики, М-холиноблокаторы способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа, улучшая кровоснабжение его стенки.

Нейротропные спазмолитики, зарегистрированные в России:

- алкалоиды, блокирующие центральные и периферические М-холинорецепторы (атропин, гиосциамин, скополамин, платифиллин, гемикромон);
- преимущественно центральные М-холиноблокаторы (адифенин, апрофен);
- преимущественно периферические М-холиноблокаторы, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер (гиосцина бутилбромид, метофония йодид, фуброгония йодид).

Из-за неспецифичности и системности холиноблокирующего действия нейротропных спазмолитиков большинство препаратов этой группы вызывают атропиноподобные НЛР, в связи с чем в настоящее время ограниченно применяются в гастроэнтерологии. Наиболее часто используются не только по назначению врача, но и в порядке самолечения миотропные спазмолитики:

- блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид – дицетел);
- блокаторы натриевых каналов (мебеверин – дюспаталин);
- донаторы оксида азота (изосорбид динитрат, нитроглицерин);
- ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, дротаверин, бенциклан).

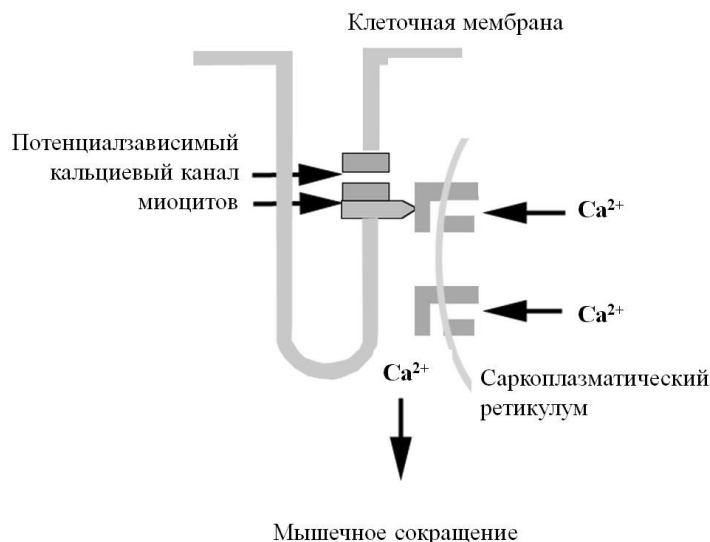


Рис. 1. Работа потенциалзависимого кальциевого канала [9]

При этом нельзя забывать, что противопоказаниями для назначения папаверина являются атриовентрикулярная блокада, глаукома, тяжелая печеночная недостаточность, пожилой возраст больного, а для дротаверина – тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность. В связи с этим все большее распространение приобретают спазмолитики с высоким профилем безопасности, а самое главное – с доказанной эффективностью.

К их числу относятся спазмолитики группы антагонистов кальция и блокаторов натриевых каналов. Представленный в нашей стране блокатор кальциевых каналов пинаверия бромид (дицетел) после приема внутрь абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) менее чем на 10%, создавая высокую внутрикишечную концентрацию [5]. Спазмолитическое действие пинаверия бромида реализуется благодаря блокированию потенциалзависимых кальциевых каналов миоцитов (рис. 1), что ведет к резкому снижению поступления экстрацеллюлярных ионов кальция в клетку, уменьшению фосфорилирования белков и переходу аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат, обеспечивающий энергией процессы соединения актина и миозина. В результате наступает миорелаксация [9].

В отличие от пинаверия бромида, блокатор натриевых каналов мебеверин (дюспаталин) на 90% абсорбируется в кишечнике после орального приема. Препарат активно метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печень. Метаболиты мебеверина (вератровая кислота и спирт мебеверина) выводятся почками. Высокие уровни вератровой кислоты в плазме достигают через 20–30 минут после приема препарата с пиковым уровнем через 1,5 часа. Спирт мебеверина выводится в виде карбоновой кислоты и деметилированной карбоновой кислоты. Период полувыведения деметилированной карбоновой кислоты составляет 5,77 ч. При этом антиспазматический эффект мебе-

верина развивается за счет блокирования натриевых каналов клеток гладкой мускулатуры и сокращения притока натрия, что предотвращает последовательность событий, в частности деполяризацию клетки, открытие кальциевых каналов и вход кальция в клетку, приводящих к мышечному спазму.

Отсутствие системного холинолитического действия, кардиотропного и системного вазодилатирующего эффектов позволяют применять пинаверия бромид и мебеверин в течение длительного времени без опасности развития НЛР, в частности гипотонии кишечника [3]. Данный эффект достигается блокированием наполнения депо внеклеточным кальцием, что делает отток калия кратковременным и постоянной гипотонии не возникает.

Спазмолитики в терапии синдрома раздраженного кишечника

Клинические исследования показали высокую эффективность современных спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других заболеваний, сопровождающихся спастической дискинезией толстой кишки.

Особый интерес представляют результаты мета-анализа 23 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности используемых в терапии СРК препаратов, оказывающих спазмолитическое действие [10]. Оценивали эффективность лечения СРК, купирование боли и частоту развития НЛР при применении 6 препаратов: пинаверия бромида, мебеверина, гиосцина бутилбромида, циметропия бромида (не зарегистрирован в РФ), отилония бромида (не зарегистрирован в РФ) и тримебутина (агонист периферических μ -, κ -, δ -опиатных рецепторов). Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 1888, из них 945 получали активную терапию спазмолитическими препаратами и 943 – плацебо.

Таблица 1. Оценка эффективности лечения СРК спазмолитиками, зарегистрированными в России

ПРЕПАРАТ	ОШ	95-% ДИ
Пинаверия бромид	2,15	0,96–4,83
Мебеверин	2,04	1,15–3,63
Гиосцина бутилбромид	1,56	1,14–2,15
В среднем	2,13	1,77–2,58

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОШ=1 – отсутствие эффекта.

Общее улучшение течения СРК отмечено у 38% пациентов в группе плацебо и у 56% больных, принимавших спазмолитики ($p < 0,05$). При этом были выявлены различия между препаратами: среднее отношение шансов (ОШ) – 2,13; $p < 0,001$ (95-% доверительный интервал – ДИ – 1,77–2,58) – табл. 1 [10].

Исходя из представленных результатов, из доступных в России спазмолитиков наиболее эффективен в терапии СРК пинаверия бромид (ОШ – 2,15).

По данным того же мета-анализа, купирование болевого синдрома при СРК (11 рандомизированных исследований) зарегистрировано у 41% пациентов в группе плацебо ($n=568$) и у 53% больных, принимавших спазмолитики ($n=567$). Были выявлены различия между препаратами: среднее ОШ – 1,65; $p < 0,001$ (95-% ДИ – 1,3–2,10) – табл. 2 [10].

В заключительной части мета-анализа представлены результаты 18 рандомизированных исследований оценки частоты возникновения НЛР. Продemonстрировано отсутствие статистически значимых различий между плацебо и спазмолитиками. Так в группе плацебо ($n=691$) частота развития НЛР – 10%, а в группе спазмолитиков ($n=693$) – 14%. При этом чаще НЛР отмечены в группе циметропия бромида и гиосцина бутилбромида [10].

Таким образом, по результатам мета-анализа спазмолитики в терапии СРК эффективны. Из имеющихся в России современных спазмолитических лекарственных средств наибольшее положительное действие на течение СРК и купирование боли оказал пинаверия бромид. Частота развития НЛР при использовании современных спазмолитиков сопоставима с таковой у плацебо.

Спазмолитики в терапии дискинезии желчных путей

К сожалению, на сегодня недостаточно адекватных исследований, в которых сравнивали бы эффективность современных спазмолитиков в терапии дискинезии желчных путей с позиции медици-

ны, основанной на доказательствах. Опубликованы результаты отдельных небольших рандомизированных исследований, демонстрирующих влияние современных спазмолитиков на сфинктер Одди и желчный пузырь.

Так, по данным С. DiSomma и соавт., применение 15 мг пинаверия бромида через 12–15 дней после холецистэктомии сопровождалось у всех обследованных ($n=10$) снижением давления в холедохе; давление измеряли через 1 ч. после приема препаратов. Среднее давление в холедохе до приема пинаверия бромида составляло $7,1 \pm 0,25$ мм рт. ст., после приема препарата – $3,1 \pm 0,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и соответственно $7,0 \pm 0,2$ и $6,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. в группе плацебо. Приведенные данные показывают, что пинаверия бромид воздействует на общий желчный проток и на сфинктер Одди [6].

По данным российских исследователей [1] у пациентов ($n=90$) с некалькулезным холециститом и гиперкинезией желчного пузыря отилония бромид и пинаверия бромид расслабляли желчный пузырь эффективнее, чем дротаверин [1]. При этом определяли коэффициент релаксации (КР), равный соотношению объема желчного пузыря до и после использования спазмолитиков. У пациентов, принимавших отилония бромид, КР составил $1,6 \pm 0,15$, при приеме пинаверия бромида – $1,25 \pm 0,2$, после приема но-шпы – $1,08 \pm 0,1$ [10], что демонстрирует преимущество спазмолитиков из группы антагонистов кальция перед ингибиторами фосфодиэстеразы.

По данным исследования И. В. Маева (2007 г.) при оценке эффективности применения мебеверина в составе стандартной терапии пациентов с хроническим бескаменным холециститом в сочетании с гипокинезией желчного пузыря, спазмом сфинктера Одди и спазмом сфинктера Люткенса ($n=99$) в сравнении со стандартной терапией больных с одноименной билиарной патологией ($n=92$), достоверно установлено, что применение мебеверина у пациентов с хроническим бескаменным холециститом

Таблица 2. Эффективность купирования болевого синдрома при СРК спазмолитиками, зарегистрированными в России

ПРЕПАРАТ	ОШ	95-% ДИ
Пинаверия бромид	2,64	0,94–7,41
Мебеверин	1,70	0,87–3,34
Гиосцина бутилбромид	0,99	0,65–1,51
В среднем	1,65	1,30–2,10

и первичными дисфункциональными нарушениями желчевыводящих путей приводит к быстрому купированию болевого, диспептического синдромов и коррекции нарушений полостного пищеварения. Применение мебеверина более чем у 50% больных привело к нормализации как первичных, так и вторичных дисфункциональных нарушений желчевыделения, а у остальных к улучшению функциональных показателей. Так, по данным фракционного хроматического дуоденального зондирования, у пациентов с хроническим бескаменным холециститом и вторичными функциональными расстройствами желчеотделения на фоне применения мебеверина нормализация функции билиарного аппарата отмечена у 57,1% пациентов с сопутствующей гипокинезией желчного пузыря, у 60% больных со спазмом сфинктера Одди и у 44,5% пациентов со спазмом сфинктера Люткенса. При этом исследователи не выявили развития НЛР на фоне терапии мебеверином в дозе 200 мг 2 р/сут в течение 6 месяцев [2].

Спазмолитики в подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием

Проведено множество исследований, демонстрирующих эффективность спазмолитиков в подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием.

Весьма интересно проспективное, рандомизированное исследование J. Lee и соавт. Определяли степень спазма при фиброколоноскопии у пациентов, предварительно принимавших гиосцина бутилбромид ($n=58$) или плацебо ($n=58$). Количество больных с низкой степенью спазма – 0 (спазм отсутствует), с I (незначительный спазм, индуцированный

исследованием) и II (спазм <1 ч) – соответственно 5 (8,6%); 31 (53,4%) и 22 (37,9%) в группе гиосцина бутилбромида и 10 (17,2%); 46 (79,3%) и 2 (3,4%) в группе плацебо ($p<0,001$). На фоне приема гиосцина бутилбромида определено большее число полипов, чем в группе плацебо ($1,21\pm 2,23$ против $0,41\pm 0,91$; $p=0,060$), что предположительно свидетельствовало об улучшении визуализации [8].

По результатам двойного слепого исследования A. Lamazza, в которое вошли 18 больных с заболеванием поджелудочной железы и желчевыводящих путей, нуждающихся в проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, отмечено сокращение длительности исследования и улучшение его переносимости на фоне приема пинаверия бромида. Препарат принимали 2 раза в день по 100 мг за 3 дня, а затем – 100 мг за 1 ч. до исследования. При оценке двигательной активности сфинктера Одди, по данным эндоскопической манометрии, выявлено сокращение амплитуды и продолжительности многофазной деятельности сфинктера Одди у всех обследованных [7].

Следует отметить, что в целом доказательная база использования спазмолитических препаратов не очень обширна; для выработки рекомендаций, обоснованных с точки зрения доказательной медицины, необходимы дополнительные исследования. Однако уже имеющиеся данные свидетельствуют о том, что современные спазмолитики эффективны и показаны как средства симптоматического устранения боли, дискомфорта и нарушения моторики при спазмах кишечника, СРК, дискинезии желчных путей, а также при подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием.

Список литературы

1. Бартош Л. Ф., Балакина И. В., Гриднева Л. М. Новые подходы к диагностике и лечению гиперкинетической дискинезии желчных путей, ассоциированной с хроническим некалькулезным холециститом // *Клин. мед.* – 2004. – Т.9., № 82. – С. 57–59.
2. Маев И. В., Самсонов А. А., Ульянов Е. В., Никушкина И. Н., Салова Л. М., Шах Ю. С. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2007. – № 2. – С. 120–125.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Compendium / под общ. ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: Литтерра, 2006. – 552 с.
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Выпуск XII. – М.: Эхо, 2011. – 956 с.
5. Boyer J., Magous R. et al. Contraction of human colonic circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide // *Cell Calcium.* – 2001. – V. 29, N6. – P. 429–438.
6. DiSomma C., Reboa G. et al. Effects of pinaverium bromide on Oddi's sphincter // *Clin. Ther.* – 1986. – V.9. – N1. – P. 119–122.
7. Lamazza A., Tofi A., Bolognese A. et al. Effects of pinaverium bromide in the premedication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and on motor activity of the sphincter of Oddi // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1986. – V.10, N4. – P. 280–284.
8. Lee J., Cheon J., Park J. et al. Effects of Hyosine N-butyl bromide on the detection of polyps during colonoscopy // *Hepatogastroenterol.* – 2010. – V.57, N97. – P. 90–94.
9. Malysz J., Faraway L., Christen M. et al. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1997. – V.75, N8. – P. 969–975.
10. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. V.15, N3. – P. 355–361.