

УДК 615.217:616.3+616-036.8

Спазмолитики в практике гастроэнтеролога

М.Г. Курченко, И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, кафедра терапии и семейной медицины ФПО.

Ключевые слова: спазмолитические препараты, абдоминальный болевой синдром, медикаментозная терапия.

Спазмолитики — это группа фармакологических средств с различными механизмами действия, основным эффектом которых является подавление процессов мышечного сокращения на уровне гладкомышечных клеток внутренних органов и сосудов.

Основные клинические эффекты спазмолитиков:

1. Снижение тонуса стенки полого органа и внутрипросветного давления.
2. Купирование болевого синдрома.
3. Восстановление пассажа содержимого ЖКТ.
4. Улучшение кровоснабжения стенки органа.

Наиболее частым показанием

к назначению спазмолитиков являются заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся болевым синдромом.

Боли в животе, или абдоминальные боли, как правило, являются отражением того или иного патологического процесса в брюшной полости. По продолжительности они могут быть острыми или хроническими. По механизмам возникновения выделяют следующие разновидности абдоминальных болей:

1. Спастические (возникают в результате спастического сокращения гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта).
2. Дистензионные (возникающие вследствие растяжения полых органов брюшной полости);
3. Перитонеальные (связанные с поражением брюшины);
4. Сосудистые (возникающие при ишемическом повреждении органов брюшной полости) [1].

Механизмы абдоминальной боли при заболеваниях органов пищеварения

Нарушение двигательной функции:

- √ спастические сокращения гладких мышц
- √ атония, стаз с повышением внутрипросветного давления
- √ растяжение стенки полого органа
- Метеоризм
- √ растяжение стенки полого органа
- √ сегментарное усиление сокращения гладких мышц
- √ стимуляция рецепторов кишечной стенки (в том числе болевых)

Висцеральная гиперчувствительность (т.е. изменение чувствительности рецепторного аппарата к различным раздражителям)

Основные заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся абдоминальным болевым синдромом [3].

Нозология	Генез боли
Синдром раздраженного кишечника	Нарушение моторной функции кишечника
Функциональная диспепсия	Спастические сокращения мышц желудка и дистальных отделов двенадцатиперстной кишки в результате нарушения моторики
Функциональные абдоминальные боли	Висцеральная гиперчувствительность
Билиарные дисфункции	Нарушение сократительной функции ЖП, гипертонус сфинктера Одди, приводящие к повышению давления желчи
Воспалительно-деструктивные заболевания пищеварительного канала (эзофагиты, язвенная болезнь)	Раздражение чувствительных рецепторов, что приводит к спазму гладких мышц органа
Панкреатит	Повышение давления в панкреатических протоках вследствие воспаления, отека, обструкции и/или спазма.

и снижение болевого порога) [3].

С учетом вышеперечисленных механизмов Sorazziagi было предложены следующие механизмы купирования болевого синдрома:

1. Этиологическое и патогенетическое лечение основного заболевания.

2. Нормализация моторных расстройств.

3. Снижение висцеральной гиперчувствительности.

4. Коррекция механизмов восприятия боли.

Снижению висцеральной гиперчувствительности в настоящее время уделяется большое внимание во всем мире, однако для этого пока нет лекарственных средств с доказанной эффективностью. Гиперчувствительность опосредуется болевыми рецепторами в центральной нервной системе и на периферии в нервной системе кишечника. В формировании субъективного ощущения боли принимают участие многочисленные регуляторные пептиды и нейротрансмиттеры. Перспективы в этом направлении связывают с препаратами, влияющими на эти структуры, в частности, на разные типы серотониновых рецепторов. Эти средства сейчас находятся на стадии клинических испытаний. На них же возлагаются надежды как на активные регуляторы моторики. На сегодняшний день для уменьшения гиперчувствительности реально применяются только антидепрессанты [2].

Что касается коррекции механизмов восприятия боли, то среди лечебных методов, оказывающих действие на центральном уровне, очень важным является контакт врача с больным, психотерапевтическое воздействие с объяснением причин заболевания и возможных путей его устранения с учетом психосоциального фактора. Фармакологическая коррекция психоневротических нарушений проводится, прежде всего, антидепрессантами. Традиционно используются трициклические антидепрессанты - amitriptilin, но в последнее время он уступает место препаратам нового поколения - ингибиторам обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин и др.). Антидепрессанты, кроме непосредственного психотропного действия, рассматриваются также и как анальгезирующие средства. Но обезболивающий эффект этой группы препаратов связан не с устранением причины боли, а с изменением ее субъективного восприятия, т.е. можно считать, что они понижают болевую гиперчувствительность на центральном уровне. Также, в зависимости от вида психопатологического синдрома, используются бензодиазепины, сульприд (эглонил) [2].

Таким образом, основное значение в патогенезе большинства гастроэнтерологических заболеваний, протекающих с болевым синдромом, принадлежит нарушению

моторной функции, преимущественно спастическим, гиперкинетическим расстройствам.

Спазм — это патологическое сокращение отдельных мышц или мышечных групп, что не только провоцирует болевые ощущения, но и приводит к ухудшению кровоснабжения органа. Таким образом, спазмолитики не только купируют боль и способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа, но и, благодаря устранению патологического спазма, улучшают кровоснабжение его стенки.

Как известно, состояние сократительного аппарата мышечной клетки находится в прямой зависимости от концентрации ионов кальция в цитоплазме. Последние связываются со специфическим кальций-связывающим белком кальмодулином с образованием кальций-кальмодулинового комплекса, который, в свою очередь, активирует фермент киназу легких цепей миозина. Этот фермент отщепляет фосфорный остаток от молекулы аденозинтрифосфорной кислоты, связанной с волокнами двигательного белка миозина. Благодаря этому миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком — актином. Между актином и миозином устанавливаются активные молекулярные связи, благодаря которым они смещаются по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клет-

ки [1].

Помимо нейрогуморальной регуляции сократительной функции в гладкомышечной клетке имеется система внутриклеточных мессенджеров, способствующих ее расслаблению. К ним относятся молекулы циклических нуклеотидов — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые обладают свойством снижать содержание ионов кальция в цитоплазме, что способствует снижению сократительной активности клетки.

Циклические формы АМФ и ГМФ образуются из неактивных монофосфатов АМФ и ГМФ под действием ферментов аденилат- и гуанилатциклазы соответственно. Другой фермент, фосфодиэстераза, напротив, катализирует распад циклического АМФ и ГМФ до неактивных форм. Таким образом, для достижения антиспастического эффекта следует либо повышать активность аденилат- или гуанилатциклазы (такие препараты еще не разработаны), либо угнетать действие фосфодиэстеразы.

Согласно механизму действия выделяют следующие группы спазмолитиков:

1. Препараты, действующие на этапе проведения нервного импульса (нейротропные спазмолитики):

1.1. Холинолитические средства — бутилскополамин, прифиниум бромид (Но-спазм) и др.

2. Препараты, действующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики):

2.1. Блокаторы натриевых каналов — мебеверин (Дюспаталин);

2.2. Блокаторы кальциевых каналов — пинавериум бромид (Дицетел), отилония бромид (Спазмомен);

2.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы — папаверин, дротаверин (Но-шпа);

2.4. Донаторы оксида азота

(нитраты).

3. Комбинированные препараты: Метеоспазмил (альверин + симетикон), Циклопар (дицикломин + парацетамол).

По механизму действия спазмолитики делятся на две основные группы: нейротропные и миотропные.

Нейротропные спазмолитики действуют путем нарушения передачи нервных импульсов на уровне нервных окончаний, стимулирующих сокращение гладкой мускулатуры (относящихся к парасимпатической нервной системе). Основную подгруппу нейротропных спазмолитиков составляют М-холинолитики.

М-холинолитики.

Механизм действия: блокада М-холинорецепторов мембран гладкомышечных клеток, что препятствует деполяризации клеточной мембраны.

Основные представители: бутилскополамин, прифиниум бромид (Но-спазм).

М-холиноблокаторы являются мощными спазмолитическими средствами. Помимо расслабления гладкой мускулатуры, эти препараты также оказывают антисекреторное действие, что имеет значение при некоторых нозологиях, в патогенезе которых имеет значение секреторный компонент (острый панкреатит, билиарные дисфункции и др). Особенностью действия М-холиноблокаторов является определенная селективность в отношении верхних отделов желудочно-кишечного тракта: они в 3-10 раз эффективнее влияют на желудок, чем на толстый кишечник. Этот эффект обусловлен неравномерным распределением М-холинорецепторов в желудочно-кишечном тракте: наибольшая их плотность наблюдается в слизистой оболочке желудка, далее в порядке убывания идет толстая, прямая, слепая, тощая и двенадцатиперстная кишка. Кроме того, лишь 20–40% сокращений

мускулатуры толстой кишки опосредуется М-холинорецепторами. В основном же сократительная активность толстого кишечника стимулируется нехолинергическими медиаторами. Это объясняет ограниченную эффективность антихолинергических средств при спастических явлениях в нижних отделах желудочно-кишечного тракта [1].

Применение М-холинолитиков в качестве спазмолитических препаратов существенно ограничено высокой частотой побочных эффектов, обусловленных блокадой М-холинорецепторов других локализаций. Характерными побочными эффектами М-холинолитиков являются негативное влияние на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, артериальная гипертензия, сердечные аритмии), мидриаз и паралич аккомодации, задержка мочеиспускания, сухость во рту.

Одним из общих недостатков нейротропных спазмолитиков является своего рода ограниченность действия: эти препараты устраняют спазмогенные импульсы, поступающие лишь со стороны парасимпатической нервной системы. При этом в свете последних научных данных, регуляция сократительной активности гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта достаточно сложна, и включает центральные (цефалические рефлексы), гуморальные факторы, а также локальные рефлексы, вызываемые растяжением полового органа и воздействием компонентов пищи.

Этого недостатка лишены миотропные спазмолитики, которые уменьшают мышечный тонус путем прямого воздействия на гладкомышечную клетку.

Миотропные спазмолитики.

Механизм действия: непосредственное влияние на гладкомышечную клетку, что в конечном итоге приводит к уменьшению

концентрации ионов кальция и препятствует соединению актина с миозином.

Миотропные спазмолитики включают несколько основных подгрупп препаратов: блокаторы натриевых каналов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы.

Блокаторы натриевых каналов

Механизм действия:

1. Блокада быстрых натриевых каналов, что предупреждает деполяризацию клеточной мембраны гладкомышечной клетки.

2. Препятствие пополнения мембранных депо кальция, что препятствует гиперполяризации мембраны и развитию длительного расслабления или гипотонии гладкомышечной клетки.

Представители: мебеверин (Дюспаталин).

Неоспоримым преимуществом блокаторов натриевых каналов является отсутствие развития гипотонии желудочно-кишечного тракта. Это объясняется следующим. Клетки гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта имеют α_1 -адренорецепторы, которые функционально связаны с депо кальция на клеточной мембране, постоянно пополняющимся из внеклеточной среды. Стимуляция норадреналином приводит к мобилизации кальция из этого депо во внутриклеточное пространство и параллельно — к открытию калиевых каналов. Отток калия из клетки сопровождается гиперполяризацией и снижением тонуса. Блокаторы натриевых каналов блокируют пополнение депо внеклеточным кальцием. В таком случае, при активации α_1 -адренорецепторов, депо кальция опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно выход калия из клетки имеет место кратковременно и постоянного расслабления гладкой мускулатуры не развивается.

Помимо этого, блокаторы на-

триевых каналов практически селективно расслабляют гладкие мышцы пищеварительного канала, преимущественно толстой кишки, не влияя на гладкомышечные элементы стенки сосудов [4].

Блокаторы кальциевых каналов

Механизм действия: блокада кальциевых каналов мембран гладкомышечных клеток, что предупреждает вход кальция внутрь клетки и его взаимодействие с кальмодулином.

Представители: пинавериум бромид (Дицетел), отилония бромид (Спазмомен)

Так как процесс мышечных сокращений на конечном этапе зависит от поступления в клетку ионов кальция и образования кальций-кальмодулинового комплекса, созданы препараты, селективно блокирующие кальциевые каналы гладких мышц желудочно-кишечного тракта.

Мышечная клетка кишечной стенки осуществляет свою сократительную способность с помощью ионов кальция. Существуют два возможных пути поступления ионов кальция в клетку: вход кальция из внеклеточного пространства по медленным потенциал-зависимым кальциевым каналам мембран и высвобождение кальция из внутриклеточных депо через рецептор-зависимые кальциевые каналы. Различают два вида сокращений гладкой мускулатуры кишечника: тоническое и фазовое. Тонические сокращения поддерживают базальный тонус стенки кишки и сфинктеров во время голодания; фазовые сокращения представляют собой ритмичные сокращения кишечной стенки, обеспечивающие пропульсивное движение пищи по кишечнику. Механизм развития тонических и фазовых сокращений зависит от разного уровня поступления ионов кальция в клетки. Поступление ионов кальция внутрь клетки по кальциевым каналам вызывает тоническое сокращение;

мобилизация кальция под действием нейромедиаторов (ацетилхолина, катехоламинов) из плотных кальциевых депо, например, саркоплазматического ретикулула, приводит к фазовому сокращению. Количество внутриклеточных депо в ЖКТ неодинаково: больше всего их локализовано в гладкой мускулатуре толстой кишки, меньше всего - в 12-перстной и тонкой кишке [1].

Существенным преимуществом селективных блокаторов кальциевых каналов считается отсутствие системных холинолитических эффектов и системного вазодилатирующего и кардиотропного действия, свойственного блокаторам кальциевых каналов группы нифединина.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Механизм действия: блокада фермента фосфодиэстеразы, что приводит к повышению концентрации цАМФ в цитоплазме гладкомышечных клеток и, как следствие, к снижению концентрации внутриклеточного кальция.

Представители: папаверин, дротаверин (Но-шпа).

Как было указано выше, внутриклеточная концентрация циклических нуклеотидов цАМФ и цГМФ определяется относительной скоростью их образования с помощью агонист-индуцируемой стимуляции аденилатциклазы (агонист - норадреналин) и гуанилатциклазы (агонист - ацетилхолин), а также скоростью их гидролиза ферментом фосфодиэстеразой. По данным серии экспериментальных исследований установлено около 7 различных разновидностей фосфодиэстеразы: Ca^{2+} -кальмодулин-зависимые (ФДЭ I), цГМФ-стимулируемые (ФДЭ II), цГМФ-ингибируемые (ФДЭ III), цАМФ-специфические (ФДЭ IV), цГМФ-специфические (ФДЭ V), фотоспецифические (ФДЭ VI), высокоаффинные (устойчивые) (ФДЭ VII). ФДЭ, выделенные из различных тканей,

содержат все изоферменты, но в разных количествах. Результаты исследований показали, что гладкая мускулатура толстого кишечника содержит почти все изоформы фосфодиэстеразы, основное значение среди которых имеет ФДЭ IV. Обнаружено, что дроптаверин (Но-шпа) обладает более или менее выраженной селективностью в отношении ФДЭ IV, что дает основание говорить о некоторой избирательности действия на желудочно-кишечный тракт [1].

За последние несколько десятилетий, в связи с внедрением в клиническую практику высокоинформативных инструментальных методов исследования повысилась частота диагностики функциональ-

ных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Предполагается, что от 40 до 70% больных, обращающихся за медицинской помощью к гастроэнтерологу, имеют функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта. Так как при этих нозологиях не удается выявить конкретные этиологические факторы, единственным возможным терапевтическим подходом является применение патогенетической терапии, которая, в первую очередь, должна включать средства, воздействующие на моторику желудочно-кишечного тракта. В связи с этим в терапии функциональных желудочно-кишечных расстройств ведущее место занимают именно спазмолитики.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Но-шпа – классика спазмолитической терапии. // *Русский медицинский журнал*. – 2002. – №15.
2. Лобаков А.И., Белоусова Е.А. Абдоминальная боль – трудности трактовки и методы купирования. // *Врачебная газета*. – 2001. – №5.
3. Фадеев Г.Д. Абдоминальная боль в терапевтической практике: от патогенеза к лечению. // *Doctor*. – 2003. – №4.
4. Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2002. – №5. – С. 6 – 11.

Спазмолітики в практиці гастроентеролога

Курченко М.Г., Кляритська І.Л.

В статті зроблено огляд спазмолітичних засобів лікування абдомінального болю. Проведена порівняльна оцінка різних груп спазмолітичних засобів. Наведені сучасні погляди на механізми абдомінального болю при різних гастроентерологічних хворобах і роль спазмолітиків у їх комплексному лікуванні.

Spasmolytics in gastroenterological practice

Kurchenko M.G., Klyaritskaya I.L.

The article reviews spasmolytic agents regarding to the treatment of abdominal pain. The comparative estimation of efficiency of definite drug groups was performed. Modern approaches to pathogenesis of abdominal pain in various gastroenterological diseases and the role of spasmolytics in their complex treatment are presented.