

## СПАЗМОЛИТИКИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

*Е.А. Белоусова*

Спазмы гладких мышц разных отделов пищеварительной системы часто возникают как при органической, так и функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Спастические сокращения, сопутствующие органическим заболеваниям (пилороспазм при язвенной болезни, спазм шейки желчного пузыря при желчнокаменной болезни и др.) имеют вторичный характер и усугубляют болевой синдром, вызванный основным деструктивным, воспалительным или неопластическим процессом. При функциональных расстройствах (ФР) спазм гладкой мускулатуры может быть ведущим проявлением заболевания, являясь главной причиной боли и вызывая нарушение функций ЖКТ. ФР принято называть симптомокомплексы со стороны различных органов пищеварительной системы, возникновение которых нельзя объяснить органическими причинами - воспалением, деструкцией и др. ФР широко распространены, особенно в промышленно развитых странах. Этой патологией страдает предположительно 20-30% населения земного шара. Среди больных, обращающихся в гастроэнтерологические кабинеты, от 30 до 50% имеют симптомы различных ФР [11].

Классификация, принятая в рамках "Римских критериев II", включает ФР на любом уровне ЖКТ - от пищевода до прямой кишки. Большинство этих расстройств сопровождается гиперкинетическими реакциями гладких мышц и развитием спазма. Это касается функциональной дисфагии, функциональной боли за грудиной и пилороспазма, кишечных и билиарных нарушений.

В соответствии с римскими критериями, центральное место среди функциональных расстройств занимают кишечные дисфункции: синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диарея, функциональный запор, функциональная абдоминальная боль. Практически все они проявляются нарушением кишечного транзита или абдоминальной болью, вызванной кишечным спазмом.

Существенное место среди причин гладкомышечного спазма принадлежит билиарным дисфункциям [8,16]. Функциональные нарушения желчного пузыря (ЖП) проявляются нарушением сократительной функции, следствием чего является нарушение эвакуации желчи и растяжение пузыря, что вызывает болевые ощущения. Среди причин, вызывающих дисфункцию ЖП, безусловно, преобладают характерные для всех ФР. Следует, однако, иметь в виду и ряд специфических причин, таких как генетически обусловленная патология гладких мышц ЖП, дискоординация работы ЖП и пузыря или общего желчного протока, воспалительные изменения стенки ЖП, а также системные заболевания: сахарный диабет, склеродермия, различные нейропатии и др.

Дисфункция сфинктера Одди (СО), согласно римским критериям, может быть связана с функциональными моторными, обычно спастическими, нарушениями сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока или их общего ампулярного протока [8]. В зависимости от этого клиническая картина дисфункции СО преимущественно проявляется симптомами поражения билиарного тракта, поджелудочной железы или обоими симптомокомплексами. В любом случае, дисфункция СО сопровождается абдоминальной болью спастического характера. Чаще всего это отмечается после холецистэктомии. Следует учитывать, что нарушения сфинктерного аппарата могут быть не только функционального, но органического происхождения - стеноз сфинктера или дистальной части общего желчного протока после холецистэктомии, опухоль фатерова соска.

Двигательная функция ЖКТ находится под контролем многочисленных регулирующих импульсов со стороны центральной, периферической и энтеральной нервных систем. Кроме того, моторная активность регулируется большой группой желудочно-кишечных пептидов и биоактивных молекул, действующих паракринно и как нейротрансмиттеры на уровне подслизистого (Мейснеровского) и межмышечного (Ауэрбаховского) нервных сплетений [13,15,19,21] (рис. 1). Все компоненты этой системы поддерживают равновесие между стимулирующими и ингибирующими импульсами, что определяет нормальный тонус и сократительную активность гладких мышц. Парасимпатическая и симпатическая нервная системы оказывают на ЖКТ разнонаправленное сбалансированное действие. Парасимпатическая система вызывает сокращение, а симпатическая - расслабление гладкой мускулатуры. На конечном этапе сбалансированная работа гладкомышечного аппарата зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Увеличение концентрации сопровождается образованием комплекса актин-миозин и сокращением, а ее снижение ведет к релаксации гладких мышц.

Гомеостаз  $Ca^{++}$  в миоците осуществляется с помощью нескольких перечисленных ниже механизмов [18]:

Концентрация ионов кальция в цитоплазме миоцита повышается при их поступлении через специализированные мембранные каналы и из саркоплазматического ретикулума.

Открытие кальциевых каналов сопряжено с работой натриевых каналов - импульсы со стороны парасимпатической нервной системы через мускариновые рецепторы способствуют открытию каналов для натрия и его входу в клетку, что сопровождается деполяризацией мембраны и открытием потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Увеличение концентрации  $Ca^{++}$  приводит к образованию комплекса кальций-кальмодулин, фосфорилированию миозина и образованию актин-миозинового комплекса (процесс требует больших энергетических затрат в виде АТФ).

Основной механизм снижения тонуса и сократительной активности гладких мышц зависит от импульсов со стороны симпатической нервной системы и стимуляции норадреналином  $\alpha$ -адренергических рецепторов на поверхности миоцита. При этом из клетки выходят ионы калия, что опосредовано вызывает закрытие каналов для  $Ca^{++}$  и снижение его концентрации.

Релаксации гладких мышц способствует также цАМФ. Один из механизмов мышечного расслабления является цАМФ-зависимым и регулируется по принципу отрицательной обратной связи: увеличение концентрации  $Ca^{++}$  приводит к увеличению внутриклеточного цАМФ, что, в свою очередь, ведет к снижению содержания ионов кальция в цитоплазме [2].

Снижение концентрации  $Ca^{++}$  происходит также при его высвобождении из соединения с кальмодулином и выхода из клетки, что стимулируется цГМФ-зависимой протеинкиназой [2,18].

Выход кальция из клетки может происходить и при помощи кальциевого насоса - кальциевой АТФ-азы на внутренней поверхности мембраны. Для осуществления этого процесса необходим АТФ.

В общем случае патогенез гладкомышечного спазма независимо от уровня поражения обусловлен нарушением взаимодействий между больным органом-мишенью и регуляторными системами, так как любой висцеральный орган и весь ЖКТ в целом находятся под контролем многочисленных регулирующих влияний [9,11,15,21]. Патология вызвана нарушением координации на любой из указанных осей и всей системы в целом (рис. 1 и 2). Это может быть стресс, приводящий к изменению импульсов со стороны ЦНС,

усиление парасимпатических или ослабление симпатических влияний. В патологических взаимодействиях, развитии спазма и абдоминальной боли немаловажную роль играет нарушение баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинин, мотилин, серотонин, нейротензин, эндогенные опиаты - энкефалины и эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид), контролирующими основные кишечные функции [15].



Рис. 1. Регуляторные взаимосвязи в ЖКТ

Поскольку гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли, то его купирование становится очень актуальной задачей, но ее решение при органических и, особенно, функциональных расстройствах может представлять значительные трудности из-за комплексности патогенетических механизмов. В настоящее время нет идеальных средств для подобной коррекции. Лечение должно быть комбинированным, направленным на ликвидацию взаимозависимых центральных и висцеральных негативных влияний.

Таблица. Релаксанты гладкой мускулатуры ЖКТ

Холинолитики
атропинового ряда (M2)
гастроцепинового ряда (M1)
производные скополамина (гиосцина бутилбромид)
Миотропные спазмолитики
прямого действия
мебеверина
папаверина
дротаверин
селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ
пиноверия бромид
отилония бромид

Теоретически действие на гладкие мышцы может оказываться на любом уровне: ЦНС, периферическая, энтеральная или гуморальная регуляция. На практике эта задача оказывается достаточно сложной. Определенную роль играет уменьшение стресса и применение психотропных препаратов, так как антидепрессанты и анксиолитики оказывают умеренное расслабляющее действие на гладкие мышцы. Но этого, безусловно, недостаточно.

В настоящее время с целью нормализации моторики на уровне энтеральной нервной системы, пептидергической и серотонинергической регуляции формируются несколько новых лечебных направлений, основанных на блокировании серотониновых, холецистокининовых и опиоидергических импульсов, вызывающих моторные нарушения и висцеральную гипералгезию (рис. 3). Разработан целый ряд препаратов - агонистов или антагонистов серотониновых рецепторов разного типа (ондансетрон, алосетрон, тегасерод), антагонистов холецистокинина (локсиглумид), каптапипатных агонистов (федотизин), которые пока находятся в разных стадиях клинических испытаний [13,16,17]. На эти препараты возлагают большие надежды, но их клиническая эффективность пока не доказана.

Для достижения релаксационного эффекта на периферическом уровне, снижения сократительной активности гладких мышц, устранения спазма и восстановления нормального транзита применяют релаксанты гладкой мускулатуры ЖКТ - холинолитики и миотропные спазмолитики [7,20] (табл.).

Поскольку сократительная активность гладких мышц инициируется парасимпатической нервной системой и стимуляцией ацетилхолином М-холинорецепторов на клеточной мембране миоцита, то применение антихолинергических средств абсолютно обосновано и достаточно эффективно. Из антихолинергических препаратов наибольшим спазмолитическим действием с менее выраженными, чем у атропина, побочными эффектами обладает гиосцина бутилбромид, блокирующий М3-холинорецепторы. Однако холинолитики, обладая системным действием, оказывают большое количество хорошо известных побочных эффектов на различные органы и системы, что особенно заметно проявляется при курсовом приеме. Это не позволяет применять их для систематического лечения, в котором нуждаются больные с ФР ЖКТ.

На настоящий момент препаратами выбора для снятия спазма любого генеза и купирования боли, особенно при функциональных нарушениях, остаются миотропные спазмолитики. Они воздействуют на конечный этап формирования гиперкинезии, независимо от ее причины и механизма. Существует несколько групп спазмолитиков, различающихся по механизму действия.

Традиционно используемые спазмолитики прямого действия, такие как папаверин и дротаверин не обладают избирательностью действия, т.е. влияют на все ткани, где присутствуют гладкие мышцы, в т.ч. на сосудистую стенку, вызывая вазодилатацию. По механизму релаксирующего действия они являются ингибиторами фосфодиэстеразы - фермента, разрушающего внутриклеточный цАМФ и, по-видимому, цГМФ. Как было сказано выше, гомеостаз кальция в миоците регулируется разными механизмами, в т.ч. и циклическими нуклеотидами. Ингибирование фосфодиэстеразы способствует накоплению в миоците цАМФ и цГМФ, что уменьшает концентрацию Са<sup>++</sup> и приводит к расслаблению гладких мышц [2,5].

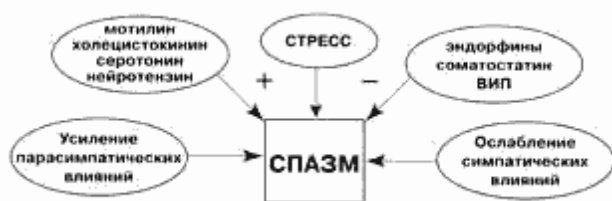


Рис. 2. Механизмы развития гладкомышечного спазма ЖКТ

Существует точка зрения, что в гладкой мускулатуре сосудистой системы механизм мышечного расслабления, зависимый от циклических нуклеотидов, преобладает над

другими, поэтому спазмолитический сосудистый эффект папаверина и дротаверина может быть выражен сильнее, чем влияние на гладкие мышцы ЖКТ [2]. Вероятно, по этой же причине немногочисленные побочные эффекты этих препаратов имеют кардиоваскулярную направленность. Дротаверин обладает более выраженным, чем папаверин, спазмолитическим действием и, как правило, достаточно эффективно купирует острый спазм при разных патологических состояниях. Однако при хронической патологии, такой как СРК или билиарные расстройства, перорального приема этих средств в терапевтических дозах часто недостаточно, и возникает необходимость увеличения их дозы или парентерального введения. Хотя дротаверин и папаверин обычно хорошо переносятся, в больших дозах или при внутривенном применении они могут вызывать головокружение, понижение возбудимости миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости, вплоть до развития атриовентрикулярной блокады.

Высокой антиспастической активностью обладает мебеверин гидрохлорид, имеющий ряд безусловных преимуществ перед другими спазмолитическими средствами. Мебеверин обладает селективностью действия в отношении гладких мышц пищеварительного канала, преимущественно толстой кишки, не влияет на гладкомышечную стенку сосудов и не имеет системных эффектов, свойственных холинолитикам. По механизму действия этот препарат является блокатором натриевых каналов. Он блокирует поступление в миоциты ионов натрия, что опосредованно приводит к закрытию кальциевых каналов и ослаблению мышечных сокращений [1]. Селективность действия мебеверина обусловлена, по-видимому, тем, что в гладких мышцах ЖКТ преобладает механизм увеличения концентрации кальция, опосредованный влиянием натрия и деполяризацией мембраны. Кроме того, препарат оказывает не только антиспастическое, но и нормализующее действие на стенку кишки, не подавляя полностью кишечные сокращения после гипермоторики, т.е. не вызывает рефлекторной гипотонии. Этот механизм обусловлен тем, что мебеверин препятствует восполнению депо кальция на мембране миоцита после стимуляции  $\alpha_1$ -адреноцепторов. Так, в одном из контролируемых исследований было показано, что мебеверин снижает и нормализует показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, но не блокирует моторику полностью, в то время как у здоровых добровольцев применение мебеверина не изменяет двигательную функцию кишки [12]. Отсутствие рефлекторной гипотонии является существенным преимуществом препарата и позволяет применять его у больных СРК (как с запором, так и с диареей) и в случаях пропульсивной гипокинезии с усилением тонического компонента моторики, т.е. при дискоординации пропульсивной и тонической составляющих моторики. Мебеверин недавно появился в России и еще недостаточно известен широкому кругу врачей. В Европе препарат с успехом применяется уже более 30 лет. Показанием к его применению служат функциональная боль и спазмы на любом уровне ЖКТ. Он эффективно и быстро купирует боль, вызванную спастическими сокращениями кишечной стенки, и восстанавливает кишечный транзит при СРК и функциональном запоре с гиперкинезом гладких мышц.



Рис. 3. Возможные пути коррекции гладкомышечного спазма ЖКТ

Препарат может с успехом применяться при функциональной абдоминальной боли, пилороспазме и ФР со стороны ЖП и СО. Благодаря тому, что препарат не вызывает избыточной гипотонии, он оптимален при смешанных нарушениях моторики, например, при гипертонусе СО и одновременной гипотонии ЖП. При этом дополнительного снижения тонуса стенки ЖП не происходит. В случае органических изменений со стороны этих органов речь может идти только об оперативном лечении, однако дополнительное назначение спазмолитика, особенно после операции, значительно облегчает боль.

Мебеверин обладает пролонгированным действием, что также является его преимуществом по сравнению с другими спазмолитиками, и принимается не чаще двух раз в сутки в виде капсул по 200 мг. Пролонгированное действие обеспечивается микрогранулированной формой выпуска, благодаря которой препарат равномерно распределяется и всасывается в кишечнике в течение 16 часов [14]. У Мебеверина не зарегистрированы серьезные побочные эффекты даже при увеличении дозы. Это связано с особенностями фармакокинетики: препарат быстро метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печень и экскретируется почками, поэтому в крови его активные метаболиты практически не определяются [1].

Многочисленные клинические исследования, в тч. в России, доказали высокую эффективность и безопасность Мебеверина [3,4,6,14]. Наши собственные исследования показали, что при любой патологии, сопровождающейся спастическим гладкомышечным компонентом, включая билиарные и кишечные расстройства, препарат снижает интенсивность боли в среднем на 5-6 баллов (по визуальной аналоговой шкале длиной 10 см). Сравнительных исследований Мебеверина и других спазмолитиков не проводилось, поэтому с позиций медицины, основанной на доказательствах, говорить о его более высокой эффективности не представляется возможным, однако, с нашей точки зрения, пероральный прием 200 мг Мебеверина эквивалентен парентеральному введению дротаверина как по достижению клинического эффекта, так и по времени действия. Уже через 15 минут после приема этого препарата боль, вызванная спастическим сокращением мышц, ослабевает или полностью копируется.

Таким образом, целесообразность применения Мебеверина в гастроэнтерологии определяется следующим спектром его особенностей:

- выраженное спазмолитическое действие;
- быстрое достижение эффекта;
- отсутствие рефлекторной гипотонии;
- селективное действие только на гладкомышечные клетки ЖКТ;
- отсутствие холинергических эффектов;
- отсутствие вазодилатирующего и кардиотропного влияния;
- микрогранулированная форма, определяющая пролонгированное действие;
- отсутствие серьезных побочных эффектов.

Помимо безусловного, всеми признанного положения о том, что в любой ситуации селективно действующие препараты лучше неселективных, с нашей точки зрения, можно выделить определенные группы пациентов, которым спазмолитики широкого спектра не только не показаны, но и могут быть противопоказаны.

У этих больных в случае развития спазмов гладких мышц ЖКТ есть прямые показания для назначения Мебеверина в качестве спазмолитика с селективным действием. К ним можно отнести:

- больных любого, но преимущественно молодого возраста с функциональными вегетативными сосудистыми нарушениями с колебаниями артериального давления в сторону гипотонии (нейроциркуляторная дистония по гипотоническому или смешанному типу). К этой категории могут быть отнесены и больные СРК, для которых характерна множественность функциональных расстройств, включая сосудистые;
- больных среднего и пожилого возраста с артериальной гипертонией различного генеза, получающих несколько антигипертензивных препаратов (особенно в случаях самолечения или бесконтрольного приема), у которых дополнительное назначение неселективных спазмолитиков может вызвать критическое снижение артериального давления, чреватое развитием серьезных сосудистых нарушений;
- больных с нарушением желудочковой проводимости, атриовентрикулярной блокадой, у которых применение дротаверина или папаверина может усилить кардиальную патологию;
- больных паркинсонизмом, получающих препараты леводопы, антипаркинсоническое действие которых ослабляется дротаверином и папаверином;
- больных, получающих бета-адреноблокаторы, которые стимулируют сократительную активность гладких мышц ЖКТ, что может вызвать или усилить спазм и потребовать дополнительной спазмолитической терапии.

Уже давно было отмечено, что у больных, получающих антагонисты кальция (нифедипин и верапамил) в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наблюдается релаксирующее влияние этих средств на гладкую мускулатуру ЖКТ. Это послужило толчком для создания еще одной группы современных эффективных миотропных спазмолитиков - селективных блокаторов кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ. Закрытие кальциевых каналов препятствует поступлению  $Ca^{++}$  в миоцит, что приводит к мышечной релаксации.

Классическим представителем этих средств является пинаверия бромид, обладающий высоким спазмолитическим эффектом. Аналогичное действие характерно для отилония бромида. Показания для их применения те же, что и для других спазмолитиков. Преимуществом представителей этой группы считается отсутствие системных холинолитических эффектов и системного вазодилатирующего и кардиотропного действия, свойственного блокаторам кальциевых каналов из группы нифедипина, широко использующимся в кардиологической практике.

При хронических ФР ЖКТ все спазмолитики применяются курсами по 2-3 недели. Именно такая продолжительность приема не только купирует боль, но и обеспечивает восстановление нормального транзита кишечного содержимого. При острых эпизодах функциональной боли препараты могут применяться однократно или более короткими курсами.

Двигательные функциональные нарушения со стороны ЖКТ часто сопутствуют органическим заболеваниям и вносят дополнительный вклад в основные механизмы боли. В таких случаях они не рассматриваются как самостоятельная патология и не выносятся в диагноз, но должны быть обязательно учтены при назначении лечения.

Безусловно, монотерапия спазмолитиками не достаточна для полного восстановления моторной функции пищеварительного тракта и длительного полноценного снятия спазма, особенно у больных с невротическими нарушениями. Однако на настоящий момент спазмолитики преимущественно миотропного действия с селективным влиянием на гладкие мышцы ЖКТ являются неотъемлемой и весьма эффективной частью комплексного лечения больных с гастроинтестинальными и билиарными ФР.

Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению

Спазмы гладких мышц разных отделов пищеварительной системы часто возникают при органической и функциональной патологии ЖКТ. Для снижения сократительной активности гладких мышц, устранения спазма и восстановления нормального транзита применяют периферические релаксанты гладкой мускулатуры ЖКТ: холинолитики и миотропные спазмолитики. Среди миотропных спазмолитиков прямого действия наиболее эффективным является мебеверин (Мебеверин). Его преимущества перед другими спазмолитиками заключаются в быстроте достижения эффекта, отсутствии рефлекторной гипотонии, селективности действия на гладкомышечные клетки ЖКТ, отсутствии системных холинергических вазодилатирующих эффектов, свойственных другим спазмолитикам и холинолитикам, отсутствии серьезных побочных эффектов. Мебеверин рекомендуется при СРК, функциональных билиарных расстройствах, гладкомышечных спазмах, сопутствующих органическим заболеваниям ЖКТ.

### Список литературы

1. Амелин А.В. Клиническая фармакология мебеверина (Мебеверина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - т.10. - № 1. - С. 1-4
2. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. -Л., Наука. - 1981. -215 с.
3. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - т 11. - № 1. - С. 1-3.
4. Полуэктова Е.А. Боль в животе при функциональных расстройствах кишечника / Клинические перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - № 2. - С. 27-33.
5. Фролькис А.В. Фармакологическая регуляция функций кишечника. - Л., Наука. - 1981. - 204 с.
6. Boisson J, Coudert P, Depuis J, et al. Long-term tolerance of mebeverine in French. *Med Chir Digest* 1987;16:289-92.
7. Camilleri M. Review article: clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl. 2):48-53.
8. Corazziari E, Shaffer EA, Hogan WJ, et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut* 1999;45(suppl. II):48-54.
9. Costa M, Simon JH. The Enteric Nervous System. *Am J Gastroenteml* 1994;89:S129-37.
10. Drossman DA. Review article: an integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl. 2):3-14.
11. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999;45(suppl. II):1-5.
12. Evans P, Bak Y, Kellow J. Mebeverine altered small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;5:787-93.
13. Gershon MD. Review article: roles played 5- hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl. 2):15-30.
14. Inauen W, Hiter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine slow release (200 mg) vs mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome. *Drug Invest* 1994;8:234-40.
15. Kamm MA, Lennard-Jones J. Constipation. *Wrightson Biomedical Publishing LTD.* 1994. 402 P.
16. Malagelada JR. Review article: clinical pharmacology models of irritable bowel syndrome. *Aliment pharmacol Ther* 1999;13(suppl. 2):57-64.
17. Mayer EA, Naliboff B, Lee O, et al. Review article: gender-related differences in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl. 2):65-9.



18. McCallum RW, Rsdke R, Smout A, et al. Calcium antagonism & Gastrointestinal motility. *Experts medica*. 1989. 48 p.
19. Sanger GJ. S-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* Dec 1996;8:319-31.
20. Thompson WG, Longstreth GF, Dmssmsn DA, et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(suppl. II):43-7.
21. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45(suppl. II):6-16.