

Спастические боли при заболеваниях органов пищеварения

Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяющихся в практике гастроэнтеролога

Шульпекова Ю.О.

Спазмолитики занимают главное место в ряду препаратов, применяющихся при болях в животе. Они играют важную роль в патогенетической терапии некоторых заболеваний органов пищеварения.

Боль в животе - частая причина обращения пациентов к врачу и важнейший симптом, требующий тщательного анализа. Неверно истолкованный характер болей и неправильная тактика лечения могут иметь нежелательные последствия для пациента.

В каждом случае, когда пациент предъявляет жалобы на боли, врач должен проводить дифференциальный диагноз заболеваний органов пищеварения, мочеполовой системы, болезней сердца и легких, а также различных метаболических расстройств и интоксикаций. Наиболее часто источником болей в животе служат органы пищеварения. Принципиально важно уточнить характер и происхождение этого симптома.

Абдоминальные боли можно разделить на 3 категории: **висцеральная, париетальная, иррадирующая.**

Воздействие повреждающих факторов на внутренние органы отражается в появлении висцеральной боли. Болевые рецепторы полых органов желудочно-кишечного тракта локализируются в мышечной и серозной оболочках. Висцеральные болевые волокна чувствительны главным образом к механическим стимулам: натяжению брюшины, растяжению (с достаточно быстрым нарастанием внутрипросветного давления) или сильному мышечному сокращению стенки полого органа. Патологическое растяжение стенок пищеварительных органов может наблюдаться, например, при нарушении эвакуации из желудка функционального или органического характера, кишечной непроходимости, обструкции желчевыводящих путей камнем или инородным телом. Патологический спазм возможен при остром гастрите, энтерите, колите, функциональных нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта.

Воспалительные изменения и ишемия также могут провоцировать появление висцеральной боли. Это происходит за счет того, что некоторые воспалительные медиаторы и биологически активные вещества способствуют снижению порога болевой чувствительности механорецепторов, возбуждаемой стимулами растяжения и сокращения.

Висцеральная боль, как правило, тупая, недостаточно отчетливо локализованная. Она возникает в эпи-, мезо- или гипогастриальной области и проецируется главным образом вблизи средней линии, что объясняется двусторонней сенсорной иннервацией внутренних органов. Для висцеральной боли характерно сочетание с вегетативными проявлениями (потливость, тошнота, рвота, вазомоторные реакции).

Нарушение моторики выступает в качестве универсального патофизиологического механизма, присущего заболеваниям органов пищеварения различной природы. Как

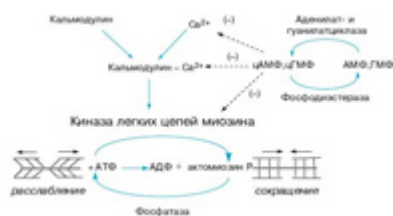
следствие этого висцеральная боль сопутствует основной массе заболеваний органов пищеварения.

Сократительная активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта достаточно сложна. На нее оказывают влияние различные факторы:

- центральные (цефалические) рефлексy;
- локальные рефлексy, вызываемые растяжением полого органа и воздействием компонентов пищи;
- гуморальные факторы.

Различают базальную (тоническую) и фазическую (перистальтическую) активность гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта.

На уровне отдельной гладкомышечной клетки существует своя "молекулярная иерархия" событий, сопровождающая мышечное сокращение (рис.1).



Первый этап - деполяризация клеточной мембраны, вызванная потенциалом действия. Потенциал действия передается на гладкомышечную клетку посредством стимуляции М-холинорецепторов выделяющимся из нервных окончаний ацетилхолином; важную роль играют также нейромедиаторы тахикинины (вещество Р и вещество К).

Стимуляция ацетилхолином мускариновых рецепторов или воздействие тахикининов приводит к открытию натриевых каналов и поступлению Na⁺ в клетку.

К нейромедиаторам, вызывающим расслабление гладкомышечных клеток желчевыводящих путей, относятся вазоактивный интестинальный пептид, оксид азота.

Эндогенные опиоидные пептиды и серотонин играют двойную роль в регуляции сократительной активности миоцитов желудочно-кишечного тракта. При стимуляции m- и d-опиоидных рецепторов и 5-MT4-серотониновых рецепторов миоцитов происходит усиление, а при стимуляции k-рецепторов и 5-MT3-серотониновых рецепторов - замедление моторики пищеварительного тракта.

Ряд гуморальных факторов опосредованно поддерживает или ослабляет действие перечисленных медиаторов. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) стимулирует высвобождение вазоактивного интестинального пептида и оксида азота. Опиоиды, напротив, подавляют влияние этих факторов. Соматостатин, в свою очередь, опосредует выделение ГАМК и подавляет выделение опиоидных пептидов, усиливая таким образом действие "релаксирующих" медиаторов. Бомбезин стимулирует выброс ацетилхолина, вещества Р и вещества К.

Второй этап - высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных резервуаров и образование комплекса кальция с кальцийсвязывающим белком кальмодулином. Раскрытие кальциевых каналов опосредовано потенциалом действия и, как установлено, имеет тесную функциональную взаимосвязь с работой натриевой помпы.

Третий этап - активация комплексом кальций-кальмодулин киназы легких цепей миозина. Под действием последней происходит фосфорилирование легких цепей сократительного белка миозина и активация АТФазы актомиозина. Миозин приобретает способность к взаимодействию с другим двигательным белком - актином. Между актином и миозином устанавливаются активные "молекулярные мостики", благодаря которым волокна актина и миозина "сдвигаются" по отношению друг к другу, что приводит к укорочению клетки.

В период расслабления гладкомышечной клетки Ca^{2+} перераспределяются внутри саркоплазматического ретикулама клетки.

Определенные молекулы служат важнейшими внутриклеточными регуляторами сократительной активности гладкомышечных клеток различных органов: желудочно-кишечного тракта, сосудов, сердца, дыхательных путей, мочеточников, матки. Это молекулы циклических нуклеотидов - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).

Циклические нуклеотиды выступают в роли вторичных внутриклеточных мессенджеров в передаче сигнала к сокращению клетки. цАМФ и цГМФ снижают содержание Ca^{2+} в цитоплазме и способствуют понижению сократительной активности клетки.

Циклические формы АМФ и ГМФ образуются из неактивных монофосфатов. Распад цАМФ и цГМФ до неактивных форм катализирует фермент фосфодиэстераза. Поэтому одним из условий сокращения мышечного волокна является поддержание активности фосфодиэстеразы; чтобы достичь длительного расслабления, необходимо угнетение фосфодиэстеразы.

В основе возникновения висцеральной абдоминальной боли лежат нарушения моторики, поэтому основным средством для ее купирования служат спазмолитические препараты.

Лечебный эффект спазмолитиков основан на вмешательстве в механизмы мышечного сокращения. Расслабление гладкомышечных клеток способствует снижению тонуса стенки полого органа. Уменьшение внутрипросветного давления устраняет ощущение боли.

Спазмолитики не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа. Благодаря устранению патологического спазма улучшается кровоснабжение его стенки.

Назначение спазмолитиков не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности. В отличие от анальгетических препаратов они не представляют существенной угрозы "стирания" симптоматики. Следует учитывать, что применение спазмолитиков противопоказано при обострении хронических воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), кишечных инфекциях и инвазиях, протекающих с выраженной интоксикацией. В этих случаях существует угроза развития токсической дилатации кишечника.

Выделяют основные группы спазмолитиков, применяемых при висцеральных болях, источником которых служат полые органы брюшной полости.

1. Препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики):

1. холинолитические средства:
 - атропин и его препараты;
 - синтетические холинолитики.

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

1. блокаторы натриевых каналов;
2. блокаторы кальциевых каналов;
3. донаторы оксида азота (нитраты);
4. ингибиторы фосфодиэстеразы: производные изохинолина (папаверин, дротаверин).

3. Другие препараты спазмолитического действия.

Препараты, воздействующие на этапе проведения нервного импульса/гуморального сигнала

Холинолитические средства. Атропин - растительный алкалоид, содержащийся в красавке, белене, дурмане и др.; проявляет свойства антагониста М-холинорецепторов. При приеме атропина нередко наблюдаются разнообразные побочные явления, что обусловлено широтой биологических эффектов препарата и индивидуальной переносимостью. К наиболее распространенным негативным эффектам относятся: сухость во рту, мидриаз и нарушение аккомодации, фотофобия, жажда, острый приступ глаукомы (при латентной форме глаукомы). Симптомы существенной передозировки: головокружение, тахикардия, затруднение речи и глотания, нарушение ориентировки, спутанность сознания, возбуждение (вплоть до развития галлюцинаций), ложные позывы на мочеиспускание.

Препарат назначают преимущественно внутрь, внутримышечно, подкожно. Внутривенно атропин вводят в особых случаях (например, при отравлении холиномиметическими средствами).

Длительное назначение внутрь препаратов атропина даже в небольших дозах пациентам с нарушенной барьерной функцией кишечника и печени может способствовать хроническому нарушению зрения. При внутривенном введении атропина существует угроза внезапной смерти (рекомендуется введение вместе с прозеринном).

Атропин и экстракт белладонны, содержащий атропин, ранее широко использовались как отдельно, так и в составе комбинированных препаратов (бекарбон, беллалгин, белластезин, бепасал и пр.).

Платифиллин - соль алкалоида крестовника широколистного. Подобно атропину, обладает М-холинолитическими свойствами, но оказывает меньшее негативное влияние на железистую секрецию и функцию сердечно-сосудистой системы. Активность платифиллина в 5-10 раз ниже активности атропина. В соответствующих дозах платифиллин не уступает по силе терапевтическим дозам последнего. Платифиллин оказывает не только антихолинергическое, но и прямое миотропное влияние на мускулатуру кишечника. Побочные действия платифиллина: развитие судорог, одышки, снижение артериального давления (препарат вызывает возбуждение клеток спинного мозга и дыхательного центра, угнетение сосудодвигательного центра).

Назначают платифиллин парентерально; ранее широко использовался в составе комбинированных препаратов (палюфин, тепафиллин, плавефин и пр.).

В практике пользуются такими синтетическими препаратами, оказывающими периферическое М-холинолитическое и отчасти прямое миотропное действие, как спазмолитин, апрофен, метацин, дипрофен, ганглерон, гастропепин. Существенным недостатком этих средств, ограничивающим их применение, является достаточно выраженное негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В целом холинолитические препараты обладают достаточно сильным спазмолитическим эффектом. Его сочетание с выраженным антисекреторным действием определяет основную сферу применения холинолитиков: острые воспалительные заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Важно отметить, что степень релаксации зависит от предшествующего тонуса парасимпатической нервной системы.

Миотропные спазмолитики

Миотропные спазмолитики - большая группа препаратов с различными механизмами действия, которые характеризуются прямым влиянием на гладкомышечные клетки. К сожалению, нет достаточного числа исследований, в которых бы с позиций медицины, основанной на доказательствах, проводилась сравнительная оценка эффективности различных препаратов.

Блокаторы натриевых каналов. Действие препаратов этой группы основывается на нарушении первого этапа процесса сокращения - деполяризации мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта под влиянием потенциала действия. Наиболее известный препарат группы миотропных спазмолитиков - производное вератровой кислоты мебеверин.

В эксперименте показано, что миотропные спазмолитики снижают проницаемость мембраны гладкомышечных клеток для внеклеточного Na^+ и, кроме того, косвенно подавляют выход K^+ из клетки. Результатом этого является нарушение процесса деполяризации.

При назначении миотропных спазмолитиков не наблюдается развития гипотонии желудочно-кишечного тракта. Это объясняется следующим. Клетки гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта имеют $\alpha 1$ -адренорецепторы, которые функционально связаны с депо Ca^{2+} на клеточной мембране и постоянно пополняющимся из внеклеточной среды. Стимуляция норадреналином приводит к мобилизации Ca^{2+} из этого депо во внутриклеточное пространство и параллельно - к открытию K^+ -каналов. Отток K^+ из клетки сопровождается гиперполяризацией и снижением тонуса.

Миотропные спазмолитики блокируют пополнение депо внеклеточным Ca^{2+} . В таком случае, при активации $\alpha 1$ -адренорецепторов, депо Ca^{2+} опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно выход K^+ из клетки кратковремен и постоянного расслабления гладкой мускулатуры не развивается.

Благодаря избирательности фармакологического воздействия у миотропных спазмолитиков отсутствуют нежелательные системные эффекты, присущие холиномиметикам. Однако антиспастический эффект препаратов этой группы недостаточно мощный и скорый. Миотропные спазмолитики назначают в основном при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (неязвенная диспепсия,

синдром раздраженной толстой кишки), а также при вторичных спазмах, обусловленных органическим заболеванием.

Блокаторы кальциевых каналов. Исследовали эффективность блокаторов кальциевых каналов, традиционно применяемых в кардиологии, при абдоминальных болях, обусловленных спазмом гладкой мускулатуры. Установлено, что при назначении нифедипина важное значение имеет правильный выбор дозы. Так, в дозе 10 мг препарат не купировал билиарные боли, а в дозе 20 мг вызывал значительное снижение давления в желчных путях. При назначении нифедипина высока вероятность развития артериальной гипотонии.

Изоптин оказался неэффективным при моторных расстройствах желудочно-кишечного тракта .

Пинавериум бромид селективно блокирует кальциевые каналы внешней мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта. Препарат не вызывает нежелательных кардиоваскулярных эффектов.

Отилония бромид оказывает спазмолитический эффект в результате нарушения процесса мобилизации Ca^{2+} из интра- и экстрацеллюлярного пространства гладкомышечных клеток кишечника без влияния на рецепторы клеточной мембраны.

Донаторы оксида азота. Быстродействующие нитраты (нитроглицерин, нитросорбид) показали себя как наиболее эффективные препараты для купирования острых приступов боли, связанных с дисфункцией сфинктера Одди. Они также применяются для профилактики развития панкреатита как осложнения ЭРХПГ. Молекулы нитратов, взаимодействуя со специфическими рецепторами (тиольными SH-группами), образуют нитрозотиолы, стимулирующие синтез цГМФ внутри клетки. Эффект цГМФ обуславливает снижение концентрации внутриклеточного кальция и расслабление гладкомышечных клеток.

Ингибиторы фосфодиэстеразы. Как отмечалось, ферменту фосфодиэстеразе принадлежит важная роль в регуляции мышечного сокращения. Фосфодиэстераза катализирует распад циклических нуклеотидов АМФ и ГМФ до неактивных форм. Угнетение активности фосфодиэстеразы позволяет достичь расслабления гладкомышечной клетки.

Фосфодиэстераза представлена в разных органах, тканях и клеточных компартментах в виде различных изоферментов. В настоящее время выделены 7 типов фосфодиэстеразы, различающихся по субстратной специфичности (цАМФ или цГМФ), чувствительности к активаторам и ингибиторам (см. таблицу). Внутриклеточное распределение изоферментов обеспечивает тонкую регуляцию биологических процессов. В гладких миоцитах желудочно-кишечного тракта содержится преимущественно фосфодиэстераза IV типа.

Изоферменты фосфодиэстеразы	Характеристика
I	Кальций/кальмодулин - стимулируемые
II	цГМФ - стимулируемые
III	цГМФ - ингибируемые
IV	цАМФ - чувствительные (ролипрамчувствительные)

V	цГМФ - специфичные
VI	цГМФ - специфичные (активируемые светом)
VII	цАМФ - чувствительные (ролипрамустойчивые)
VIII	Другие (например, IBVX-устойчивые)

Действие препаратов многих фармакологических групп основано на подавлении активности различных изоферментов фосфодиэстеразы. К ним относятся кардиотонические средства, вазодилататоры, антикоагулянты, бронхолитики, антидепрессанты.

На подавлении активности фосфодиэстеразы основан эффект таких известных и широко применяемых спазмолитиков, как папаверин и дротаверин хлорид (но-шпа).

Папаверин и дротаверин являются производными изохинолина. Помимо подавления активности фосфодиэстеразы, эти средства обладают антагонистическими свойствами по отношению к кальмодулину. Оба препарата оказывают мощное спазмолитическое действие (рис. 2).



Различия папаверина и дротаверина достаточно существенны. Дротаверин отличается высокой избирательностью действия и блокирует преимущественно фосфодиэстеразу IV типа - именно тот изофермент, который содержится в гладких миоцитах органов брюшной полости. Селективность действия дротаверина на гладкие миоциты желудочно-кишечного тракта в 5 раз выше, чем папаверина. Частота нежелательных побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотония, тахикардия), при приеме но-шпы значительно ниже. Дротаверин не проникает в ЦНС, не оказывает воздействия на вегетативную нервную систему.

Папаверин и дротаверин выпускаются в формах для перорального и парентерального применения. Парентеральное введение но-шпы обеспечивает быстрый и сильный спазмолитический эффект, что особенно важно при развитии острых, интенсивных коликообразных болей в животе. Существенное преимущество дротаверина в отличие от холинолитиков - безопасность применения.

Папаверин и но-шпа идеально подходят для длительного применения с целью обеспечения долговременного спазмолитического эффекта. В гастроэнтерологии но-шпа показана при спастической дискинезии желчных путей, купировании болей при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, синдроме раздраженной кишки, почечно-каменной болезни.

Эффективность дротаверина подтверждена в плацебоконтролируемых исследованиях, где оценивалось долговременное применение препарата при дискинезии сфинктера Одди. Дротаверин уменьшает вязкость крови, агрегацию тромбоцитов и предотвращает тромбообразование. Это свойство может оказаться полезным при лечении пациентов с ишемией кишечника.

Другие препараты спазмолитического действия

Среди спазмолитиков обращает на себя внимание гимекромон, действие которого напоминает эффект холецистокинина. Гимекромон оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, обеспечивает отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает давление в билиарной системе. Препарат практически не оказывает влияния на гладкие миоциты другой локализации, в частности кровеносной системы и кишечной мускулатуры.

Масло мяты перечной (настой из листьев, настойка, вода мяты перечной) оказывает успокаивающее и спазмолитическое действие, что обусловлено эффектом содержащимся в нем ментола.

Спазмолитический потенциал присущ некоторым снотворным средствам: *фенобарбиталу*, *барбитал-натрию*, *хлоралгидрату*.

В механизме спазмолитического действия фенобарбитала, которое может проявляться при приеме малых доз препарата (всего около 0,1 снотворной дозы - 0,01-0,02 г), вероятно, играет роль его влияние на вегетативные центры ствола мозга. Спазмолитический эффект наблюдается при общем противосудорожном действии препарата. Фенобарбитал можно назначать в комбинации с папаверином по 0,01-0,05 г 2-3 раза в день.

Спазмолитическое действие хлоралгидрата состоит в понижении возбудимости вегетативных центров и центров болевой чувствительности. Однако хлоралгидрат характеризуется неблагоприятными фармакологическими параметрами: малым диапазоном между терапевтической и токсической дозами, наличием местнораздражающего действия.

Нейролептик хлорпромазин проявляет свойства антагониста кальмодулина, оказывает выраженное расслабляющее действие на гладкие мышцы и обладает седативными свойствами. В ряде публикаций препарат рекомендуется при дисфункции сфинктера Одди. Следует отметить, что применение хлорпромазина ограничено частотой побочных эффектов.

Препараты, обладающие транквилизирующей и снотворной активностью, не следует применять при неясном характере абдоминальной боли, поскольку возможны искажение симптоматики и неверный выбор тактики ведения пациента.

При бронхиальной астме используют препараты, влияющие на выработку циклических нуклеотидов. Эти препараты обладают также спазмолитической активностью. Агонисты b₂-адренорецепторов тербуталин и эуфиллин повышают содержание цАМФ в гладкомышечных клетках сфинктера Одди и вызывают его расслабление. Агонисты b₂-адренорецепторов стимулируют выработку цАМФ, тогда как аминофиллин угнетает процесс разрушения этих молекул. Представляется, что агонисты b₂-адренорецепторов и аминофиллин открывают новые возможности терапии больных с дисфункцией сфинктера Одди.

Проведение крупномасштабных клинических исследований терапевтических возможностей и "секретов" существующих спазмолитиков позволит более доказательно судить об эффективности того или иного спазмолитика в каждой конкретной ситуации, а также выработать критерии оптимального подбора препарата для каждого пациента.

Список литературы

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. - М.: ООО "Издательский дом "М-Вести", 2001.
2. Хендерсон Дж.М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. - М. - СПб.: Бином-Невский Диалект, 1997.
3. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Русск. мед. журн.- 2001. - Т. 9, 12. - С. 4-7.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine. Fourteenth Edition - Copyright © 1998 by The McGraw-Hill Companies, Inc., USA.
5. Textbook for therapeutics: drug and disease management / Eric T Herfindal., Dick R. Gourley. Ad. - Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.