

В.И. СИМАНЕНКОВ, д.м.н., профессор, Е.А. ЛУТАЕНКО, к.м.н.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

В структуре болевых синдромов одно из центральных мест занимает абдоминальная боль. В США из 10 млн человек, ежегодно обращающихся за медицинской помощью с жалобами на острую боль в животе, у 40% диагностируют признаки острого живота. В то же время у каждого четвертого пациента отмечают «функциональную», или «неспецифическую» абдоминальную боль [1].

Ключевые слова: абдоминальная боль, синдром раздраженной кишки, спазмолитики, циметропим, тинаверия бромид, отиолоним, гиосцинбутилбромид

Функциональная боль возникает у пациентов с первично моторными расстройствами гастродуоденальной зоны: гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и различных дискинезиях пищевода (диффузный и сегментарный эзофагоспазм, кардиоспазм), функциональной диспепсией, дискинезией двенадцатиперстной кишки, дисфункцией билиарного тракта [13].

Одной из наиболее распространенных причин функциональных абдоминальных болей является синдром раздраженной кишки (СРК) [12]. Результаты исследований, проведенных на нашей кафедре, свидетельствуют, что распространенность СРК среди взрослого населения Санкт-Петербурга составляет 8,4%, соотношение мужчин/женщин – 1:3, медиана возраста составила 37 лет (25–75% = 25, 49 лет). Установлены два возрастных пика заболеваемости: 25–30 лет и 45–50 лет. Медиана длительности заболевания составила 3 года (25–75% = 2, 8 лет) [11, 16]. Боль является доминирующим симптомом у лиц, страдающих СРК, 78% больных отмечают постоянные или периодические абдоминальные боли в течение последнего полугодия, среди пациентов, испытываю-

щих боль, четверть описывают боль как постоянную. По литературным данным, СРК с преобладанием диареи составляет 66%, с преобладанием обстипации – 40%, с болевым синдромом и метеоризмом – 87% [9].

■ Результаты исследований, проведенных на нашей кафедре, свидетельствуют, что распространенность СРК среди взрослого населения Санкт-Петербурга составляет 8,4%, соотношение мужчин/женщин – 1:3, медиана возраста составила 37 лет (25–75% = 25, 49 лет). Установлены два возрастных пика заболеваемости: 25–30 лет и 45–50 лет

Рисунок 1 иллюстрирует высокую частоту абдоминальных болей у пациентов с СРК, установленную в проведенном нашей кафедрой в Санкт-Петербурге эпидемиологическом исследовании [11].

В соответствии с Римским консенсусом III диагностика СРК основывается на наличии у больного рецидивирующих болей или дискомфорта в животе, отмечающихся по меньшей мере 3 дня в течение месяца, на протяжении последних 3 мес. и сочетающихся с двумя из трех следующих признаков: боли уменьшаются после акта дефекации; боли сопровождаются изменением частоты стула; боли сопровождаются изменением консистенции стула. В качестве примечания к этой формулировке указывается: названные симптомы должны отмечаться у больных в течение последних 3 мес., их общая продолжительность должна быть не менее 6 мес. [3, 2]. Учитывая, что указанные временные характеристики являются экспертными и консенсусными (что свидетельствует о невысоком уровне доказательности), они не могут рассматриваться клиницистами в качестве догмы.

Выделяют три основных патогенетических варианта абдоминальных болей: соматогенные (ноцицептивные), неврогенные (невропатические) и психогенные (психологической природы). Соматогенные боли возникают в результате активации ноцицепторов при травме, ишемии, воспале-

Рисунок 1. Представленность основных симптомов у больных СРК [11]

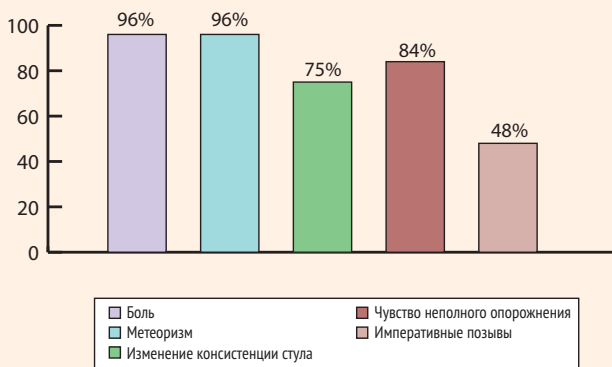


Рисунок 2. Регуляторная пирамида гладкомышечного спазма



нии, растяжении, спазме тканей. Можно констатировать, что ведущим при СРК является спастический вариант соматогенных болей [12].

В то же время у данной категории пациентов выявляется изменение реактивности и центральных звеньев ноцицептивных систем, что в значительной степени связано с наличием личностных расстройств [16]. Во многом объясняет клинические особенности болевого синдрома при СРК предложенная D. Drossman «био-психо-социальная модель» патогенеза функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [2].

Сложность патофизиологических механизмов гладкомышечного спазма обуславливает и многообразие медикаментозных средств, используемых для его купирования. Основными группами ЛС, обладающими спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, являются:

1. Блокаторы холинергических рецепторов.
2. Препараты, взаимодействующие с эндорфинной системой.
3. Донаторы оксида азота.
4. Ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа.
5. Блокаторы натриевых каналов.
6. Селективные блокаторы кальциевых каналов.

Базой для клинко-фармакологического анализа эффектов указанных групп спазмолитиков может служить предлагаемая нами «пирамида спазма» (рис. 2).

Разрабатывая концепцию регуляторной пирамиды, мы на основании анализа литературных данных хотели еще раз подчеркнуть, что реализация в спазме медиаторных и эндокринных влияний на рецепторный аппарат осуществляется через вторичных посредников с последующей модуляцией трансмембранных ионных потоков. Кроме того, следует отметить, что лекарственных средств, абсолютно селективно действующих на один подтип рецепторов (например, холинергических), практически не существует [14]. Исходя из этого, можно утверждать, что и абсолютно селективных, рецепторно активных спазмолитиков быть не может.

Нейроэндокринная регуляция тонуса гладкомышечных клеток обеспечивается целым комплексом нейроэндокринных механизмов. При этом стимуляция различных подтипов рецепторов может приводить к противоположным физиологическим процессам. Так, например, связывание серотонина с рецепторами 3-го типа (5-HT_3) способствует расслаблению, а с 5-HT_4 – сокращению мышечного волокна [14]. К основным нейромедиаторным механизмам регуляции сокращения и расслабления гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта относятся:

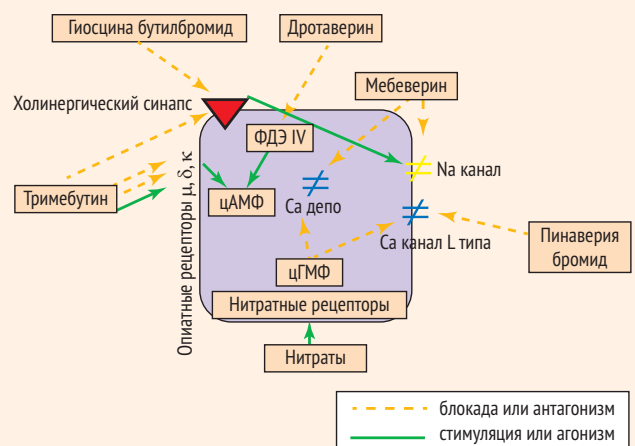
- Ацетилхолин (пре- и постганглионарные парасимпатические рецепторы)
- Норадреналин (постганглионарные симпатические рецепторы)
- Серотонин (серотонинергические рецепторы 3-го и 4-го типа)
- Дофамин (дофаминергические рецепторы 2-го типа)
- Оксид азота (неадренергические, нехолинергические нейроны)
- АТФ (пуринергические нейроны)
- Энкефалины (энкефалинергические рецепторы μ , δ , κ)

Спазмолитики действуют в основном через холинергические, энкефалинергические и рецепторы к оксиду азота. На рисунке 3 мы предприняли попытку суммировать имеющуюся информацию о ключевых механизмах действия основных групп спазмолитиков.

Как следует из рисунка 3, ключевую роль в снятии спазма ГМК играют модулирующие влияния на трансмембранные ионные потоки кальция и натрия. В свою очередь, эти потоки регулируются рецепторными механизмами, вторичными мессенджерами и фосфодиэстеразой. В желудочно-кишечном тракте это в основном фосфодиэстераза IV [6].

При анализе клинко-фармакологических характеристик этой группы ЛС перед гастроэнтерологом возникают следующие ключевые вопросы: эффективность и сравнительная эффективность, селективность и безопасность спазмолитических препаратов. Начнем с вопроса об эффективности спазмолитиков при спастических болях в животе.

Рисунок 3. Точки приложения основных групп спазмолитиков



Функциональные заболевания не являются фатальными, поэтому отсутствует множество показателей и конечных точек (смертность, продолжительность жизни), по которым можно достоверно судить об эффективности того или иного способа лечения. Кроме того, при функциональных расстройствах пищеварительной системы врач всегда должен учитывать возможность плацебо-эффекта. Поэтому в литературных источниках в качестве клинических исходов рассматриваются такие показатели, как *глобальное улучшение, динамика основных клинических симптомов и динамика показателей качества жизни* [3, 17].

■ Сложность патофизиологических механизмов гладкомышечного спазма обуславливает и многообразие медикаментозных средств, используемых для его купирования

В последние годы был опубликован ряд обзоров и мета-анализов, посвященных анализу эффективности спазмолитиков. Было показано, что спазмолитики могут использоваться как в виде курсовой терапии, так и «по требованию», при острых приступах болей. У пациентов с СРК спазмолитики могут уменьшать выраженность болей и степень неудовлетворенности дефекацией, путем редукции спазма кишки и времени толстокишечного транзита. Это позволяет считать их препаратами первой линии при СРК.

В Кохрановском обзоре 2009 г. был осуществлен углубленный анализ эффективности спазмолитиков. В обзоре 22 РКИ (n = 1 778) сравнивались 12 разных спазмолитиков (включая пинаверия бромид, мебеверин и тримебутин). Все они продемонстрировали статистически достоверный лечебный эффект: симптомы сохранялись у 39% получавших спазмолитики и у 56% больных, прекративших их принимать или получавших плацебо (NNT = 5). При сравнении различных спазмолитиков наиболее эффективным был пинаверия бромид (3РКИ, n = 188): симптомы сохранялись у 28% больных и у 61% пациентов контрольных групп (NNT = 3) [5].

Наиболее полно клиническая эффективность с позиций медицины, основанной на доказательствах, изучалась в группе т. н. миотропных спазмолитиков (мебеверин и пинаверия бромид), т. е. препаратов, прямо влияющих на спазм, путем изменения трансмембранных ионных потоков. Большинство проведенных исследований, включая 7 высококачественных РКИ, подтвердили эффективность терапии миотропными спазмолитиками. Значимый регресс болевого синдрома отмечен во всех высококачественных исследованиях, в то время как влияние на констипацию – только в двух. Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), составляло от 1,6 до 6,7. Уровень доказательности 1b. Столь малая величина NNT и высокий уровень доказательности, несомненно, свидетельствуют о клинической эффективности миотропных спазмолитиков при спастических болевых синдромах. Важным является тот факт, что частота нежелательных явлений при использовании миотропных спазмолити-

ков не отличается от плацебо. Это создает предпосылки для использования миотропных спазмолитиков в качестве безрецептурных (ОТС) препаратов [17].

Мы сочли целесообразным ниже привести торговые наименования брэндовых миотропных спазмолитиков исходя из следующих соображений. К сожалению, в нашей стране отсутствует аналог Оранжевой книги, выпускаемой FDA (американское Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами). Поэтому практический врач испытывает значительные сложности при применении ЛС, имеющих одно МНН (международное непатентованное наименование).

Как известно, миотропный спазмолитик мебеверин (брэндовое торговое наименование Дюспаталин®) блокирует натриевые каналы и препятствует развитию спазма, а также блокирует внутриклеточное Ca⁺⁺-депо, ограничивает выход K⁺ из клетки и препятствует развитию гипотонии. Именно отсутствие постспазмолитической гипотонии является несомненным достоинством данного ЛС, поскольку позволяет проводить достаточно длительную курсовую терапию и избежать такого нежелательного явления, как гипомоторная констипация [8, 18]. Отсутствие постспазмолитической гипотонии достигается тем, что мебеверин препятствует восполнению внутриклеточного депо кальция после стимуляции α₁-адренорецепторов. Показано, что мебеверин снижает и нормализует показатели двигательной активности кишечника у больных СРК, но не блокирует моторику полностью. У здоровых добровольцев применение мебеверина не изменяет двигательную функцию кишки. Низкая биодоступность ЛС обуславливает доминирование внутрисистемных эффектов и его высокую селективность.

■ Спазмолитики могут использоваться как в виде курсовой терапии, так и «по требованию», при острых приступах болей. У пациентов с СРК спазмолитики могут уменьшать выраженность болей и степень неудовлетворенности дефекацией. Это позволяет считать их препаратами первой линии при СРК

Еще одним миотропным спазмолитиком, широко применяющимся при гладкомышечных спазмах, является пинаверия бромид (Дицетел®). Только при СРК он изучался в нескольких десятках высококачественных исследований. Общее количество пациентов, которые принимали участие в научных изысканиях, превышает 6 400 человек. Было проведено 6 крупномасштабных открытых исследований, пять двойных слепых сравнительных исследований и семь двойных слепых плацебо контролируемых исследований. Такой интерес к данному ЛС во многом обусловлен его клинико-фармакологическими особенностями. Пинаверия бромид является селективным блокатором α₁-субъединицы кальциевых каналов L-типа, расположенных на поверхности цитоплазматической мембраны ГМК. Данные каналы представле-

ны встроенными в мембрану клетки макромолекулярными белками, выполняющими роль рецепторов, которые распознают и транспортируют ионы кальция. Кроме того, препарат блокирует пополнение внутриклеточных депо ионами кальция, что приводит в конечном итоге лишь к кратковременному выходу ионов калия из клетки и ее гипополяризации, что предупреждает развитие длительной релаксации миоцита.

Схематично регуляцию транспорта Ca^{2+} в ГМК можно представить в виде следующей последовательности событий: активация парасимпатической нервной системы с выделением ацетилхолина – связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами – открытие Na^+ каналов – входение Na^+ в клетку – падение электрического потенциала клеточной мембраны (деполяризация клетки) – открытие кальциевых каналов – поступление Ca^{2+} в цитоплазму из внеклеточного пространства и внутриклеточных депо – связь Ca^{2+} с кальмодулином – активация киназы легких цепей миозина и его взаимодействие с актином – сокращение мышечного волокна [12]. В отличие от стандартных антагонистов кальция, пинаверия бромид в терапевтических дозах не вызывает нежелательные сердечно-сосудистые эффекты. Это обусловлено очень низким уровнем его системной абсорбции, преимущественно гепатобилиарной экскрецией и высокой тропностью к L-типу кальциевых каналов миоцитов толстой кишки.

Одним из наиболее дискуссионных является вопрос о сравнительной эффективности основных групп спазмолитиков при спастических болях в животе. К сожалению, прямых сравнительных исследований крайне мало. Из отечественных работ внимания заслуживает исследование группы авторов, осуществивших рандомизированное сравнительное изучение при СРК таких спазмолитиков, как гиосцинбутилбромид, мебеверин и пинаверия бромид. По их мнению, в формировании висцеральной гиперчувствительности у больных СРК с преобладанием диареи наибольшую роль играют

процессы, связанные с холинергической системой, поэтому препарат из группы м-холиноблокаторов (гиосцинбутилбромид) наиболее эффективен именно при такой форме СРК. При СРК с преобладанием боли и метеоризма висцеральная гиперчувствительность скорее всего связана с дисфункцией внутри- и внеклеточного кальциевого обмена, поэтому у таких пациентов наиболее эффективны блокаторы Ca -каналов (пинаверия бромид). А патогенез висцеральной гиперчувствительности при СРК с преобладанием запора более связан с нарушением натриевого обмена на клеточном уровне, поэтому здесь более эффективен препарат из группы блокаторов Na -каналов (мебеверин) [15].

В метаанализе, проведенном группой авторов и опубликованном в 2008 г., были включены 22 РКИ, включавшие 1 778 пациентов с СРК.

Приведенная таблица 1 свидетельствует, что наиболее выраженная клиническая эффективность при СРК отмечается у таких препаратов, как циметропиум, пинаверия бромид, отилоonium и гиосцинбутилбромид [5]. Несомненно, что необходимы новые сравнительные исследования с целью совершенствования дифференцированной терапии спастических болей в желудочно-кишечном тракте.

Выводы

Спастический болевой синдром является ведущим вариантом болей как при органических, так и (особенно) при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта.

Формирование абдоминальной спастической боли обеспечивается рецепторными, нейроэндокринными и внутриклеточными механизмами, включающими вторичные мессенджеры и ионные потоки (в первую очередь кальциевые и натриевые). Имеет место феномен функционального сопряжения кальциевых и натриевых каналов.

С позиций концепции «порочного круга» и «многокомпонентности боли» курирование спастического болевого синдрома с помощью миотропных спазмолитиков позитивно



Дюспаталин®

мебеверин

Точность действия против спазма и боли

- Прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта¹
- Не влияет на нормальную перистальтику кишечника¹
- Уменьшает боль при патологии билиарного тракта^{2,3}



Дюспаталин®
МНН: мебеверин
Регистрационный номер: П N01130301
Показания к применению: симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Симптоматическое лечение спазмов органов желудочно-кишечного тракта (в т. ч. обусловленных органическими заболеваниями). Противопоказания: гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). Беременность (в связи с недостаточностью данных). Применение при беременности и в период грудного вскармливания: беременность: данных по применению мебеверина беременными женщинами недостаточно. Не рекомендуется принимать Дюспаталин® во время беременности. Период грудного вскармливания: информации об экскреции мебеверина или его метаболитов в грудное молоко недостаточно. Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью. Способ применения и дозы: для приема внутрь. Капсулы необходимо проглатывать, запивая достаточным количеством воды (не менее 100 мл). Капсулы не следует разжевывать, так как их оболочка обеспечивает длительную выработку препарата. По одной капсуле 2 раза в сутки, одну – утром и одну – вечером, за 20 минут до еды. Продолжительность приема препарата не ограничена. Побочное действие: со стороны кожных покровов: крапивница, ангионевротический отек, в том числе лица, экзема; со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции). Перечень всех побочных эффектов приведен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка: отмечались симптомы передозировки носили неврологический и сердечно-сосудистый характер. Специфический антидот неизвестен. Рекомендуется симптоматическое лечение. Промывание желудка необходимо только в случае, если интоксикация выявлена в течение приблизительно одного часа после приема нескольких доз препарата. Мероприятия по снижению абсорбции не требуются. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследования на животных продемонстрировали отсутствие какого-либо взаимодействия между препаратом Дюспаталин® и этиловым спиртом. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.
ИМП от 11.09.2012

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюспаталин® от 11.09.2012.
2. Ильиченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях пищеварения // Одни у больных, перенесших холецистэктомия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №4. – С. 21-23.
3. Ильиченко А.А., Селванова Э.Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – №3. – С. 2-3.

Результаты ООО «Зббт Лабторатория»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

RUDSL130012b от 14.07.2014
www.abbott-russia.ru



Таблица 1. Сравнение клинической эффективности при СРК

Препарат	Группа сравнения	Контрольная группа	Относительный риск (95% ДИ)	Вес (%)	Относительный риск (95% ДИ)
Циметропиум	79	79		8,87	0,38 (0,20 to 0,71)
Гиосцин	215	211		19,86	0,63 (0,51 to 0,78)
Пинаверия бромид	94	94		12,44	0,47 (0,33 to 0,67)
Тримебутин	70	70		10,46	1,08 (0,72 to 1,61)
Мебеверин	40	40		8,06	1,25 (0,99 to 1,58)
Отилониум	216	219		15,68	0,55 (0,31 to 0,97)

-0,1 -0,2 -0,5 0 2 5 10
 Превосходство препарата Превосходство плацебо

влияет и на реактивность центральных звеньев ноцицептивной системы.

Участие в формировании спастической боли целого ряда рецепторов и нейропептидов не позволяет говорить об изолированном лечебном эффекте при использовании рецепторно активных спазмолитиков. Селективность (а значит, и избирательность) рецепторно активных спазмолитиков всегда относительна.

Это же положение можно распространить и на ингибиторы ФДЭ. Хотя основной их мишенью является ФДЭ IV, они ингибируют и другие типы ФДЭ. Это предполагает в группах риска возможность развития серьезных нежелательных явлений.

Понимание клинико-фармакологических особенностей спазмолитиков создаст базу для их дифференцированного применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. American Gastroenterology Association Medical Position Statement: Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 2002, 123: 2105-31.
2. Drossman DA, Whitehead WE, Toner BB et al. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? *American Journal of Gastroenterology*, 2002; 95: 974-80.
3. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*, 2006; 130 (5): 1377-90.
4. Farrokhyar F, Marshall JK, Easterbrook B et al. Functional Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Impact on Health. *Inflamm Bowel Dis*, 2006; 12 (1): 38-45.
5. Ford A et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis *BMJ*, 2008; 337: a2313.
6. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Ed. by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. 9th ed. ISBN: 978-1-4160-6189-2.
7. Thompson WG, Longstreth GF, Desman DA et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*, 1999, 45 (suppl. II): 43-7.
8. Wood JD, Alpers DH, Andrews PLR. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut*, 1999, 45 (suppl. II): 6-16.
9. Баранская Е. К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли. *Фарматека*, 2005, 14: 49-57.
10. Белоусова Е.А. Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению. *Фарматека*, 2002, 9: 40-46.
11. Гомон Ю.М. Качество жизни больных с синдромом раздраженной кишки в условиях дифференцированной терапии. Дисс. канд. мед. наук. СПб., 2006.
12. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная тактика. *Практ. врач.*, 2002, 1: 39-41.
13. Ивашкин В.Т., А.А. Шептулин. Боли в животе. *МЕДпресс-информ.*, 2012, 1: 82-8.
14. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. *ДЖИ*, 2009, 529.
15. Макаrchук П.Л., Халиф И.Л. и др. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками. *Рос. гастроэнтерол. журнал*, 2002, 18: 45.
16. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. Под ред. В.И. Симаненкова. СПб., 2008.
17. Симаненков В.И., Лутаенко Е.А. Лечение синдрома раздраженной кишки с позиций доказательной медицины. СПб.: МАПО, 2008.
18. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. Вопросы терапии. *Consilium medicum*, 2011, (1): 98-101.