

Выбор спазмолитика для купирования абдоминального спазма

Абдоминальный болевой синдром является ведущим в клинике большинства заболеваний органов пищеварения.

По частоте встречаемости боль занимает первое место среди других синдромов и далеко не во всех случаях приводит к сокращению продолжительности жизни, но практически всегда, даже при слабой интенсивности, снижает ее качество.

В формировании абдоминальных болей особое место занимают спазмы, представляющие собой сокращение отдельных мышц или их групп. По статистике, симптомы спастической дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречаются у 30% практически здоровых людей. У большинства из обследованных, как правило, обнаруживают различные функциональные расстройства ЖКТ. Спазм относится к так называемым сопровождающим симптомам многих заболеваний.

Помимо купирования сильной, иногда нестерпимой боли, очень важным является устранение спазма, поскольку последний, с одной стороны, ухудшает кровоснабжение, а с другой — может послужить триггером в формировании патологического состояния различного генеза.

Актуальность проблемы оказания рациональной медицинской помощи при абдоминальных спазмах обусловлена сложностью диагностики, а также встречающимися при этом организационно-тактическими ошибками медперсонала. Сложность в диагностике абдоминальных спазмов заключается в чрезвычайном многообразии соматических, в особенности гинекологических и хирургических, заболеваний, которые сопровождаются болью в области брюшной полости. Из этого становится очевидным, что наличие абдоминального болевого синдрома требует углубленного обследования больного для уточнения механизмов развития боли и выбора тактики лечения.

Принимая во внимание значительную распространенность спастической патологии и разнообразие существующих лекарственных средств для ее фармакокоррекции, целью настоящей обзорно-аналитической статьи является сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов различных фармакологических групп, наиболее широко применяемых для устранения спазмов различного генеза и локализации, а также определение роли и места препарата Но-шпа® в фармакотерапии спастических состояний.

На этапе выбора препарата для купирования спазма важно понять причину его возникновения. Как известно, моторная функция ЖКТ определяется активностью гладкомышечных клеток, находящейся в прямопропорциональной зависимости от концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле. Последние, активируя внутриклеточную передачу сигнала (превращение АТФ в циклический аденозинмонофосфат

(цАМФ), фосфорилирование белков и др.), способствуют соединению нитей актина и миозина, что обеспечивает сокращение мышечного волокна. Одним из условий, необходимых для сокращения мышечного волокна, является высокая активность фосфодиэстеразы (ФДЭ), которая участвует в превращении цАМФ до 3,5-АМФ и обеспечении энергией процессов соединения актина с миозином. Схематически механизм мышечного сокращения представлен на рисунке 1.

Кальций, взаимодействуя с кальмодулином, активирует киназу легких цепей миозина, которая отщепляет остаток фосфорной кислоты от молекулы АТФ, связанной с миозином, что ведет к взаимодействию актина и миозина и последующему сокращению клетки. Важнейшую роль в функционировании мышцы, как известно, играет система циклических нуклеотидов. Гуанозинмонофосфат (цГМФ) и цАМФ тормозят высвобождение внутриклеточного кальция и вход Ca^{2+} внутрь клетки (цАМФ), а также ослабляют взаимодействие этих ионов с кальмодулином. Уровни цАМФ и цГМФ контролируются активностью ФДЭ, непосредственно участвующей в метаболизме этих нуклеотидов.

Таким образом, чем выше активность ФДЭ, тем ниже концентрация цАМФ и цГМФ, а следовательно, выше концентрация Ca^{2+} в цитоплазме и тонус мышечной клетки. Напротив, чем ниже активность ФДЭ, тем выше концентрация цАМФ и цГМФ, тем ниже концентрация ионов кальция в цитоплазме и, следовательно, тонус мышечной клетки.

В регуляции транспорта ионов кальция участвуют следующие нейромедиаторы: ацетилхолин, катехоламины (в частности, норадреналин), серотонин, холецистокинин и др. Связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами способствует открытию натриевых каналов и входу ионов натрия в клетку. В результате этого происходит снижение электрического потенциала клеточной мембраны (фаза деполяризации) и открытие медленных кальциевых каналов, в силу чего увеличивается внутриклеточная концентрация Ca^{2+} и, как следствие, усиливается мышечное сокращение.

Кроме того, серотонин оказывает существенное влияние на моторику ЖКТ, активируя ряд рецепторов, локализирующихся на эффекторных клетках. Выделяют несколько подтипов серотониновых рецепторов (5-МТ_{1,4}), наиболее изучены подтипы 5-МТ₃ и 5-МТ₄. Связывание серотонина с 5-МТ₃ рецепторами способствует расслаблению, а с 5-МТ₄ — сокращению мышечного волокна. В то же время механизмы действия серотонина на мышечные волокна ЖКТ до конца не установлены. Имеются лишь предположения о вовлечении в эти процессы ацетилхолина.

Таким образом, учитывая многокомпонентность физиологического механизма сокращения гладкомышечного волокна, следует признать, что нарушение на любом уровне формирования данного процесса может привести к патологическому сокращению мышц, т. е. спазму. Это указывает на необходимость максимально быстрого и точного выяснения причины возникновения спастической боли для оказания своевременной и адекватной медикаментозной помощи.

Принимая во внимание тот факт, что именно спазм гладких мышц ЖКТ (пищевода, желудка, кишечника, желчных и панкреатических протоков) является универсальным механизмом болевого абдоминального синдрома, после исключения хирургической патологии становится очевидным и обоснованным включение в фармакотерапию спазмолитических препаратов.

В настоящее время в распоряжении лечащего врача имеется множество препаратов спазмолитической терапии, различных по химической структуре и механизмам действия.

Современные спазмолитики: преимущества и недостатки

В зависимости от механизмов действия спазмолитики делятся на две группы: нейротропные — препараты, прерывающие передачу нервных импульсов к гладкомышечным клеткам на уровне вегетативных ганглиев или

обладают относительной дозозависимой избирательностью расслабляющего действия на мускулатуру ЖКТ. Эти средства понижают тонус желудка, двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, но спазмолитическое действие на дистальные отделы кишечника проявляется, как правило, в дозах, в 2-10 раз превышающих среднетерапевтические, что сопровождается системными эффектами и плохой переносимостью. Большое количество побочных эффектов и низкая спазмолитическая активность ограничивают применение атропиноподобных средств в фармакотерапии абдоминальных спазмов.

В связи с этим предпочтительным представляется применение миотропных спазмолитиков (бронхолитиков, вазодилататоров, желудочно-кишечных спазмолитиков), которые проявляют определенную тропность к органам, содержащим гладкомышечные элементы.

Механизм действия миотропных спазмолитиков сводится к накоплению в клетке цАМФ и уменьшению концентрации ионов кальция, что тормозит соединение актина с миозином, а значит, и процесс гладкомышечного сокращения. Такого рода фармакодинамические эффекты спазмолитиков миотропного типа действия реализуются путем ингибирования ФДЭ, активации аденилатциклазы, блокады аденозиновых рецепторов либо при

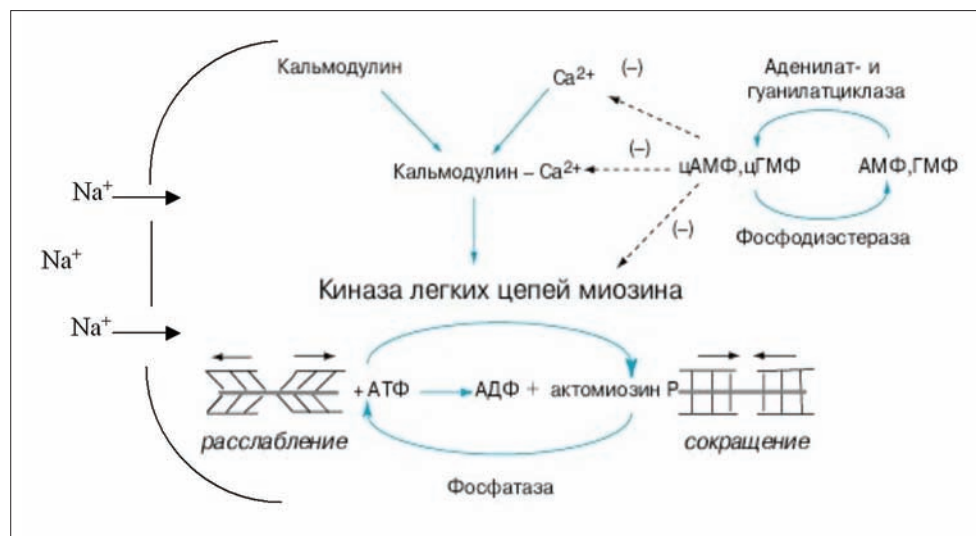


Рис. 1. Основные звенья механизма мышечного сокращения

нервных окончаний парасимпатических нервов, и миотропные — влияющие на процессы биохимической регуляции сокращения гладкомышечных клеток. К нейротропным спазмолитикам относятся М-холиноблокаторы, механизм действия которых обусловлен нарушением процессов взаимодействия ацетилхолина как нейромедиатора парасимпатической нервной системы с М-холинорецепторами, расположенными в вегетативных ганглиях и на мембранах гладкомышечных клеток.

Из известных современных блокаторов М-холинорецепторов лишь некоторые (атропин, гиосцина бутилбромид, платифиллин, изопропамид)

комбинации этих факторов. Это и послужило основанием для выделения различных групп препаратов миотропных спазмолитиков: селективных блокаторов кальциевых каналов, расположенных в гладкой мускулатуре внутренних органов (БКК, пинаверия бромид), блокаторов натриевых каналов (мебеверин), ингибиторов ФДЭ (папаверин, дротаверин), донаторов оксида азота (натрия нитропруссид), антагонистов периферических рецепторов серотонина (ондансетрон).

Спазмолитическое действие БКК связано с блокированием медленных потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов мембран мышечных клеток ЖКТ. Препараты такого типа сравнительно

слабо влияют на рецепторзависимые Ca^{2+} -каналы и не могут блокировать выход Ca^{2+} из депо, поэтому спазмолитическое действие оказывают преимущественно в верхних отделах ЖКТ. К этому следует добавить, что спазмолитическая эффективность препаратов данной группы значительно уменьшается в направлении от верхних к нижним отделам ЖКТ и крайне низка в отношении спазмов толстой кишки.

К группе блокаторов медленных Ca^{2+} -каналов относятся верапамил, дилтиазем и нифедипин. Спазмолитическое действие на ЖКТ у верапамила в 2-3 раза более выражено, чем у нифедипина или дилтиазема. Кроме того, верапамил оказывает спазмолитическое действие в двенадцатиперстной кишке в гораздо меньших концентрациях, чем требуется для реализации сердечно-сосудистых эффектов. Ввиду наличия риска развития системных эффектов, в первую очередь сердечно-сосудистых, применение БКК ограничено, особенно без надлежащего врачебного контроля.

препараты этой группы для ежедневной спазмолитической терапии.

В купировании абдоминального болевого синдрома особая роль отводится средствам, влияющим на висцеральную чувствительность и механизмы восприятия болей. Это касается в первую очередь лечения пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ (функциональной диспепсии, синдромом раздраженного кишечника, функциональными абдоминальными болями и др.) и психогенными абдоминальными болями. Фармакологическая блокада механизмов развития боли в клинике может осуществляться благодаря введению нестероидных противовоспалительных препаратов и опиатов. В данном аспекте теоретический интерес представляют динорфин, энкефалин, гамма-аминомасляная кислота и норадреналин.

Учитывая многовекторность механизмов формирования спастических болей, в настоящее время широко обсуждается возможность использования антидепрессантов, антагонистов

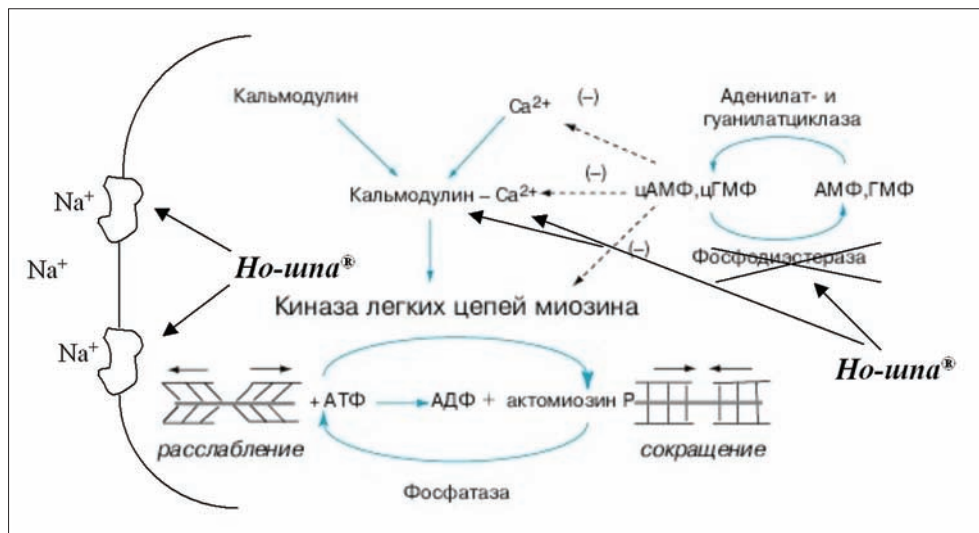


Рис. 2. Точки приложения в механизме спазмолитического действия препарата Но-шпа®

Для лечения билиарных и кишечных спастических болей из группы БКК также используется пинаверия бромид, имеющий дозозависимый эффект. Однако необходимо учитывать, что при длительном применении препарата возможно развитие запоров.

Механизм спазмолитического действия блокатора Na^+ -каналов мебеверина заключается в том, что он блокирует трансмембранный ток кальция путем предотвращения вхождения натрия в гладкомышечную клетку, вызывая тем самым мышечное расслабление. Мебеверин обладает модулирующим действием на сфинктеры ЖКТ, в результате чего происходит не только купирование приступа спазма, но и предупреждение избыточной гипотонии, что делает возможным его назначение пациентам с запорами.

Что же касается механизма спазмолитического действия нитратов, известно, что они действуют подобно эндотелиальному фактору – оксиду азота (NO). Из нитратов высвобождается оксид азота, из которого в последующем образуются S-нитрозотиолы, активирующие цитозольную гуанилатциклазу, которая стимулирует синтез цАМФ внутри клетки. В свою очередь, цГМФ обуславливает снижение концентрации цитозольного кальция и расслабление гладкомышечных клеток. Однако наличие системных эффектов (рефлекторная тахикардия, снижение артериального давления, головная боль, головокружение) не позволяет применять

5-НТ₃, агонистов κ-опиоидных рецепторов, аналогов соматостатина (октреотида). Из них наиболее изучены антидепрессанты, реализующие противоболевой эффект за счет уменьшения депрессивной симптоматики, а также за счет активации антиноцицептивных серотонин- и норадренергических систем. Антидепрессанты назначаются в терапевтических дозах (амитриптилин 50-75 мг/сут, миансерин 30-60 мг/сут), продолжительность их приема должна составлять не менее 4-6 нед. Данные препараты эффективны только в комбинированной фармакотерапии.

Наиболее частым патофизиологическим механизмом развития абдоминальной боли является спазм гладких мышц органов брюшной полости. Поэтому для ее купирования патогенетически обоснованным является применение именно миотропных спазмолитиков.

Широко применяемым в клинической практике спазмолитиком миотропного действия является дротаверин гидрохлорид (Но-шпа®, sanofi-aventis), отвечающий современным критериям эффективности и безопасности. Согласно данным аналитического обзора фармацевтического рынка Украины препарат Но-шпа® вошел в топ-десятьку наиболее кассовых в денежном выражении лекарственных средств по результатам продаж за 2009 год (по данным еженедельника «Аптека» №729 (8) 01.03.2010: «Но-шпа® – в десятке лидеров рынка ЛС!»).

Механизм действия препарата Но-шпа®

Но-шпа® обладает многовекторным механизмом действия, основные звенья которого представлены на рисунке 2. Ключевым механизмом действия является ингибирование ФДЭ 4 типа. Так, Но-шпа®, блокируя ФДЭ 4 типа, катализирует превращение цАМФ в АМФ. Циклический АМФ и цГМФ являются важными внутриклеточными вторичными мессенжерами в гладкомышечных клетках различных органов (гладкая мускулатура ЖКТ, трахеи, бронхов, матки, мочеточников, сосудов, миокарда), а также в клетках других тканей и систем (тромбоцитах, лимфоцитах и т. д.), обеспечивают различные функции (регуляцию процессов сокращения мышц, секрецию, агрегацию и т. д.).

Исследованиями последних лет показано, что фермент ФДЭ имеет многочисленные изоформы, локализованные в разных тканях и отличающиеся не только функционально, но и по физическим и кинетическим характеристикам, субстратной (цАМФ или цГМФ) специфичности, чувствительности к эндогенным активаторам и ингибиторам, чувствительности к фосфорилированию с помощью протеинкиназ, распределению в тканях и локализации в клетке. Известно, что различия во внутриклеточном распределении изоформ ФДЭ являются важным фактором, определяющим их индивидуальную регуляторную роль. Но-шпа® отличается селективностью действия в отношении ФДЭ-4 (цАМФ-чувствительной), что проявляется накоплением внутриклеточного цАМФ и снижением сократительной способности клеток (рис. 2).

Вторым по функциональной значимости компонентом механизма спазмолитических эффектов препарата Но-шпа® является его действие в качестве блокатора медленных кальциевых каналов. Как уже упоминалось, сокращение гладкой мускулатуры является Ca^{2+} -зависимым процессом. Сократительный процесс инициируется любым стимулом, который вызывает увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , необходимого для сокращения. Кальций может поступать из внеклеточного источника через трансмембранные Ca^{2+} -каналы или из органелл клетки (саркоплазматический ретикулум, митохондрии). Но-шпа® блокирует Ca^{2+} -каналы, ингибируя тем самым проникновение ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства. Кроме того, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} снижается за счет накопления цАМФ в клетке, что в комплексе способствует предупреждению спазма и расслаблению гладкой мускулатуры. В этом процессе важна функция кальмодулина как необходимого медиатора действия ионов Ca^{2+} в Ca^{2+} -зависимых внутриклеточных процессах. При увеличении концентрации ионов Ca^{2+} в стимулированной клетке кальмодулин связывает их, что приводит к конформационному изменению молекулы кальмодулина. Но-шпа® обладает слабой активностью как антагонист кальмодулина, но весьма значительной активностью в отношении Ca^{2+} .

В настоящее время в механизме действия препарата Но-шпа® важное место отводится его способности блокировать натриевые каналы, которые играют

ключевую роль в образовании и проведении электрических стимулов. В натриевых каналах идентифицированы участки связывания различных по химическому строению лекарственных препаратов. В экспериментальных исследованиях показано наличие у препарата Но-шпа® высокого аффинитета по отношению к Na^+ -каналам. При этом сродство препарата к Na^+ -каналам в 10 раз выше, чем к Ca^{2+} -каналам.

Фармакодинамические преимущества препарата Но-шпа®

Аналитический обзор современной литературы свидетельствует, что применение препарата Но-шпа® эффективно как для экстренного купирования острых болей, обусловленных спазмом, так и в качестве длительного лечения пациентов с хронической патологией. Препарат может купировать спазмы любого генеза и различной локализации, а следовательно, и связанный с этим болевой синдром.

Важными сторонами фармакодинамики препарата Но-шпа® является отсутствие его влияния на холинергические структуры и хороший профиль безопасности. Но-шпа® отличается от других препаратов анализируемой группы возможностью применения для широкого эффективного комбинирования как в рамках группы спазмолитиков, так и с препаратами других фармакологических групп (антисекреторными, ненаркотическими анальгетиками, опиоидами).

К преимуществам препарата Но-шпа® следует отнести и его фармакокинетические параметры. Так, пик концентрации препарата в плазме наблюдается через 45-60 мин. При других испытаниях максимальная концентрация Но-шпы в плазме достигалась в течение 45-90 мин, а период полураспада составляет 12 мин.

Многовекторность фармакодинамики препарата Но-шпа®, высокая биодоступность, а также отсутствие серьезных побочных реакций обуславливает возможность его применения в случае болевого синдрома при спазмах гладкой мускулатуры внутренних органов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменной болезни (печеночной колике); хроническом холецистите, гипертонической дискинезии желчных путей, спастической дискинезии кишечника (кишечной колике), колите, проктите, тенезмах, метеоризме, мочекаменной болезни (почечной колике), спазме сосудов головного мозга, коронарных и периферических артерий, дисменорее.

Учитывая патогенетическую многоэтапность формирования спазма, эффективным препаратом для его купирования может быть лекарственное средство с многовекторной фармакодинамикой. Способность препарата Но-шпа® селективно ингибировать ФДЭ-4 и выступать в качестве блокатора медленных кальциевых и натриевых каналов позволяет отнести данное средство спазмолитической фармакотерапии именно к препаратам такого типа. Наличие фармакодинамических преимуществ и доступная стоимость обусловили широкое применение препарата Но-шпа® в фармакотерапии абдоминального спазма.