

УДК 616.24-008-053.2

О. М. БІЛОВОЛ, І. І. КНЯЗЬКОВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Лікарські засоби, що знижують моторику шлунково-кишкового тракту

Резюме

У патогенезі багатьох захворювань важливу роль відіграють спастичні реакції гладкої мускулатури вісцеральних органів, основними препаратами для купірування яких є спазмолітичні лікарські засоби. У статті детально описано механізми розвитку спастичного абдомінального болю та можливі шляхи його корекції. Наведено механізми впливу основних міотропних спазмолітиків на шлунково-кишковий тракт. Особливу увагу приділено особливостям фармакодинаміки, фармакокінетики, перераховано показання, протипоказання, особливості лікарської взаємодії.

Ключові слова: міотропні спазмолітики, купірування, спазм, біль, фармакодинаміка, фармакокінетика

У патогенезі багатьох захворювань важливу роль відіграють спастичні реакції гладкої мускулатури вісцеральних органів [1]. Спазм погіршує кровопостачання ураженого органа чи тканини, а також може стати пусковою ланкою у розвитку патологічного процесу, часто супроводжується болем різної інтенсивності [2].

Спастичні скорочення, що можуть спостерігатися при органічних захворюваннях (пілороспазм при виразковій хворобі, спазм шийки жовчного міхура при жовчнокам'яній хворобі тощо) мають вторинний характер та лише посилюють больовий синдром, який виникає на фоні деструктивного, запального чи неопластичного процесу. При функціональних розладах спазм гладкої мускулатури може бути єдиним проявом захворювання та основною причиною болю, що викликає порушення функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Функціональні захворювання ШКТ досить поширені серед населення (близько 15–20%), для них характерна висока вартість діагностичних процедур, що необхідні для диференційної діагностики функціональних захворювань ШКТ та органічної патології шлунково-кишкового тракту [3].

У США витрати на діагностику та лікування пацієнтів із вказаними захворюваннями складають від 1,7 до 10 млрд доларів, а додаткові витрати перевищують 20 млрд доларів щорічно [4].

Моторика ШКТ є результатом взаємодії багатьох систем та впливів: нервової та гуморальної дії на мускулатуру, активності пейсмеркерів, впливу ЦНС, складу їжі, впливу факторів навколишнього середовища тощо (рис. 1) [5].

Порушення тону й моторики ШКТ – одна з причин абдомінального болю та диспептичних проявів, не асоційованих із пошкодженням, ішемією або запаленням органів травлення. Саме порушення тону й моторики ШКТ відіграють значну роль у появі таких скарг як почуття переповнення у шлунку, відрижка, печія, метеоризм, проноси, запори [7]. Частим механізмом абдомінального болю та диспепсії стає гіперкінетична або спастична дискінезія порожнистого органа або його сфінктерів при езофагоспазмі, дисфункції сфінктера Одді та міхурової протоки, синдромі подразненого кишечника [8].

Механізми розвитку спастичного абдомінального болю наведено на рисунку 2.

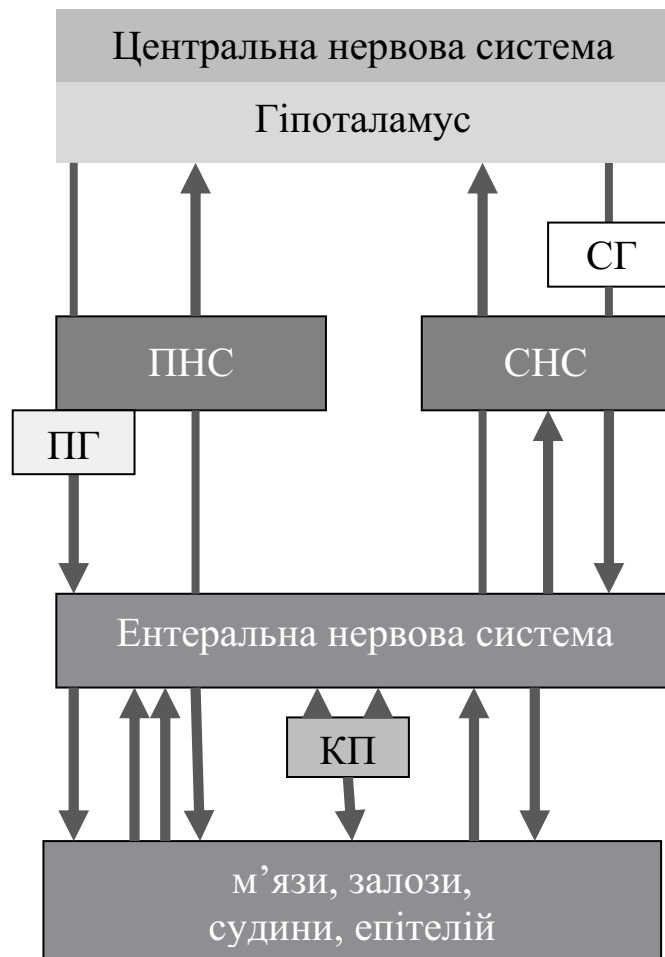


Рис. 1. Моторика ШКТ є результатом взаємодії багатьох систем та впливів [6]

Примітка. КП – клітини-посередники (опасисті, імунні, інтерстиціальні, ендокринні тощо); ПГ – парасимпатичні ганглії; ПНС – парасимпатична нервова система; СГ – симпатичні ганглії; СНС – симпатична нервова система.

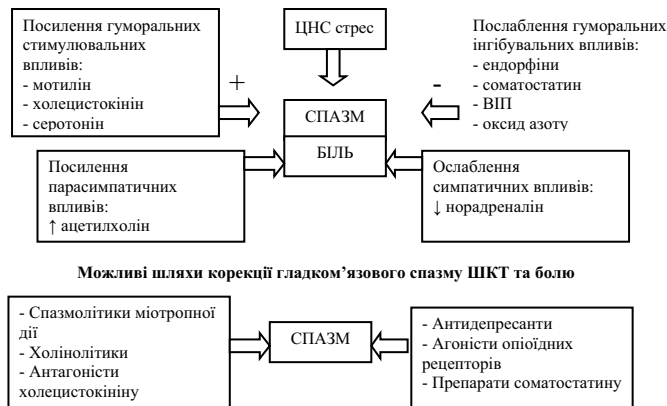


Рис. 2. Механізми розвитку гладком'язового спазму ШКТ та шляхи його корекції [6]

Примітка. VIP – вазоактивний інтестинальний пептид.

Спазмолітичні лікарські засоби є основними препаратами для купірування вісцерального абдомінального болю. Розслаблення гладкої мускулатури клітин супроводжується зниженням тону стінок порожнистого органа та внутрішньопросвітнього тиску. Спазмолітики не лише купірують біль, а й сприяють відновленню пасажу вмісту та покращують кровопостачання стінки органа [11].

Основна дія спазмолітиків не супроводжується безпосереднім втручанням у механізми больової чутливості, тому не ускладнює діагностику гострої хірургічної патології.

Спазмолітики – найпоширеніші лікарські засоби, більшість із яких дозволені для безрецептурного відпуску та можуть прийматися без призначення лікаря [12].

Спазмолітики є збірною групою препаратів різних фармакологічних класів, які можуть відрізнятися за механізмом чи селективністю дії (табл. 2).

Класифікація спазмолітиків

Згідно з міжнародною анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією (АТХ) [13] спазмолітики класифікують так.

Таблиця 1. Терапевтичні мішені при лікуванні абдомінального болю [9, 10]

| Мета лікування | Терапевтичний вплив |
|---|--|
| Зниження збудливості ЦНС, системна седация | Фенотіазини, транквілізатори, антидепресанти |
| Психологічна корекція | Консультації психолога, тренінги |
| Зниження збудливості гіпоталамуса та блукаючого нерва | Транквілізатори, адреноблокатори, центральні холінолітики – атропін |
| Зниження сприйняття імпульсів із ШКТ на рівні спинного мозку | Тримебтин, бускопан |
| Зниження збудливості рецепторів сплетень ентєральної нервової системи | Тримебтин, М,N-селективні холіноблокатори, 5HT3-блокатори рецепторів до серотоніну |
| Зниження збудливості / скоротливості гладких м'язів ШКТ | Міотропні спазмолітики |
| Покращення травлення | Корекція секреції залоз та дисбіозу |
| Покращення кровообігу | Нітрати, лікування атеросклерозу та тромбозу |
| Активізація гальмівних впливів та систем, що пригнічують ацетилхолін | Нітрати, опіати, канабіноїди, 5HT4-агоністи |

МІОТРОПНІ СПАЗМОЛІТИКИ

- Інгібітори фосфодіестерази IV типу:
Неселективні: папаверин, пітофенон;
Селективні: дротаверин.

- Блокатори Ca^{2+} -каналів: ніфедипін.

- Нітрати.

М-ХОЛІНОЛІТИКИ

- Неселективні природні: атропін, платифілін.
- М-селективні напівсинтетичні: гіосцину бутилбромід.

СИНТЕТИЧНІ ХОЛІНОБЛОКАТОРИ

- Глікопіроній, фенпіверинію бромід.
- Селективні блокатори Ca^{2+} -каналів: отилонію бромід, пінаверію бромід.

- Агоніст μ -, δ - і κ -опіоїдних рецепторів: тримебутин.

- Блокатор Na^+ -каналів: мебеверин.

КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ: З АЛЬВЕРИНОМ, НПЗП ТОЩО.

Механізми дії основних груп спазмолітиків наведено на рисунку 3.

МІОТРОПНІ СПАЗМОЛІТИКИ

Механізм дії

Міотропні спазмолітики зменшують тонус м'язів шляхом прямої дії на гладенькі м'язи клітин, завдяки чому є препаратами вибору при лікуванні абдомінального та іншого болю, що виникає під дією спазму гладкої мускулатури.

ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ IV ТИПУ

Механізм дії

Молекули цАМФ та цГМФ у цитоплазмі клітин утворюються із неактивних монофосфатів (АМФ та ГМФ). цАМФ та цГМФ знижують вміст іонів кальцію в цитоплазмі і тим самим сприяють зниженню скорочувальної активності клітини. Фермент фосфодіестераза IV типу, що переважно міститься у гладенькій мускулатурі клітин шлунково-кишкового тракту, каталізує зворотне перетворення цАМФ та цГМФ в АМФ та ГМФ. Медикаментозна блокада фосфодіестерази IV сприяє розслабленню гладенької мускулатури клітин. Інгібітори фосфодіестерази IV типу також знижують активність кальмодуліну.

Таблиця 2. Механізми впливу основних міотропних спазмолітиків на шлунково-кишковий тракт [14]

| Місце дії спазмолітиків | Лікарські засоби |
|---|---|
| 1. Активізація М-холінорецепторів м'язового волокна | 1. М-холіноблокатори: фенпіверинію бромід Неселективні: атропін, платифілін, метацин Селективні: гіосцину бутилбромід |
| 2. Відкриття Na^+ -каналів та надходження Na^+ у клітину (потенціал дії) | 2. Блокатори Na^+ каналів: мебеверин |
| 3. Відкриття Ca^{2+} -каналів та надходження Ca^{2+} в клітину; мобілізація та надходження Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо в цитоплазму; вихід K^+ з клітини (реполяризація) | 3. Блокатори Ca^{2+} -каналів: - пінаверію бромід запобігає розвитку тривалої релаксації м'язового волокна - отилонію бромід |
| 4. Активізація ФДЕ, розпад цАМФ, забезпечення м'язового волокна енергією | 4. Інгібітори ФДЕ: папаверин, дротаверин, пітофенону гідрохлорид |
| 5. Регуляція транспорту іонів Ca^{2+} в клітину за допомогою рецепторів серотоніну | 5. Антагоністи 5HT3: ондансетрон Антагоністи 5HT4 рецепторів серотоніну: прукралоприд |
| 6. Регуляція скорочення гладких м'язів за допомогою взаємодії з опіоїдними рецепторами нервових сплетень | 6. Агоніст мю/дельта/каппа (μ -, δ - і κ -) рецепторів тримебутин |

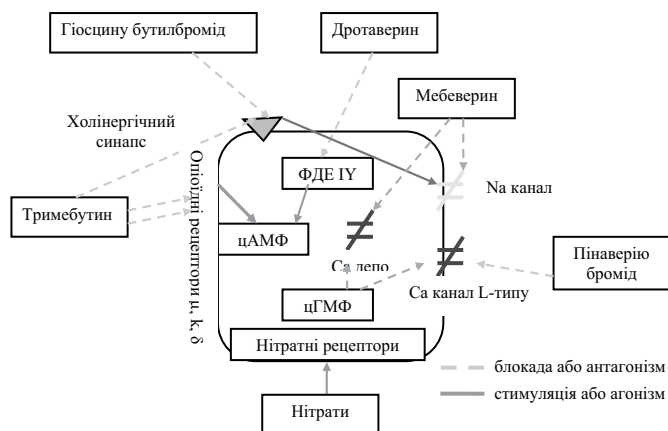


Рис. 3. Механізми дії основних груп спазмолітиків

Особливості фармакодинаміки

Дротаверин є селективним інгібітором ізоформи фосфодіестерази IV типу, яка бере участь у регуляції контрактильної активності кишечника, сечовивідних шляхів, міометрія, що й забезпечує високий спазмолітичний ефект та селективність дії [15]. Дротаверин має додаткові механізми спазмолітичної дії: блокує повільні кальцеві канали, є антагоністом кальмодуліну, блокує натрієві канали [15].

Папаверин має меншу селективність дії по відношенню до фосфодіестерази IV [16].

Бенциклан має властивості неселективного інгібітора фосфодіестерази та чинить не лише спазмолітичний, а й виражений вазодилататорний ефект.

Дротаверин – селективний інгібітор фосфодіестерази IV типу: зменшує запалення/секрецію та знижує гладком'язовий тонус в органах із переважним розташуванням IV типу рецепторів до фосфодіестерази.

Рецептори до фосфодіестерази IV типу розташовані в головному мозку, яечках, щитоподібній залозі, легенях, опасистих клітинах, міоцитах судин, внутрішніх органів, скелетної мускулатури [15].

Фармакокінетика. Після перорального прийому дротаверин швидко адсорбується з ШКТ. Біодоступність – 65 %. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 45–60 хв. Зв'язування з білками плазми крові – 95–98 %. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр; дротаверин і/або його метаболіти можуть у незначній кількості проникати через плацентарний бар'єр. Метаболізується у печінці. T_{1/2} складає 8–10 год. Впродовж 72 год дротаверин практично повністю виводиться з організму: ~50 % виводиться нирками та близько 30 % – через ШКТ. Дротаверин головним чином екскретується у вигляді метаболітів, незмінена форма дротаверину в сечі не виявляється [17].

При парентеральному введенні початок дії – через 3–4 хв. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 30–40 хв.

Показання

- Спазми гладенької мускулатури, пов'язані із захворюваннями біліарного тракту: холецистолітазом, холангіолітазом, холециститом, перихолециститом, холангітом, папілітом;
- Спазми гладенької мускулатури при захворюваннях сечових шляхів: нефролітазі, уретролітазі, пієліті, циститі, тенезмах сечового міхура.

В якості допоміжної терапії при:

- спазмах гладкої мускулатури ШКТ: виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гастриті, кардіо- та/або пілороспазмі, ентериті, коліті, спастичному коліті із запором і синдромі подразненого кишечника, що супроводжується метеоризмом;
- головному болю напруги;
- гінекологічних захворюваннях (дисменорея).
- при проведенні деяких інструментальних досліджень, у тому числі холецистографії [17].

Особливості лікарської взаємодії

При одночасному застосуванні підсилюється дія папаверину, бендазолу та інших спазмолітиків (у тому числі М-холіноблокаторів). Фенобарбітал посилює спазмолітичну дію дротаверину.

Знижує протипаркінсонічні ефекти леводопи.

При одночасному використанні зменшується спазмогенна активність морфіну.

При одночасному застосуванні з трициклічними антидепресантами, хінідином, прокаїнамідом підсилює викликане ними зниження артеріального тиску.

Протипоказання

Підвищена чутливість до дротаверину або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова, ниркова або серцева недостатність (синдром малого серцевого викиду). Період лактації; дитячий вік до 6 років (для перорального прийому), дитячий вік до 18 років (для парентерального введення). Для парентерального введення: атріовентрикулярна блокада II та III ступенів; період пологів.

З обережністю призначають при артеріальній гіпотензії, дітям (недостатність клінічного досвіду використання); при вагітності. При парентеральному введенні – при тяжкому атеросклерозі коронарних артерій, глаукомі, аденомі передміхурової залози.

Папаверину гідрохлорид є неселективним інгібітором ФДЕ та викликає внутрішньоклітинне накопичення циклічного 3',5'-аденозинмонофосфату й зниження вмісту кальцію, що призводить до порушення скоротливості гладких м'язів та їх розслаблення [15].

Побічна дія. У великих дозах знижує збудливість серцевого м'яза та уповільнює внутрішньосерцеву провідність [11]. При застосуванні препарату в дуже великих дозах або при дуже швидкому внутрішньовенному введенні можливий розвиток атріовентрикулярної блокади, аритмій (шлуночкова екстрасистолія, шлуночкова тахікардія, асистолія) [17].

Може спричиняти сонливість, головний біль, нудоту, запор, підвищену пітливість, артеріальну гіпотензію, підвищення активності печінкових трансаміназ.

Протипоказання – атріовентрикулярна блокада, глаукома, тяжка печінкова недостатність, похилий вік (ризик розвитку гіпертермії), дитячий вік до 6 місяців, підвищена чутливість до компонентів препарату [15].

БЛОКАТОРИ НАТРІЄВИХ КАНАЛІВ

Механізм дії

Дія блокаторів натрієвих каналів пояснюється порушенням деполаризації мембрани гладеньких м'язів клітин шлунково-кишкового тракту, зниженням проникності мембрани для позаклітинного натрію та, крім того, непрямим гальмуванням виходу калію із

клітини. Результатом цих процесів є порушення деполяризації та блокування внутрішньоклітинних кальцієвих депо [11].

Особливості фармакодинаміки

Блокатори натрієвих каналів селективно розслабляють гладенькі м'язи травного каналу, переважно товстої кишки, не впливаючи на гладеньку мускулатуру стінки судин [19].

Мебеверин має пряму дію на гладеньку мускулатуру ШКТ, усуває спазм без впливу на нормальну перистальтику кишечника, не має антихолінергічного ефекту.

Показання – симптоматичне лікування абдомінального болю і спазмів, кишкових розладів і відчуття дискомфорту в животі при синдромі подразненого кишечника. Симптоми можуть включати абдомінальний біль, спазми, здуття та метеоризм, зміни частоти випорожнення (діарея, запори, які чергуються), зміни консистенції випорожнень [17].

Мебеверин, подібно до інших міогенних спазмолітиків, унаслідок їх розслаблювальної дії на нижній стравохідний сфінктер, не рекомендований при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі.

Фармакодинаміка

Мебеверин – міотропний спазмолітик – зменшує вміст цитозольного Ca^{2+} у міоцитах, купірує спазм гладких м'язів ШКТ та не викликає атонії завдяки двом специфічним механізмам дії [20].

1. Блокада метаболізму швидких Na^+ -каналів клітинної мембрани міоцита, що блокує деполяризацію і припиняє вхід Ca^{2+} до клітини через повільні канали – порушується фосфорилування міозину і ліквідується спазм м'язового волокна.

2. Обумовлений зменшенням внутрішньоклітинного депо Ca^{2+} та короточасним виходом K^+ з клітини – мебеверин усуває спазм, не викликає гіпотонії кишки.

Не впливає на холінергічну систему та не викликає атропіно-подібних побічних реакцій. Має вибірккову дію по відношенню до сфінктера Одді: в 20–40 разів ефективніший, ніж папаверин.

Фармакокінетика

Мебеверин швидко та повністю абсорбується після перорального прийому і активно метаболізується естеразами при проходженні через стінку кишки та печінку. На першому етапі метаболізму розщеплюються ефірні зв'язки з утворенням вератрової кислоти і мебеверинового спирту [11].

Основний циркулюючий в плазмі метаболіт – деметильована карбонова кислота. $T_{1/2}$ у рівноважному стані деметильованої карбонової кислоти складає близько 2,45 год; при прийомі повторних доз – 1 год [15].

Метаболіти мебеверину практично повністю виводяться з організму з сечею.

Побічні реакції – алергічні прояви та реакції гіперчутливості, кропивниця, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок [17].

Протипоказання – гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, вроджена непереносимість галактози (лактози) або фруктози, недостатність лактази, дефіцит сахарази/ізомальтази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; вагітність, період лактації, вік до 18 років [21].

Пітофенон – системний міотропний спазмолітик

Фармакодинаміка

Пітофенон має пряму міотропну дію на гладкі м'язи внутрішніх органів та викликає їх розслаблення; чинить папавериноподібно

ну дію. Подібно до папаверину, має пряму міотропну дію на гладку мускулатуру внутрішніх органів із вираженим спазмолітичним ефектом [22].

Фармакокінетика

Після перорального прийому пітофенон швидко всмоктується в ШКТ, максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 30–60 хв. Слабо розчиняється в жирах; швидко розподіляється в тканинах та органах, не проникає через ГЕБ. Метаболізується у печінці шляхом окиснювальних реакцій. $T_{1/2}$ складає близько 1,8 год. Подібно до фенпіверинію броміду, характеризується неповною резорбцією, але повністю іонізується. Майже 90 % виводиться нирками у вигляді метаболітів та 10 % – через кишечник у незмінному вигляді [17].

Побічна дія – сухість у роті, нудота, блювання, біль у животі та дискомфорт, запор, в рідкісних випадках – блювання з домішками крові та кишкові кровотечі; порушення зору, порушення акомодатції [11].

СЕЛЕКТИВНІ БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

Механізм дії – селективне блокування кальцієвих каналів зовнішньої мембрани гладкої мускулатури клітин шлунково-кишкового тракту для кальцію, що запобігає його проникненню всередину клітини і його взаємодії із кальмодуліном. У результаті відбуваються зниження перистальтики пілоричного відділу шлунка та товстої кишки, зниження антиперистальтики шлунка та зменшення рефлюксу, а також релаксація воротаря [11].

Особливості фармакодинаміки

Селективні блокатори кальцієвих каналів діють на весь кишечник, переважно на його нижні відділи. У них відсутні системні холінолітичні ефекти та системна вазодилататорна й кардіотропна дія, що притаманно блокаторам кальцієвих каналів групи ніфедипіну [23].

Пінаверію бромід – селективний блокатор повільних кальцієвих каналів

Фармакодинаміка

Пінаверію бромід блокує Na^+ -залежні кальцієві канали міоцитів кишечника на рівні 1-субодиниці, що відповідає розташуванню дигідропіридинового рецептора та знаходиться поблизу зовнішньої поверхні плазматичної мембрани, різко знижує вхід у клітину позаклітинного Ca^{2+} і таким чином запобігає м'язовому скороченню [15].

Має високу селективність до гладком'язової тканини органів травлення, включаючи жовчовивідні шляхи, а також здатність знижувати вісцеральну чутливість, не впливаючи на інші органи та серцево-судинну систему [6].

Пінаверію бромід не впливає на тиск нижнього стравохідного сфінктера і не стимулює виникнення дуоденогастральних рефлюксів [11].

Фармакокінетика

Після перорального прийому пінаверію бромід швидко абсорбується, максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 1 год. Препарат активно метаболізується та виводиться через печінку. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) становить 1,5 год. Абсолютна біодоступність форми для перорального застосування дуже низька (<1 %). Головний шлях виведення – з калом. Зв'язування пінаверію броміду з білками плазми крові високе (95–97 %) [17].

Показання

- Симптоматичне лікування болю, тимчасових кишкових розладів і кишкового дискомфорту, пов'язаних із функціональними порушеннями кишечника.
- Симптоматичне лікування болю при дисфункції жовчовивідних шляхів.
- Підготовка до рентгенологічного дослідження кишечника з використанням барію [23].

Режим прийому: пінаверію бромід приймають усередину.

Порядок прийому та дозування залежать від лікарської форми препарату. Пінаверію бромід не повинен контактувати зі слизовою оболонкою стравоходу, особливо у пацієнтів з езофагітом або грижею стравохідного отвору діафрагми, таблетки повинні мати плівкову захисну оболонку, яка не порушується розжовуванням або розсмоктуванням.

Денна доза – 150–200 мг пінаверію броміду розподіляють на 2–3 прийоми, за необхідності доза може бути збільшена до 300 мг. Пінаверію бромід приймають під час їди, але не перед сном або відпочинком лежачи.

Перед рентгеноконтрастним дослідженням пінаверію бромід приймають протягом трьох днів по 200 мг.

Протипоказання – гіперчутливість, паралітична кишкова непрохідність, атонія кишечника, токсичний мегаколон, тяжкий виразковий коліт [17].

Пінаверію бромід не рекомендований до прийому вагітним (особливо в останньому триместрі), жінкам в період лактації та дітям до 18 років.

Побічні реакції – можливі запор, діарея, метеоризм, нудота, алергічні реакції [11].

НЕЙРОТРОПНІ СПАЗМОЛІТИКИ (М-холіноблокатори або холінолітики).

Виокремлюють 5 типів М-рецепторів до ацетилхоліну в органах-мішенях [6] (табл. 3, 4).

Механізм дії

Блокують процес передачі нервових імпульсів у вегетативних гангліях та нервових закінченнях. Виконують конкурентну блокаду М₁, М₂, М₃-холінорецепторів мембран гладенької мускулатури клітин, що перешкоджає деполяризації клітинної мембрани. Це приводить до зниження тону та скорочень міоцитів порожнистих органів, зменшується внутрішньопросвітний тиск та зникає біль. М-холіноблокатори, як і всі спазмолітики, сприяють відновленню пасажу вмісту порожнистого органа, покращують кровопостачання його стінки [11].

Фенпіверинію бромід – спазмолітик М-холіноблокувальної дії

Фармакодинаміка. Має М-холіноблокувальний ефект, чинить міотропну розслаблювальну дію на гладкі м'язи [22].

Фармакокінетика

Після перорального прийому швидко всмоктується в ШКТ. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом 1 год. Не проникає через ГЕБ, метаболізується в печінці С_{YP} 450, T_{1/2} складає близько 10 год, до 50 % виводиться у незміненому вигляді з жовчю, >30 % – у незміненому вигляді з сечею [17].

Показання. В складі комбінованих лікарських засобів при нетяжкому больовому синдромі внаслідок спазмів гладкої муску-

Таблиця 3. Типи М-рецепторів до ацетилхоліну в органах-мішенях

| Тип М-рецепторів | Локалізація | Функції |
|------------------|---|--|
| M1 | Головний мозок Гіпоталамус Смугасте тіло Передні роги спинного мозку | Рухлива активність Моторика ШКТ Секреція (незначно) |
| M2 | Внутрішні органи Міокард | Знеболювання Стимуляція моторики ШКТ Стимуляція секреції |
| M3 | Гладка мускулатура Залози | Скорочення гладких м'язів Стимуляція секреції |
| M4 | Смугасте тіло | Рухлива активність |
| M5 | ЦНС (підкіркові структури, ретикулярна формація, кора тощо), артерії мозку | Судинний тонус |

Таблиця 4. М-холінолітики: переваги четвертинних амонієвих сполук

| Характеристика | Третинне амонієве похідне | Четвертинне амонієве похідне | Четвертинне амонієве похідне |
|--|--|------------------------------|------------------------------|
| | Атропіну сульфат, платифіліну гідротартрат | Фенпіверинію бромід | Гіосцину бутилбромід |
| Селективність для ШКТ спрямована дія (полярна частина молекули затримує її в просвіті ШКТ) | – | + | + |
| Ризик системних та центральних побічних ефектів (не проникає крізь ГЕБ, низька біодоступність при пероральному прийомі – не більш 0,5 % по екскреції сечі) | + | + | – |

латури внутрішніх органів (спазм сечовода, спазм сечового міхура, ниркова коліка, постхолецистектомічний синдром, жовчна коліка, дискінезія жовчовивідних шляхів, альгодисменорея, кишкова коліка, хронічний коліт, патологія органів малого таза), при больовому синдромі після оперативних втручань та діагностичних процедур [11].

Протипоказання – гіперчутливість, ниркова / печінкова недостатність, лактація, вагітність.

Спосіб застосування та дози встановлюють індивідуально, залежно від показань, віку та лікарської форми, призначають перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно.

Побічна дія: головний біль, запаморочення, нудота, блювання, біль у животі та дискомфорт, відчуття печіння в епігастральній ділянці, сухість у роті, запор, улцерация, гепатит, бронхоспазм, утруднене сечовипускання, анафілаксія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, астенія, зменшення потовиділення, біль у місці введення, можливі інфільтрати у місці введення.

Особливості лікарської взаємодії

При одночасному використанні фенпіверинію та фенотіазинів, блокаторів H₂-гістамінових рецепторів, трициклічних антидепресантів, амантадину, хінідину, бутерофенонів можливе посилення його М-холіноблокувальної дії.

Гіосцину бутилбромід (бускопан, спазмобрю) – **високо-селективний M2-, M3-, N-холіноблокатор**

Механізм дії

Подвійна дія:

- При стимуляції з прегангліонарного нерву виділяється ацетилхолін, який діє на нікотинові рецептори постгангліонарних нейронів, що веде до зменшення секреції;
- з постгангліонарного нерву виділяється ацетилхолін, який стимулює M-холінорецептори органа-мішені та призводить до спазмолітичного ефекту [24].

Фармакодинаміка

Вибірково пригнічує вивільнення ацетилхоліну в регіоні периферичних закінчень мускаринових рецепторів 1 та 3 типів, які розташовані переважно в ШКТ, жовчному міхурі та протоках [15].

Викликає гангліоблокувальну дію, пригнічуючи вивільнення ацетилхоліну в спінальних гангліях, і тому є одним з найефективніших спазмолітиків для ШКТ.

Практично не проникає через ГЕБ та позбавлений вираженої атропіноподібної системної дії [11].

При тривалому лікуванні бускопаном іноді спостерігаються помірні побічні ефекти, такі як порушення акомодатції, мідріаз, сухість у роті та тахікардія, які, як правило, не впливають на якість життя пацієнтів [22].

Фармакокінетика

Абсорбція при пероральному прийомі складає 8–10 %, при ректальному введенні – 3 %. Системна біодоступність – 1 %. Зв'язування з білками плазми крові – 3–11 %. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 1–2 год після перорального прийому і складає $\approx 4,4$ нг/мл, накопичується в гладкій мускулатурі, що перевищує його концентрацію в плазмі крові. T_{1/2} складає 4,2 год. Початок спазмолітичної дії через 20–30 хв після перорального прийому. Тривалість ефекту після разового прийому 2–6 год. Препарат виводиться нирками в незмінному вигляді [17].

Показання. Може використовуватись для короточасного симптоматичного купірування болю в животі та для тривалої курсової терапії захворювань, у патогенезі яких головна роль належить спазму: ниркова і жовчна коліка, спастична дискінезія жовчовивідних шляхів та жовчного міхура, холецистит, кишкова коліка, пілороспазм, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення (в складі комплексної терапії), альгодисменорея [22].

Випускається в таблетках, вкритих цукровою оболонкою, та супозиторіях по 10 мг.

Режим дозування гіосцину бутилброміду (бускопан) – по 1–2 таблетки або 1–2 супозиторії 3–5 разів на добу.

Побічна дія: антихолінергічні побічні ефекти (сухість у роті, дисгідроз, тахікардія, затримка сечі); реакції гіперчутливості, особливо шкірні реакції, в окремих випадках – анафілаксія, що супроводжується задишкою і шоком.

Протипоказання

- закритокутова глаукома;
- доброякісна гіперплазія передміхурової залози із тенденцією до затримки сечі;
- органічний стеноз відділів шлунково-кишкового тракту;

- мегаколон;
- тахікардія;
- міастенія гравіс;
- рідкісні спадкові захворювання, такі як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози, недостатність сахарози-ізомальтози;
- підвищена чутливість до гіосцину або будь-якого іншого компонента препарату;
- вагітність, період лактації;
- дитячий вік до 6 років.

Особливості лікарської взаємодії

Посилюють антихолінергічну дію трициклічних та тетрациклічних антидепресантів, антигістамінних препаратів, антипсихотичних препаратів, хінідину, амантадину, дизопірамід, антихолінергічних препаратів (гіотропію броміду, іпратропію броміду, атропіноподібних сполук). Одночасне застосування з антагоністом допаміну (метоклопрамідом) призводить до зменшення дії на ШКТ обох препаратів. Може посилювати тахікардію, що викликана бета-адреноміметиками.

Тримебутину малеат (трибудат)

Механізм дії

- Тримебутин є **неселективним агоністом периферичних μ -, δ - і κ -опіоїдних рецепторів ШКТ**; пригнічує холінергічні ефекти [25];
- Стимулює продукцію гормону ШКТ мотиліну, пригнічує продукцію вазоактивного інтестинального пептиду;
- Модулює моторику ШКТ залежно від його вихідного стану: має ефекти спазмолітика і прокінетика;
- Прискорює евакуацію зі шлунка, індукуює передчасну фазу III мігруючого моторного комплексу в кишечнику та модулює скорочувальну здатність товстої кишки;
- Знижує тиск нижнього сфінктера стравоходу;
- Посилює перистальтику кишечника та скорочує транзит по товстій кишці;
- Збільшує поріг до розтягування і знижує вісцеральну гіперчутливість різних відділів ШКТ [11].

Фармакодинаміка

Регулює моторику ШКТ, діючи на периферичні μ -, δ - і κ -опіоїдні рецептори на всьому протязі ШКТ, не впливає на ЦНС. Регулює перистальтику кишечника завдяки впливу на енкефалінергічну систему, відновлює нормальну фізіологічну активність гладкої мускулатури при захворюваннях ШКТ з порушеннями моторики [26].

Нормалізує вісцеральну чутливість і коригує абдомінальний біль.

Діє на всьому протязі ШКТ, сприяє спорожненню шлунка і посиленню перистальтики кишечника.

Показання

Синдром подразненого кишечника; функціональні розлади травного тракту, що супроводжуються болем у животі, спазмами, відчуттям переповнення, метеоризмом, запором або діареєю [27].

Режим дозування встановлюється індивідуально, залежно від віку пацієнта та лікарської форми препарату.

Фармакокінетика

Після перорального прийому тримебутин майже повністю всмоктується з ШКТ. Максимальна концентрація в плазмі крові

Таблиця 5. Порівняльна ефективність спазмолітиків у купіруванні спастичного болю [10]

| Препарат | Шлунок | Жовчовивідні шляхи | Сфінктер Одді | Кишечник | Сечовивідні шляхи | Матка | Судини |
|------------------|--------|--------------------|---------------|----------|-------------------|-------|--------|
| Дротаверин | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + |
| Папаверин | + | + | + | ++ | + | + | ++ |
| Гіосцин | ++ | ++ | ++ | + | +/- | - | - |
| Мебеверин | - | + | + | +++ | - | - | - |
| Пінаверію бромід | + | + | ++ | ++ | +/- | - | - |
| Отілонію бромід | + | ++ | + | ++ | +/- | - | - |
| Гімекромон* | - | ++ | +++ | - | - | - | - |
| Тримебутин | + | + | + | +++ | - | - | - |

Примітки: * – гімекромон – жовчогінний препарат, який збільшує утворення і виділення жовчі, чинить селективну спазмолітичну дію на жовчні протоки та сфінктер Одді, не знижує перистальтику шлунково-кишкового тракту та артеріальний тиск, зменшує застій жовчі, запобігає кристалізації холестерину і, таким чином, розвитку холестаза.

досягається через 1–2 год. Біодоступність – 4–6 %. Зв'язування з білками плазми крові – близько 5 %. Після перорального застосування незначно проникає через плацентарний бар'єр та в грудне молоко. Тримебутин метаболізується у печінці. У вигляді метаболітів елімінує із сечею (≈70 % протягом перших 24 год). T1/2 складає близько 12 год [28].

Побічна дія. Сонливість, відчуття втоми, запаморочення, головний біль, занепокоєння, сухість у роті, неприємні смакові відчуття, діарея, диспепсія, нудота, запор, шкірний висип.

Протипоказання. Підвищена чутливість до тримебутину або до інших компонентів препарату. Вагітність. Дитячий вік – залежно від лікарської форми препарату [29].

Комбінований міотропний спазмолітик метеоспазміл, до складу якого входять: алверину цитрат 60 мг та симетикон 300 мг. Алверин – міотропний спазмолітик без атропіноподібної та гангліоблокуючої активності; знижує підвищений тонус гладкої мускулатури кишечника. Альверін діє на мускулатуру шлунково-кишкового тракту на клітинному рівні, блокуючи кальцієві канали в гладких м'язових клітинах кишечника, а також блокує нейрорецептори рецептор-залежних каналів, і таким чином знімає м'язовий спазм [11]. Симетикон – гідрофобна полімерна сполука з низьким поверхневим натягом, знижує газоутворення у кишечнику та покриває захисною плівкою стінки шлунково-кишкового тракту [30].

Фармакодинаміка

- усунення абдомінального болю;
- зниження вісцеральної гіперчутливості;
- усунення газоутворення / метеоризму [22].

Показаннями до призначення препарату є функціональні розлади ШКТ, що проявляються болем у животі, підвищеним газоутворенням, відрижкою, нудотою, запорами, діареєю, або їх чергуванням, підготовка до рентгенологічного, ультразвукового або інструментального дослідження органів черевної порожнини [15].

Протипоказання

Дитячий вік до 14 років. Вагітність, годування груддю;

Підвищена чутливість до алверину або будь-якого іншого компонента препарату;

Кишкова непрохідність, у тому числі паралітична; обструктивні захворювання шлунково-кишкового тракту [17].

При виборі лікарських засобів слід враховувати зони дії препарату (табл. 5), а також наявність у них серйозних побічних ефектів і супутніх захворювань у пацієнта, що впливають на ефективність і безпечність терапії.

Висновок

Знання клініко-фармакологічних особливостей спазмолітиків дозволить лікарю проводити раціональну фармакотерапію пацієнтів із патологією ШКТ, а саме складати лікувальні схеми, оцінювати ефективність лікування та моніторити побічні дії лікарських засобів.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Гастроентерологія : підручник у 2-х томах / за ред. Харченко Н. В., Бабака О. Я. – 2-е вид., переробл., доповн. – Кіровоград : Поліум, 2016. – Т. 1. – 488 с.
2. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов: в 2-х томах / под ред. А. Н. Беловой [и др.]. – К.: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2017. – Т. 1. – 542 с.
3. Неалкогольна жировая хвороба печінки. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Н. В. Харченко, О. М. Ліщишина, Г. А. Анохіна [та ін.], 2014. – 57 с.
4. Everhart J. E. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases / J. E. Everhart, C. E. Ruhl // Gastroenterology. – 2009. – No. 136. – P. 741–754.
5. Пациент с абдоминальной болью на амбулаторном приеме у терапевта / А. Л. Верткин, М. М. Шамуилова, Г. Ю. Кнорринг, П. Д. Алиева // Consilium Medicum. – 2018. – № 20 (8). – С. 85–90. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.85-90
6. Белоусова Е. А. Место холинолитиков в купировании абдоминальной боли при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта / Е. А. Белоусова, Н. В. Никулина // Фарматека. – 2012. – № 7.
7. Вовк Е. И. Тримебутин – уникальный спазмолитик и прокинетик ЖКТ: научное досье и клинические исследования / Е. И. Вовк, Ч. С. Павлов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – № 3 (32).
8. Губергриц Н. Б. Основы практической гепатологии / Н. Б. Губергриц. – М.: Форте принт, 2014. – 363 с.
9. Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника) (результаты наблюдательного исследования) / В. Т. Ивашкин, Е. А. Полуэктова, Д. В. Рейхарт [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. № 4. – С. 7–14.
10. Минущин О. Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика / О. Н. Минущин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1. – С. 11–14.
11. Клінічна фармакологія / за ред. О. М. Біловола. – Нова книга, 2021. – 544 с.
12. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018 / A. F. Peery, S. D. Crockett,

- C. C. Murphy [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156 (1). – P. 254–272. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
13. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]
URL: <http://www.driz.kiev.ua/> (дата звернення 20.05.2019)
14. Губергриц Н. Б. Гепатопротекторы: от теории к практике / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко. – М. : 4ТЕ Арт, 2012. – 52 с.
15. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общей редакцией А. Г. Гилмана. – М. : Практика, 2006. – С. 16–48.
16. Клінічна фармакологія: підручник / за ред. О. Я. Бабака, О. М. Біловола, І. С. Чекаман. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К. : Медицина, 2013. – 774 с.
17. Матеріал сайту <http://likicontrol.com.ua> (дата звернення 17.05.2021)
18. Бельмер С. В. Нарушения моторики органов пищеварения и общие принципы их коррекции / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // *Лечащий врач*. – 2010. – № 7. – С. 12–15.
19. Сочетание функциональных заболеваний органов пищеварения / Ю. О. Шульпекова, В. Ю. Русяев, Д. А. Шептулин, Н. В. Шульпекова // *Медицинский совет*. – 2020. – № 5. – С. 96–102.
20. Ильченко А. А. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко, Э. Я. Селезнева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2002. – № 3. – С. 2–3.
21. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, Н. В. Львова [и др.] // *Медицинский алфавит*. – 2020. – № 10. – С. 5–10.
22. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Рук. для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина [и др.]. – М. : Литера, 2003. – С. 1046.
23. Маев И. В. Функциональная диспепсия: эпидемиология, классификация, этиопатогенез, диагностика и лечение / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев. – М. : ООО «СТ-Принт», 2015. – 40 с.
24. Баранская Е. К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли / Е. К. Баранская // *Фарматека*. – 2005. – № 14 (109).
25. Camilleri M. Pharmacotherapy for irritable bowel syndrome / M. Camilleri, A. C. Ford // *J. Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6. – № 11.
26. Lütkecke K. A trial of trimebutine in spastic colon / K. Lütkecke // *J. Int. Med. Res.* – 1978. – Vol. 6, № 2. – P. 86–88.
27. Stoppa R. Results of the use of trimebutine in abdominal surgery / R. Stoppa, J. Petit // *J. Sci. Med. Lille*. – 1972. – Vol. 90, № 8. – P. 319–320.
28. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome / M. Z. Rahman, D. S. Ahmed, M. Mahmduzzaman [et al.] // *Mymensingh. Med. J.* – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 105–113.
29. Chen L. Pharmacological approach for managing pain in irritable bowel syndrome: a review article / L. Chen, S. J. Ilham, B. Feng // *Anesth. Pain Med.* – 2017. – Vol. 7. № 2. – e42747
30. Ардатская М. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения / М. Д. Ардатская // *Фарматека*. – 2012. – № 2. – С. 71–77.

Резюме

Лекарственные средства, снижающие моторику желудочно-кишечного тракта

А. Н. Беловол, И. И. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В патогенезе многих заболеваний важную роль играют спастические реакции гладкой мускулатуры висцеральных органов, основными препаратами для купирования которых являются спазмолитические лекарственные средства. В статье подробно описаны механизмы развития спастической абдоминальной боли и возможные пути ее коррекции. Приведены механизмы влияния основных миотропных спазмолитиков на желудочно-кишечный тракт. Особое внимание уделено особенностям фармакодинамики, фармакокинетики, перечислены показания, противопоказания, особенности лекарственного взаимодействия.

Ключевые слова: миотропные спазмолитики, купирование, спазм, боль, фармакодинамика, фармакокинетика

Summary

Drugs that reduce the motility of the gastrointestinal tract

O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Spastic reactions of smooth muscles of visceral organs play an important role in the pathogenesis of many diseases, the main drugs for relief of which are antispasmodic drugs. The article describes in detail the mechanisms of development of spastic abdominal pain and possible ways to correct it. The mechanisms of influence of the main myotropic antispasmodics on the gastrointestinal tract are given. Particular attention is paid to the peculiarities of pharmacodynamics, pharmacokinetics, listed indications, contraindications, features of drug interaction.

Key words: myotropic antispasmodics, relief, spasm, pain, pharmacodynamics, pharmacokinetics