

# Современная спазмолитическая терапия в практике врача-терапевта

О.Н. Минушкин, Г.А. Елизаветина, О.И. Иванова, М.Д. Ардатская  
ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

В работе приводятся результаты лечения 30 больных с разными вариантами течения синдрома раздраженного кишечника (запор, диарея, смешанный вариант) препаратом «Ниспам». Результаты лечения показали высокий эффект препарата – 73,4% (хороший и отличный результат). Поддерживающее лечение в половинной дозе (200 мг/сут) сохранило достигнутый эффект лечения. Полученный эффект у разных групп больных (с разными формами расстройств моторики) позволяет квалифицировать препарат как регулятор моторики. Препарат рекомендуется для клинического использования.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, запор, диарея, спазмолитики, Ниспам.

30 patients with the syndrome of irritated bowel (constipation, diarrhea, mixed variants) were treated with preparation «Niaspam». The obtained results have shown that this preparation is highly effective - 73.4% (good and excellent results). The supporting treatment with semi-dose (200 mg/day) maintains the achieved effect. The studied preparation may be considered as a preparation for regulating bowel motility. It is recommended for clinical application.

**Key words:** syndrome of irritated bowel, constipation, diarrhea, spasmolitics, Niaspam.

Спазм гладкой мускулатуры является универсальным патологическим эквивалентом абдоминальной боли и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 2, 7, 10].

Исходя из этого, препараты, влияющие на спазм (спазмолитики), снимающие его и восстанавливающие функциональные (в первую очередь моторные) расстройства, наиболее часто используются в терапевтической практике. Они могут применяться в качестве этиотропной терапии при первичных функциональных расстройствах и в качестве патогенетического компонента лечения при вторичном характере этих расстройств. Снимая спазм и нормализуя моторику, они способствуют восстановлению пассажа содержимого по кишечнику и секрета по выводным протокам, что является основным залогом нормальной работы ЖКТ. Очень важным постулатом их использования в «острых» клинических ситуациях является то, что они не влияют на механизмы болевой чувствительности и не затрудняют диагностику «острой хирургической патологии» [5, 8, 12–14].

Спазмолитики представляют разнородную группу препаратов, отличающихся по механизму и избирательности действия на разные органы [4, 6, 14].

В зависимости от механизма действия спазмолитики делятся на 2 группы: миотропные и нейротропные. На сегодняшний день мы располагаем большим арсеналом препаратов, действующих на разные патологические звенья спазма гладкой мускулатуры, формирующие боль. Задача врача состоит в том, чтобы выбрать адекватный спазмолитик, свести к минимуму побочные эффекты, максимально быстро купировать боль и не допускать ее возврата.

## Характеристика основных групп спазмолитиков

### 1. Миотропные спазмолитики.

Уменьшают мышечный тонус путем прямого воздействия на гладкомышечные клетки:

- блокаторы ионных каналов;
- ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 4-го типа;
- нитраты.

В свою очередь они подразделяются на селективные и неселективные.

Селективные – блокаторы кальциевых каналов: пинаверия бромид (Дицетел), отилония бромид (Спазмомен); блокаторы натриевых каналов: мебеверин (Дюспаталин); донаторы оксида азота: изосорбид динитрата, нитроглицерин, нитропруссид натрия.

Неселективные – ингибиторы ФДЭ: дротаверин (Но-шпа), папаверин, амиофиллин, бенциклан.

### 2. Нейротропные спазмолитики.

Блокируют процесс передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях и нервных окончаниях, стимулирующих гладкомышечные клетки.

Нейротропные спазмолитики, осуществляющие блокаду  $M_{1,2,3}$ -холинорецепторов гладкой мышечной клетки:

- природные (атропин, гиосцинамин, препараты красавки, платифиллин, скополамин);
- синтетические центральные (адифенин, апрофен, апренал, циклозил);
- полусинтетические периферические гиосцина бутилбромид (Бускопан).

Широкая распространенность и разнообразие мускариновых рецепторов в организме, включая ЖКТ, подтверждают теоретическое обоснование применения холинолитиков [3, 6].

Выбор спазмолитика в каждом конкретном случае абдоминальной боли зависит от локализации спазма и выраженности спазмолитического эффекта препарата.

Наш опыт использования препаратов с различной спазмолитической активностью позволил

Зоны распространения и выраженности спазмолитического эффекта

Локализация спазма	Дротаверин (Но-шпа)	Папаверин	Гиосцин (Бускопан)	Мебеверин	Пинаверия бромид (Дицител)	Отилония бромид	Гимекромон (Одестон)	Тримебутин (Тримедат)
Желудок	++	+	++	-	+	+	-	+
Желчевыводящие пути	++	+	++	+	+	++	++	++
Сфинктер Одди	++	+	++	+	+	+	+++	++
Кишечник	++	++	+	+++	++	++	-	+++
Мочевыводящие пути	++	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-
Матка	++	+	-	-	-	-	-	-
Сосуды	+	++	-	-	-	-	-	-

предложить таблицу 1, которая поможет выбрать тот препарат, который максимально эффективно «работает» как в зоне формирования боли, так и в зоне ее распространения, кроме того, данная таблица облегчает выбор препарата при сочетании болей, формируемых разными органами [1, 2].

**Дротаверин (Но-шпа)** имеет большой рейтинг популярности благодаря универсальности действия. Основной механизм действия препарата обусловлен влиянием на активность фермента, регулирующего процесс мышечного сокращения и расслабления – ФДЭ 4-го типа, препарат проникает в разные ткани ЖКТ, билиарную систему, мочевыводящие пути, сосуды, воздействует на повышенный тонус матки, эффективен при нефролитолизе [2, 4, 13, 14]. Выпускается в таблетированном виде и может применяться парентерально для оказания быстрой помощи при коликах. Предпочтение дротаверину отдают при сочетанной локализации болей или при болях, склонных к генерализации. Папаверин – также ингибитор ФДЭ, но не обладает селективностью в отношении определенного семейства ФДЭ. Действие его на миоциты ЖКТ в 5 раз ниже, чем у Но-шпы [2, 4].

**Гиосцин бутилбромид (Бускопан)** – селективный блокатор  $M_1$ - и  $M_3$ -холинорецепторов, которые в большей степени представлены в верхних отделах ЖКТ, билиарном тракте и в меньшей степени – в гладкомышечных структурах нижних отделов ЖКТ, мочевыводящих путях. Основным показанием к его применению являются спастические боли прежде всего при функциональной патологии верхних отделов ЖКТ. Курс лечения может продолжаться 2 нед или меньше. С увеличением дозы препарата утрачивается селективность с проявлением типичных атропиноподобных периферических эффектов [3, 6].

**Пинаверия бромид и отилония бромид (Дицител, Спазмомен)** являются представителями селективных блокаторов кальциевых каналов. Эти

селективные миотропные спазмолитики применяются у больных с функциональными расстройствами толстой кишки. 10% введенной дозы метаболизируется в печени, что позволяет использовать его в лечении билиарных болей, но учитывая малую концентрацию, эффект недостаточный [1, 2, 14].

**Гимекромон (Одестон)** оказывает спазмолитическое селективное действие на сфинктер Одди и сфинктер Люткенса. Используется исключительно для купирования билиарных болей и восстанавливает пассаж желчи по билиарным путям.

**Тримебутин (Тримедат)** – полный агонист опиатных рецепторов. Взаимодействует с мю-, дельта- и каппа-рецепторами энкефалинов, дает нормализующий эффект как при гипокинетических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ и желчевыводящей системы, т. е. обладает универсальным эффектом [2, 8].

Следует особо остановиться на действии селективного миотропного спазмолитика – мебеверина гидрохлорида. Он действует на гладкомышечные клетки ЖКТ. Имеет двойной механизм действия: блокируя  $Na^+$ -каналы, снимает спазм, блокируя  $Ca^{2+}$ -депо, дополняет антиспастический эффект и препятствует атонии кишечника (ограничивая выход  $K^+$  из клетки). Не влияет на нормальную перистальтику. Мебеверин селективно действует на тонкую и толстую кишку и отчасти на желчные пути [7, 10–12, 14].

В настоящее время на российском рынке представлены 3 препарата, содержащих мебеверин гидрохлорид, – Дюспаталин (AbbottProducts, Франция), Ниаспам (SunPharmaceuticalIndustries LTD, Индия), Спарекс (Канонфармапродакшн, Россия).

Доза мебеверина гидрохлорида в 1 капсуле во всех препаратах идентична – 200 мг. Однако препараты разных фирм производятся по разной технологии.

Задача клинической науки заключается в оценке эффективности препаратов, поступаю-

Схема обследования больных с СРК в процессе исследования

Методы исследования	Сроки визитов			
	0* визит	1-й месяц лечения	2-й месяц лечения	3-й месяц лечения
Колоноскопия/ирригоскопия	+	-	-	-
Электромиография	+	+	-	-
Короткоцепочечные кислоты (КЖК) в кале	+	-	-	+
Заполнение дневника наблюдения	+	+	+	+
Визит к врачу	+	+	+	+
Выдача препарата	+	+	+	-

щих на фармалогический рынок и определении их места в лечении тех или иных заболеваний.

Мы оценили клиническую эффективность препарата «Ниаспам» у больных СРК в разных клинических вариантах.

«Ниаспам» гранулируется из горячего расплава с добавлением гидрофобного материала – воска. Гранулы инкапсулируются и образуются капсулы с модифицированным высвобождением, что позволяет программировать скорость и место высвобождения лекарственного вещества.

#### Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов: у 14 больных имелся СРК с запорами, у 7 – СРК с диареей и у 9 – был смешанный вариант СРК. Женщин было 28, мужчин – 2 человека. Возраст больных колебался от 22 до 75 лет. Средний возраст составил  $51,03 \pm 2,4$  года.

Лечение «Ниаспамом» проводили в качестве монотерапии по 400 мг/сут (1 капсула 2 раза в сутки) в течение месяца, далее пациенты получали поддерживающую терапию в течение 2 мес в дозе 200 мг/сут.

Исследование было открытое, несравнительное. Диагноз СРК верифицировался путем исключения органической патологии. Исходно пациентам проводили колоноскопию или ирригоскопию.

Объем исследования:

- с целью оценки моторно-эвакуаторной функции кишечника использовалась электромиография до и после первого месяца лечения;
- проводилось исследование метаболитов кишечной флоры (короткоцепочечных жирных кислот) в кале до и после лечения;
- оценивалась динамика клинических симптомов: абдоминальные боли (динамика интенсивности в баллах), частота и качество испражнений, полнота опорожнения по данным индивидуального дневника пациента;
- оценивались скорость и длительность спазмолитического эффекта препарата (время наступления

эффекта после приема препарата и его продолжительность);

- регистрировались побочные эффекты препарата или индивидуальная непереносимость.

Схема обследования больных с СРК в процессе исследования представлена в табл. 2:

Клиническая оценка эффективности

- **отличный** эффект – исчезновение всех клинических симптомов;
- **хороший** – регулярное опорожнение кишечника, значительное уменьшение болей в животе и газообразования;
- **удовлетворительный** – уменьшение выраженности отдельных клинических симптомов;
- **неудовлетворительный** – отсутствие динамики основных симптомов или отрицательная их динамика.

В конце исследования пациент оценивал переносимость препарата по градациям: хорошая, удовлетворительная, неудовлетворительная:

- хорошая** переносимость – отсутствие побочных эффектов;
- удовлетворительная** – побочные эффекты легкой степени, не требующие прекращения терапии;
- неудовлетворительная** – развитие серьезных побочных явлений, требующих прекращения лечения и проведения терапии возникших осложнений.

#### Результаты лечения

Динамика клинических проявлений на фоне лечения «Ниаспамом» представлена на рисунке.

Динамическое наблюдение показало, что абдоминальные боли полностью были купированы у 8 человек (26,7%) в первые 10–14 дней, значительно уменьшились на 4–5-й день у 7 человек (23,3%), через 2 нед – еще у 7 человек (23,3%). К концу 1-го месяца незначительно выраженные абдоминальные боли сохранялись у 8 человек (26,7%), возникали изредка, были кратковременными, легко переносимыми. На протяжении последующих 2 мес достигнутый положительный эффект сохранился у преобладающего числа больных (у 80%), только



# Ниаспам

Мебеверина гидрохлорид 200 мг № 30 капсулы

удобство **пролонгированной формы**



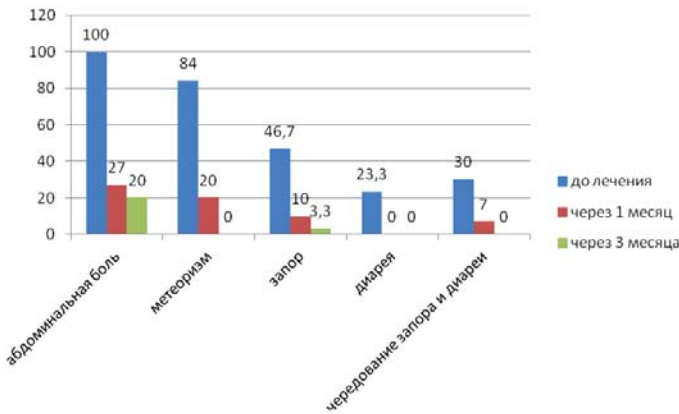


Рисунок. Динамика основных клинических проявлений (в %).

у 6 человек (20%) абдоминальные боли небольшой интенсивности появлялись при эмоциональных перегрузках или при нарушении режима питания. Вздутие живота исходно наблюдалось у 84% больных (25 человек). К концу 1-го месяца вздутие живота меньшей интенсивности отмечали 6 человек (или 20%). Через 2 мес поддерживающей терапии метеоризм не был зафиксирован ни у одного пациента.

СРК с запором исходно констатирован у 14 больных (46,7%). К концу 1-го месяца лечения кал 1–2-го типа по Бристольской шкале отмечен у 3 человек, что составило 10% от общего количества больных; на фоне 2 месячного поддерживающего лечения склонность к запорам сохранилась только у 1 больного (3,3%).

СРК с диареей до лечения зафиксирован у 23,3% случаев (у 7 пациентов). К концу 1-го месяца лечения диареи не было ни у одного больного. Стул стал регулярным, оформленным либо в виде густой кашицы, эффект сохранялся на фоне последующей поддерживающей терапии.

У пациентов со смешанным вариантом СРК исходно чередование запоров и диареи наблюдалось у 9 больных (30%). К концу 1-го месяца лечения нарушения стула отмечены у 2 человек (7%), а на фоне 2-месячной поддерживающей те-

рапии у всех больных опорожнение кишечника нормализовалось, самочувствие больных оставалось стабильно хорошим.

Моторику кишечника оценивали с помощью периферической электромиографии (прибор гастроскан ГЭМ «Исток-Система», г. Фрязино), помещая электроды на переднюю брюшную стенку в проекции толстой кишки. При анализе электрической активности на частотах толстой кишки учитывали мощность сокращения (в %) и коэффициент ритмичности. Электрическая активность на частотах толстой кишки до начала лечения была значительно ниже нормы (мощность сокращений исходно составила в среднем  $36,84 \pm 2,56$  при условной норме  $64,04 \pm 32,01$ ). Коэффициент ритмичности исходно составил  $24,9 \pm 1,95$  при норме  $22,8 \pm 9,8$ . Через 1 мес лечения «Ниаспамом» в полной дозе (400 мг/сут) достоверных изменений электрической активности толстой кишки по данным электромиографии не получено (мощность сокращений составила  $40,48 \pm 2,25$ , коэффициент ритмичности –  $21,4 \pm 1,55$ ;  $p < 0,1$ ). Однако отмечена четкая тенденция к повышению электрической активности толстой кишки и нормализации ритмичности сокращений.

Методом ГЖХ-анализа было исследовано количественное и качественное содержание КЖК в кале исходно и после лечения.

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК в кале у пациентов с СРК до и после 3 мес лечения представлены в табл. 3, из которой видно, что исходно отмечалось достоверное снижение суммарного абсолютного содержания кислот в подгруппе пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З). У больных с СРК с преобладанием диареи (СРК-Д) отмечена тенденция к повышению данного показателя. После проведенного курса лечения у пациентов, получающих «Ниаспам», отмечена тенденция к нормализации суммарного абсолютного содержания кислот, что свидетельствует о восстановлении активно-

Таблица 3

Результаты исследования суммарного содержания КЖК (фракции С2-С6 с изомерами) (мг/г), профилей С2-С4, значений АИ – анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изокилот (изоСп) и отношения содержания изовалериановой кислоты к валериановой кислоте (ед.) у группы больных, получающих Ниаспам, в динамике

Заболевание	Сумма	Уксусная кислота	Пропионовая кислота	Масляная кислота	АИ	изоС5/С5	изоСп
Норма	$10,51 \pm 2,5$	$0,634 \pm 0,007$	$0,189 \pm 0,006$	$0,176 \pm 0,004$	$-0,576 (\pm 0,012)$	До 2,1	$0,059 \pm 0,008$
СРК-Д до лечения	$12,01 \pm 3,64$	$0,560 \pm 0,015^*$	$0,228 \pm 0,013^*$	$0,212 \pm 0,010^*$	$-0,785 (\pm 0,021)^*$	$1,33 \pm 0,43$	$0,039 \pm 0,012$
СРК-Д после лечения	$9,68 \pm 1,89$	$0,594 \pm 0,019^*$	$0,212 \pm 0,010^*$	$0,194 \pm 0,011^*$	$-0,683 (\pm 0,024)^*, **$	$1,64 \pm 0,54$	$0,050 \pm 0,014$
СРК-З до лечения	$3,95 \pm 0,49^*$	$0,734 \pm 0,024^*$	$0,154 \pm 0,008^*$	$0,112 \pm 0,008^*$	$-0,362 (\pm 0,012)^*$	$3,02 \pm 1,03^*$	$0,099 \pm 0,034^*$
СРК-З после лечения	$5,81 \pm 0,98^*$	$0,694 \pm 0,018^*$	$0,169 \pm 0,009^*$	$0,137 \pm 0,010^*, **$	$-0,441 (\pm 0,017)^*, **$	$1,92 \pm 0,89$	$0,076 \pm 0,023$

Примечание.  $M \pm m$  для  $p < 0,05$ , \* - при сравнении показателей с нормой, \*\* - при сравнении показателей

сти микрофлоры толстой кишки и метаболизма колоноцитов за счет восстановления среды обитания индигенной микрофлоры и их протеолитической активности вследствие нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника.

Отмечена хорошая переносимость препарата. За время лечения «Ниаспамом» побочных эффектов не зарегистрировано, что подтвердило его безопасность.

Проведенное изучение эффективности препарата «Ниаспам» у больных, страдавших разными вариантами течения СРК, показало высокую клиническую эффективность препарата в купировании не только абдоминального болевого синдрома, но и метеоризма и нарушения работы кишечника. Получение эффекта при разных формах СРК (диарея, запор, метеоризм) позволяет квалифицировать действие препарата как регулирующее.

Отличный и хороший эффект лечения препаратом «Ниаспам» получен у 73,4% больных (отличный – у 26,7%, хороший – у 46,7%); удовлетворительный эффект – у 23,3%, не удалось достигнуть эффекта у 1 больной (3,3%).

Избранная для лечения патология (СРК) носит хронический характер, поэтому в протоколе исследования предусматривалось поддерживающее лечение (200 мг – 1 капсула на протяжении 2 мес). Поддерживающая терапия не только сохранила достигнутый эффект, но и влияла на остаточные проявления.

В тех случаях, когда достигнутый эффект был квалифицирован как удовлетворительный (недостаточный), по нашему мнению, требуется продолжение лечения в терапевтических дозах (400 мг/сут). Продолжительность такого лечения требует дальнейшего наблюдения.

С нашей точки зрения, препарат «Ниаспам» должен быть востребован как регулятор моторики кишечника при функциональных расстройствах.

#### Выводы

1. «Ниаспам» - эффективный препарат для лечения больных с разными клиническими вариантами СРК.
2. Полученный эффект лечения при разных вариантах расстройства моторики кишечника позволяет квалифицировать «Ниаспам» как регулятор моторики кишечника.
3. Полученный эффект сопровождается четкой тенденцией восстановления дисбаланса кишечной флоры.
4. Поддерживающая терапия «Ниаспамом» в суточной дозе 200 мг в течение 2 мес сохранила достигнутый эффект.

#### Литература

1. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А. СРК: современные представления, диагностика, лечебные подходы. Сб.: «Диагностика и лечение болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины». – М: ГМУ УД Президента РФ, – 2007, – С. 105-115.
2. Елизаветина Г.А., Минушкин О.Н. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли. *Совп. медицин.*, – 2011. – Том 13, – С. 3-6.
3. Мишуровская Т.С., Белоусова Е.А. Возможности применения гиосцинабутилбромида (Бускопана) в лечении больных хроническим панкреатитом. *Фарматека*, – 2009, 13; 45-9.
4. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая фармакология Но-шпы. Методическое пособие для врачей. – М., – 2008.
5. Минушкин О.Н. Фармакотерапия нарушений моторики желчевыводящих путей. *Фарматека*. – 2012, №4. – С. 1-4.
6. Белоусова Е.А., Никулина Н.В. Место холинолитиков в купировании абдоминальной боли при функциональных расстройствах ЖКТ. *Фарматека*. – 2012. №7, – С. 1-6.
7. Бутов М.А., Шурпо Е.М., Кузнецов П.С., Шелухина С.В. Препараты мебеверина в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2013. – №5. – С. 36-41.
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Современные возможности применения тримебутина в лечении хронической абдоминальной боли. *РЖГГК*. – 2008; 5: 12-6.
9. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders and the Rome 3 process. *Gastroenterology*, – 2006; 130(5); 1377-90.
10. Маев И.В., Самсонов А.А., Ульянкина Е.В. и др. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункций ЖВП. *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2007. №2. – С. 120-125.
11. Лютов Н.Г., Роль Дюспаталина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Рус. мед. журн.* – 2001, – Т. 3, №2, – С. 70-73.
12. Den Hertig. A The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres/. A. Den Hertig J Van der Akker/ *Eur. J. Pharmacol.* – 1987. – Vol. 139. – P. 353-355.
13. Леонова М.В. Место дротаверина среди современных спазмолитиков. *РМЖ Болезни органов пищеварения*, – 2011. – Т. 19, №15 (409), – С. 2-7.
14. Шульпекова Ю.О. Сравнительная характеристика спазмолитических препаратов, применяемых в практике гастроэнтеролога. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, – 2002, №5, – С. 6-11.