

Клиническая фармакология и лекарственные средства

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.244/245.03:616.366+616.37

Чубарев В.Н., Сологова С.С., Тарасов В.В.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И СФИНКТЕРА ОДДИ

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Чубарев Владимир Николаевич, канд. биол. наук, профессор кафедры фармакологии.
E-mail: tchoubarov@mail.ru

♦ В работе рассмотрены фармакологические свойства антихолинергических препаратов, донаторов NO-групп, блокаторов кальциевых и натриевых каналов, прямых спазмолитиков, селективных холеспазмолитиков и других групп лекарственных средств, применяемых для медикаментозной терапии дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди III и II типа. На основании сравнительного анализа фармакологических свойств и данных доказательной медицины показано преимущество применения селективных холеспазмолитиков перед другими группами препаратов для лечения дисфункции сфинктера Одди III и II типа у больных, страдающих кардиоваскулярными заболеваниями, глаукомой, у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта и мочевыводящей системы (запоры, аденома предстательной железы и др.), а также с некоторыми нарушениями функций ЦНС.

Ключевые слова: дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди; медикаментозная терапия дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди; эффективность; побочное действие; клинические испытания.

Для цитирования: Российский медицинский журнал. 2015; 21 (4): 43—48.

Chubarev V.N., Sologova S.S., Tarasov V.V.

THE PHARMACEUTICALS APPLIED UNDER DISEASES OF GALLBLADDER AND ODDI'S SPHINCTER

The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russia

♦ The article considers pharmacological characteristics of anti-cholinergic pharmaceuticals, NO-groups donors, blockers of calcium and sodium channels, direct spasmolytics, selective cholelasmolytics, and other groups of pharmaceutical remedies applied in medicinal therapy of dysfunction of gallbladder and Oddi's sphincter type III and II. The comparative analysis of pharmacological characteristics and data of evidence-based medicine demonstrated advantage of application of selective cholelasmolytics in comparison with other groups of pharmaceuticals in treatment of dysfunction of Oddi's sphincter type III and II in patients with cardiovascular diseases, glaucoma, in patients with pathology of gastrointestinal tract and urinary tracts (constipation, adenoma of prostate, etc.) and also with particular disorders of central nervous system functions.

Keywords: dysfunction of gallbladder and Oddi's sphincter; medicinal therapy; effectiveness; side effect; clinical test.

Citation: Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (4): 43—48. (In Russ.)

For correspondence: Vladimir Chubarev, MD, PhD, professor. E-mail: tchoubarov@mail.ru

Received 03.02.15

Терапия заболеваний желчевыводящей системы является одной из социально значимых проблем фармакологии и клинической медицины в связи со значительной распространенностью данной патологии. Так, частота билиарной дисфункции по разным оценкам колеблется от 12 до 58% [1].

Основной целью терапии дисфункции желчного пузыря является восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам, что позволяет купировать болевой синдром и повысить качество жизни больных, а также предотвратить прогрессирование заболевания. При гипомоторной дискинезии желчного пузыря наиболее часто используют следующие группы препаратов: прокинетики (метоклопрамид, домперидон), желчегонные препараты, содержащие желчные кислоты, или препараты растительного происхождения. При гипермоторной дискинезии желчного пузыря применяют прямые миолитики (дротаверин, папаверин) или М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин и др.) [2].

В качестве медикаментозной терапии при функциональных расстройствах билиарного тракта используются холеретики — средства, стимулирующие образование желчи, например препараты, содержащие желчные

кислоты, и холекинетики — средства, способствующие выходу желчи из желчного пузыря, например сульфат магния. В настоящее время общепринятая классификация желчегонных средств отсутствует [3], в частности, по той причине, что не всегда то или иное лекарственное средство можно отнести к определенной фармакологической группе препаратов, например, оксафенамид усиливает образование желчи и ее выделение [4], т.е. является и холеретиком и холекинетиком.

Рассматривая проблему лечения дисфункции сфинктера Одди (ДСО) с исторической точки зрения, можно отметить, что ранее наибольший акцент делался на безусловном хирургическом вмешательстве, например хирургической сфинктеропластике или эндоскопической сфинктеротомии. Такой подход представляется вполне оправданным для лечения пациентов с высокой степенью обструкции (I тип ДСО) по критерию (Hogan-Geenen). В связи с высоким риском ятрогенных осложнений при хирургическом лечении желчевыводящих путей и сфинктера Одди у пациентов с меньшей степенью обструкции клиницисты должны тщательно взвесить риски и пользу хирургического вмешательства, прежде чем рекомендовать инвазивную терапию. Эффектив-

ность медикаментозной терапии при установленной или предполагаемой дискинезии сфинктера Одди широко обсуждается. Последнее время она привлекает все большее внимание в связи с появлением современных препаратов с селективным воздействием на мускулатуру сфинктера (гемикромон). Лекарственная терапия вследствие своей относительной безопасности, а также доброкачественности течения ДСО (несмотря на болевой синдром) должна рассматриваться в качестве метода терапии во всех случаях ДСО III типа и меньше подходит для симптоматической терапии ДСО II типа [5, 33].

Мы подробно описали фармакологические свойства препаратов, наиболее часто используемых при билиарной дисфункции, для того чтобы врач мог составить свое мнение о целесообразности применения той или иной медикаментозной терапии в каждом конкретном случае.

Донаторы групп NO

Представителями этой группы являются органические нитраты (нитроглицерин и др.). Механизм действия препаратов этой группы связан с тем, что в организме они подвергаются ферментативному распаду с образованием группы NO, которая выполняет функцию, аналогичную функции эндотелиального фактора расслабления сосудов. Окись азота повышает ферментативную активность гуанилатциклазы, что вызывает увеличение количества циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь накопление цГМФ способствует дефосфорилированию миозина и уменьшению поступления ионов кальция в клетку, что в итоге приводит к расслаблению гладкой мускулатуры.

Сублингвальное применение нитроглицерина в ряде случаев позволяет купировать болевой синдром, вызванный функциональными нарушениями сфинктера Одди, и при печеночной колике. Длительное применение препаратов этой группы нежелательно по ряду причин. Так, нитраты могут давать отрицательные побочные кардиоваскулярные эффекты — резкое падение артериального давления, рефлекторную тахикардию, синдром обкрадывания и др.; при длительном применении к ним развивается толерантность; характерным побочным эффектом является головная боль [4]. Как правило, для достижения надежного влияния препарата на гепатобилиарный тракт и особенно для терапии ДСО III и II типа требуется применение высоких доз нитратов в течение продолжительного времени, что увеличивает вероятность развития побочных эффектов [5, 6]. Согласно официальным источникам информации, нитроглицерин относится к вазодилатирующим средствам и его применение при дисфункции желчевыводящих путей отсутствует в перечне показаний (off label).

Блокаторы кальциевых каналов

Как показано в наблюдениях за добровольцами без симптоматики и пациентами с симптоматикой ДСО, сублингвальный прием нифедипина уменьшает базальное давление сфинктера [7]. M. Khuroo и соавт. в плацебо-контролируемом перекрестном исследовании установили у 75 % больных с манометрически документированной ДСО снижение при приеме препарата таких показателей, как частота экстренных госпитализаций и необходимость применения пероральных анальгетиков [6]. По данным других авторов, 75 % пациентов с ДСО II типа отметили улучшение при терапии нифедипином [5]. Несмотря на то что медикаментозная терапия блокаторами кальциевых каналов на начальном этапе лечения ДСО представляется весьма привлекательной, у нее имеется ряд недостатков. Дело в том, что для дости-

жения отчетливого спазмолитического эффекта необходимы высокие дозы, которые у 1/3 пациентов оказывают негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, у ряда исследователей вызывает сомнение то, что эти спазмолитики гладкой мускулатуры могут быть эффективны при ДСО, вызванной структурными изменениями (например, при стенозе сфинктера Одди). И, наконец, долгосрочный результат медикаментозной терапии в доступной научной литературе не освещается [5—7].

Блокаторы натриевых каналов

Механизм действия этой группы препаратов, представителем которой является мебеверин, реализуется в несколько этапов. На первом этапе препараты этой группы блокируют быстрые натриевые каналы клеточной мембраны миоцита, в результате чего нарушается поступление натрия внутрь клетки, что в свою очередь замедляет процессы деполяризации и прекращает вход ионов кальция в клетку через медленные кальциевые каналы. Значительное уменьшение внутри клетки количества ионов кальция приводит к снижению активности процессов фосфорилирования миозина, что сопровождается релаксацией гладкомышечной мускулатуры. Важной отличительной особенностью препарата является сравнительно кратковременное снижение тонуса гладкомышечной мускулатуры. Это обусловлено тем, что на втором этапе эффект мебеверина вызван снижением пополнения внутриклеточных кальциевых депо, что сопровождается только краткосрочным выходом ионов калия из клетки с последующей непродолжительной гиперполяризацией. Таким образом, препарат устраняет спазм без влияния на перистальтику и используется при спазмах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На холинергические структуры препарат не влияет [8]. Имеются данные об эффективности препарата при билиарном и панкреатическом типе ДСО, однако эти же источники отмечают его более низкую активность по сравнению с другими медикаментозными средствами при ДСО [9].

Антихолинергические препараты

К этой группе относятся неселективные блокаторы M-холинорецепторов (гиосцина бутилбромид, платифиллин и др.), селективные блокаторы преимущественно M1-холинорецепторов (пирензепин) и препараты, уменьшающие выделение ацетилхолина из пресинаптических холинергических нервных окончаний (ботулиновый токсин). Платифиллин (третичное аммониевое соединение) является неселективным M-холиноблокатором и вызывает блокаду всех видов центральных и периферических холинорецепторов, чем обуславливается его главное и побочное действие. Наряду с этим он оказывает и прямое спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру. По силе влияния на сфинктер Одди он уступает гимекромону и дротаверину [9]. Препарат относится к третичным аммониевым соединениям, которые легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), оказывая центральные эффекты — угнетение сосудодвигательного центра, седативное действие и др. Применяют при холецистите, холелитиазе, желчной колике. Внутрь препарат следует употреблять до еды по 1 таблетке (5 мг) 3 раза в день. Детям дозу снижают: от 10 лет дают 1/2 от взрослой дозы, а в 6—10 лет — 1/4 [10].

Гиосцина бутилбромид выгодно отличается по своим фармакокинетическим свойствам от платифиллина. Препарат, являясь четвертичным аммониевым соединением, практически не проходит через ГЭБ, что уменьшает вероятность развития побочных эффектов центрального генеза. Применяется при спастической дискинезии

желчевыводящих путей и желчного пузыря, желчной колике, холецистите. Гиосцина бутилбромид назначают в таблетках по 10—20 мг 3 раза в день от 4—5 дней до 4 нед. Препарат также выпускается в виде суппозитория, содержащих по 10 мг препарата, применяют по 1—2 свечи 3 раза в день [11, 12]. Изучение эффективности применения гиосцина бутилбромида в дозе 10 мг 3 раза/сут в течение 14 дней при дисфункции желчного пузыря и/или сфинктера Одди у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом показало, что после лечения гиосцина бутилбромидом отмечалось достоверное уменьшение интенсивности основных симптомов: (боль в правом подреберье, тошнота, горечь, чувство тяжести, чувство быстрого насыщения) от 1,1 до 1,9 балла по шкале Лайкарта по сравнению с исходной интенсивностью, составлявшей от 2,5 до 3,7 балла. Купирование симптоматики достигалось через 3—7 дней от начала лечения. При этом нормализацию сократительной способности желчного пузыря наблюдали в 80% случаев [13]. При сочетании гипомоторной дисфункции желчного пузыря и гипертоonusа сфинктера Одди целесообразно использование гиосцина бутилбромида или добавление его к гимекромону. Несмотря на то что препарат характеризуется значительно меньшим резорбтивным действием по сравнению с платифиллином, он все-таки может оказать определенное блокирующее воздействие на холинреактивные структуры, поэтому его не следует применять при заболеваниях, при которых холиноблокаторы противопоказаны (глаукома, мегаколон, аденома предстательной железы и др.) [11]. Применение селективного блокатора М1-холинорецепторов пирензепина (противовязывающего средства) при дисфункции сфинктера Одди и желчного пузыря является off label и не обсуждается [4].

К препаратам, обладающим способностью уменьшать выделение ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний холинэргических нейронов, относится ботулинический токсин типа А. Блокада им выделения нейротрансмиттера вызывает развитие стойкой хемоденервации и расслабление мускулатуры [14]. Имеются единичные работы, посвященные изучению терапевтической эффективности эндоскопической инъекции ботулинического токсина в область сфинктера Одди при его дисфункции [15, 16]. По мнению Т. Wehrmann [16], инъекция токсина в область соска Ватера является безопасной процедурой, которая обеспечивает кратковременное облегчение симптомов у половины пациентов с III типом ДСО. Данное применение препарата не является закрепленным в его официальной инструкции, утвержденной Минздравом России (off label). Использование метода технически сложно, небезопасно, у 1—5% пациентов при повторных инъекциях токсина отмечается повышение титра антител к нему [14—16].

Прямые миолитики

Дротаверин является прямым миолитиком, производным изохинолина. Механизм действия препарата на гладкую мускулатуру обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ IV) с последующим повышением концентрации цАМФ, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры посредством инактивации легкой цепочки киназы миозина. Препарат не влияет на ФДЭ III и ФДЭ V, что уменьшает вероятность побочных эффектов со стороны сердца и кровеносных сосудов. Полной селективности достичь не удается, что особенно заметно при применении дроптаверина в высоких дозах. Препарат одинаково действует на гладкую мускулатуру ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеполовой системы и сосудов [4, 9].

Средства, влияющие на энцефалическую систему кишечника

Представителем данной группы препаратов является тримебутин. Основным механизмом действия препарата является его влияние на энцефалическую систему кишечника. Воздействие тримебутина на двигательную активность ЖКТ и его анальгетический эффект связаны со стимулирующим неспецифическим влиянием препарата на μ -, κ - и δ -типы периферических опиоидных рецепторов. Кроме того, тримебутин обладает антисеротониновой активностью, которая в наибольшей степени проявляется в отношении М-рецепторов, он активирует высвобождение мотилина и других гастроинтестинальных пептидов — вазоактивного интестинального пептида, гастрин и глюкагона [17]. С. Li и соавт. в экспериментальном исследовании на кроликах показали, что тримебутин оказывает модулирующее влияние на сфинктер Одди, расслабление или сокращение которого зависит от дозы препарата [18]. В клинических исследованиях его модулирующая активность была подтверждена у пациентов после холецистэктомии [19]. Следует подчеркнуть, что в России официальным показанием для применения тримебутина являются синдром раздраженного кишечника (СРК) и послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость, поэтому его применение в качестве модулятора сократимости сфинктера Одди можно рассматривать как off label [17]. Побочное действие связано с холинолитическими свойствами и действием на ЦНС. В рандомизированном контролируемом исследовании Е. Ellidokuz и соавт. показано, что активация периферических опиоидных рецепторов препаратом не влияет на сердечный ритм [20]. В редких случаях отмечаются нарушения менструаций, болезненное набухание молочных желез, тревожность, задержка мочи. Препарат нельзя применять в I триместре беременности и во время кормления грудью. Тримебутин выпускается в таблетках и в инъекционных формах. Применяется внутрь по 100—200 мг 3 раза в сутки, а также внутримышечно или внутривенно в разовой дозе 50 мг [17].

Препараты с комплексным механизмом действия

Представителем этой группы препаратов является отилония бромид. Он относится к миотропным спазмолитикам с комбинированным механизмом действия на гладкую мускулатуру. Препарат влияет на транспорт ионов кальция во внутри- и внеклеточном пространстве, перекрытие кальциевых каналов, а также на мускариновые и тахикининовые рецепторы. Таким образом, терапевтический эффект препарата обусловлен суммой перечисленных механизмов. При этом в спазмолитическом эффекте принимают участие механизмы блокады кальциевых каналов и холинэргических структур, а висцеральную чувствительность снижает действие препарата на тахикининовые рецепторы [21]. Согласно официальным источникам информации, препарат показан при спастических состояниях, дискинезии (по гиперкинетическому типу) органов ЖКТ (эзофагит, гастрит, дуоденит, энтерит, СРК). Имеются данные об использовании отилония бромида при лечении пациентов с СРК [22]. Сведений о применении отилония бромида при заболеваниях желчевыводящих путей немного. Особенности фармакокинетики препарата, связанные с тем, что большая его часть (95—97%) выводится через желчные пути, позволяют предположить, что отилония бромид может быть эффективен при панкреатобилиарной патологии. Эта гипотеза получила практическое подтверждение в отдельных клинических работах [22]. Холиноблокирующее действие препарата препятству-

ет его применению у пациентов с глаукомой, стенозом привратника, гипертрофией предстательной железы. Отилония бромид не назначают детям до 3 лет [21].

Миотропные холеспазмолитики

К этой группе препаратов относится гимекромон. Несмотря на более чем 20-летний опыт использования гимекромона в медицинской практике, окончательный механизм действия препарата до сих пор не установлен [5]. R. Hofmann и соавт. [23] в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном рандомизированном исследовании показали, что пероральное применение препарата в суточной дозе 800 мг на фоне стандартной пищевой нагрузки значительно увеличивало диаметр общего желчного протока по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Содержание неконъюгированных и конъюгированных желчных кислот в сыворотке крови увеличилось после приема стандартного рациона во всех группах. По этому показателю не отмечалось статистически значимых различий между гимекромомом и плацебо. По мнению автора, одинаковый уровень желчных кислот как в контроле, так и в опыте на фоне отчетливого статистически значимого расширения общего желчного протока, вызываемого гимекромомом, может указывать на независимый от уровня желчных кислот механизм влияния препарата на секрецию желчи [23]. Другие авторы предполагают, что гимекромон реализует свое действие через увеличение синтеза холецистокинина [13, 24—26]. Важным компонентом в комплексном механизме действия препарата является его положительное влияние на окислительный метаболизм митохондрий печени. В экспериментальном исследовании T. Yamada и соавт. [27] изучали влияние 4-метилумбеллиферона (4-МУ) — гимекромона на окислительный метаболизм митохондрий печени крыс при желтухе, вызванной перевязкой желчного протока. В результате перевязки желчных протоков окислительный метаболизм в митохондриях печени стремительно падал вниз в течение всех семи дней после перевязки, в то время как на фоне действия 4-МУ этот показатель менялся незначительно. Особенно отчетливо проявляется восстановительный эффект 4-МУ по показателю окислительного метаболизма печени и общего билирубина после снижения давления желчи, вызванного ослаблением лигатуры. Авторы предполагают, что, возможно, эти эффекты 4-МУ имеют тесную связь с его холеретическим действием или выраженным желчегонным эффектом [27]. Ряд авторов полагают, что препараты, стимулирующие сократительную функцию желчного пузыря и/или снижающие тонус сфинктера Одди, также дают опосредованный желчегонный эффект [28]. Таким образом, реализуя опосредствованное действие, гимекромон способствует усилению образования и отделения желчи, предупреждению кристаллизации холестерина и образованию желчных камней, регулировке тока желчи. Данный препарат сочетает в себе спазмолитические и желчегонные свойства, обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных путей [23]. В настоящее время накоплена большая доказательная база, свидетельствующая об эффективности препарата при билиарной и панкреатической дисфункции сфинктера Одди III и II типа и безопасности его применения [24, 29, 30].

P. Walter и соавт. [30] изучали в двойном слепом исследовании влияние 4-МУ на постоперативное выделение желчи, остаточное давление и ферменты сыворотки крови после холецистэктомии и холедохотомии с T-образным дренажем. В результате проведенного исследования показано значительное снижение ферментативной активности основной фосфатазы, гам-

ма-глутамилтранспептидазы, уменьшение количества желчи, вытекающей из T-образного дренажа. На фоне положительных биохимических и функциональных изменений, вызванных препаратом, отмечалось уменьшение болевого синдрома и как следствие — количества необходимых для снятия болевого синдрома анальгетиков [30]. Эти данные коррелируют с исследованиями A. Abate и соавт. [24], которые в двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании изучали влияние гимекромона при пероральном приеме в дозе 1200 мг/сут (по 2 таблетки по 300 мг 2 раза в день в течение 14 дней) на двигательные расстройства билиарного тракта и связанный с ними болевой синдром. В результате проведенных исследований установлено, что гимекромон после 14-дневного курса лечения уменьшал абдоминальные боли, связанные с моторными нарушениями билиарного происхождения, на 70,3%, в то время как в контрольной группе эти показатели составляли всего 43,8%. Препарат хорошо переносится и, по мнению лечащих врачей, позволяет достичь результата у 88,5% от общего числа пролеченных пациентов с моторными заболеваниями желчевыводящих путей [24].

H. Krawzak и соавт. [31] в проспективном двойном слепом исследовании показали, что сокращение общего желчного протока в результате приема стандартной пищевой нагрузки может быть купировано внутривенным введением 400 мг гимекромона. Изучение препарата в широком временном интервале — от 1 до 40 мин — дало возможность установить временные пики активности гимекромона: наибольший эффект отмечался через 10 и 15 мин после его введения и составлял 36 и 20% соответственно по отношению к плацебо. Активное влияние гимекромона на патофизиологические механизмы возникновения колик в общих желчевыводящих протоках позволяет рекомендовать его для снятия болевой симптоматики [31]. Эти результаты согласуются с данными R. Calabuig и соавт., которые показали, что гимекромон уменьшает боль у пациентов с бескаменной желчной коликой [29].

Гимекромон по сравнению с другими группами препаратов, применяемых при этом виде патологии, обладает высокой селективностью в отношении сфинктера Одди и желчного пузыря при практическом отсутствии влияния на другие гладкомышечные органы и вегетативную нервную систему [9]. Препарат при пероральном введении хорошо всасывается из ЖКТ. Его максимальная концентрация в крови определяется через 2—3 ч после приема. $T_{1/2}$ из сыворотки составляет 1 ч. Он выводится преимущественно с мочой в виде глюкуроната (93%), сульфоната (1,4%) и 0,3% гимекромона выводятся в неизменном виде. Гимекромон обладает чрезвычайно низкой токсичностью и хорошо переносится пациентами, что позволяет отпускать его без рецепта. Из побочных эффектов можно отметить наличие редких аллергических реакций, при длительном применении возможны диарея, метеоризм, головная боль и др. Препарат не следует принимать беременным, в период лактации, при непроходимости желчевыводящих путей, почечной/печеночной недостаточности, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, гемофилии. Гимекромон оказывает разнонаправленное влияние на сфинктер Одди с морфином, поэтому на фоне действия морфина терапевтический эффект гимекромона снижается. Напротив, антикоагулянты повышают его активность.

В России разрешены для применения таблеточные формы гимекромона; препарат принимается внутрь за 30 мин до еды по 200—400 мг (до 800 мг) 3 раза в день в течение 2—3 нед, детская доза составляет 200—600 мг/

сут, которая дается ребенку одноразово или разбивается на 3 приема [32].

Выбор лекарственных препаратов зависит от варианта функциональных расстройств желчного пузыря, а также от наличия у них серьезных побочных эффектов и сопутствующих заболеваний у пациента, отражающихся на эффективности и безопасности терапии. Основная цель лечения дисфункции желчного пузыря — восстановление нормального тока желчи и секрета поджелудочной железы по протокам, результат — купирование болевого синдрома и повышение качества жизни больных, а также профилактика прогрессирования заболевания. Наибольшую активность в отношении дисфункции сфинктера Одди проявляют прямые миолитики (дротаверин) и холеспазмолитик гимекромон [9]. Прямые миолитики не обладают селективным миотропным холеспазмолитическим свойством и могут оказывать релаксирующее действие на другие гладкомышечные органы (желудок, кишечник, матка, кровеносные сосуды и т.д.) и сердце. Это следует учитывать при назначении этой группы препаратов лицам, склонным к гипотонии, нарушениям ритма сердца, запорам. Аналогичные недостатки имеет блокатор кальциевых каналов нифедипин, он, кроме того, вызывает отеки лодыжек. Для достижения стойкого терапевтического воздействия на гепатобилиарный тракт и особенно для терапии ДСО при использовании донаторов NO необходимо применять высокие дозы и увеличивать кратность приема, что приводит к резкому снижению артериального давления, появлению головной боли и других отрицательных побочных реакций, свойственных нитратам. Кроме того, при продолжительном применении к ним развивается толерантность. Перечисленные особенности группы донаторов NO делают невозможным их длительный прием [5, 6]. В этой связи ряд авторов рассматривают сублингвальный прием нитратов в качестве меры исключительно для купирования острого болевого синдрома. Мебеверин показан для симптоматического лечения спазмов органов ЖКТ, но он характеризуется меньшей терапевтической эффективностью и избирательностью действия в отношении кишечника по сравнению с миотропными холеспазмолитиками [9]. Несмотря на относительную безопасность этого препарата, его можно применять только лицам старше 18 лет [8].

М-холиноблокаторы характеризуются быстрым наступлением фармакологического эффекта и достаточной продолжительностью спазмолитического эффекта. В отличие от селективных миотропных холеспазмолитиков эта группа лекарственных средств, включая и четвертичные аммониевые соединения, оказывает периферическое вегетотропное воздействие на гладкую мускулатуру. В этой связи М-холиноблокаторы не следует применять при закрытоугольной глаукоме, тахикардиях, аденоме предстательной железы, задержке мочеиспускания и склонности к запорам. Кроме того, третичные аммониевые соединения, хорошо проникая в мозг через ГЭБ, могут оказывать центральное действие, которое в зависимости от дозы и индивидуальной чувствительности пациента может варьировать у платифиллина от седативного эффекта в малых дозах, до повышения возбудимости и судорожной готовности и развития острого психоза при использовании высоких доз препарата [10]. Препарат отигония бромид, наряду с блокадой кальциевых каналов и влиянием на тахикининовые рецепторы, имеет в своем спектре фармакологической активности холиноблокирующий компонент. Наличие холиноблокирующего действия у препарата препятствует его применению у пациентов с глаукомой, стенозом привратника, гипертрофией предстательной железы.

Использование ботулинического токсина для лечения ДСО не является закрепленным в инструкции по его применению (off label), относится к технически сложным инвазивным и небезопасным методам, поэтому может рассматриваться в силу ограниченности применения в качестве нового метода без широкой доказательной базы. Применение блокатора натриевых каналов мебеверина при ДСО также можно рассматривать как off label. Препарат тримебутин, влияющий на энкефалическую систему кишечника, характеризуется разнообразными отрицательными побочными воздействиями на ЖКТ, ЦНС, мочеполовую систему. Он также затрагивает некоторые функции женской репродуктивной системы: нарушает менструальный цикл и вызывает набухание молочных желез. [17]. При этом он менее эффективен по сравнению с гимекромомом, дротаверином и рядом других лекарственных средств [9].

Заключение. Важным преимуществом препарата гимекромон по сравнению с другими группами препаратов, применяемых при ДСО, является избирательность действия в отношении сфинктера Одди и желчного пузыря при практическом отсутствии влияния на кардиоваскулярную, мочевыводящую систему, гладкую мускулатуру матки и мочевого пузыря. Этот препарат может рассматриваться в качестве препарата выбора при наличии у пациентов сопутствующих заболеваний, связанных с патологией перечисленных физиологических систем и органов. Такой подход представляется вполне оправданным при лечении пациентов с высокой степенью обструкции (тип I ДСО) по критерию Hogan-Geenen. У пациентов с меньшей степенью обструкции клиницисты должны тщательно взвесить риски и пользу хирургического вмешательства, прежде чем рекомендовать инвазивную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В. Билиарная дисфункция при патологии желчного пузыря и сфинктера Одди. *Медицинский совет*. 2012; 2: 52—5.
2. Ивашкин В.Т., ред. *Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения*. М.: Литтерра; 2003; т. 4.
3. Лоранская И.Д. *Функциональные расстройства билиарного тракта. Пособие*. М.: Форте принт; 2013.
4. Харкевич Д.А. *Фармакология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
5. Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment. *JOP*. 2001; 2(6): 382—400.
6. Khuroo M.S., Zargar S.A., Yattoo G.N. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 477—85.
7. Guelrud M., Mendoza S., Rossiter G., Ramirez L., Barkin J. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology*; 1988; 95:1050—5.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюспаталин. Регистрационный номер ЛП-001454-250112 от 25.01.2012.
9. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013; 1: 11—4.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Платифиллин. Регистрационный номер ЛС-002587 от 11.09.2012.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Гиосцина бутилбромид. Регистрационный номер П N014739/01 от 14.04.2009.
12. Мишуровская Т.С., Белоусова Е.А., Коротко Г.Ф. Возможности гиосцина бутилбромид (Бускопана) при лечении больных хроническим панкреатитом. *Фарматека*. 2009; 13: 45—9.
13. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Диагностика и лечение функциональных расстройств билиарного тракта. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010; 2—3: 27—32.
14. Инструкция по медицинскому применению препарата Ботокс. Регистрационный номер П N011936/01 от 18.01.2008.
15. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorder. *Curr. Opin. in Neurology*. 2006; 7: 358—66.
16. Wehrmann T., Seifert H., Seipp M., Lembcke B., Caspary W.F. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy*; 1998; 30: 702—7.

17. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат Валента. Регистрационный номер ЛП-002527 от 08.07.2014.
18. Li C., Qian W., Hou X. Effect of four medications associated with gastrointestinal motility on Oddi sphincter in the rabbit. *Pancreatology*. 2009; 9: 615-20.
19. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J. Int. Med. Res.* 1997; 25: 225—46.
20. Ellidokuz E., Kaya D., Uslan J., Celik A., Esen A.M., Barutça I. Activation of peripheral opioid receptors has no effect on heart rate variability. *Clin. Auton. Res.* 2008; 18(3): 145-9.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Спазмомен. Регистрационный номер ЛСР-007995/10 от 12.08.2010.
22. Силивончик Н.Н. Отилония бромид (Спазмомен®): характеристика препарата и его клинических эффектов. *Медицинские новости*. 2013; 8(227): 14—9.
23. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005; 130(34-35): 1938—43.
24. Abate A.L., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2001; 27(5-6): 223—31.
25. Vitton V.I., Ezzedine S., Gonzalez J.M., Gasmi M., Grimaud J.C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(14): 1610—5.
26. Wiesenfeld-Hallin Z.I., Xu X.J., Hökfelt T. The role of Spinal Cholecystokinin in chronic Pain States. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 91(6): 398—403.
27. Yamada T., Ohshita M., Ozawa K., Takasan H., Honjo I. Effect of 4-methylumbelliferone on the oxidative metabolism of liver mitochondria in jaundiced rats and its relationship of choleric action. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26(11): 2040—2.
28. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. Место желчонных препаратов в клинической практике. *Лечащий врач*. 2005; 6: 62—7.
29. Calabuig R., Castilla M., Pi F., Domingo J., Ramos L., Sierra E. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1996; 88(11): 770—9.
30. Walter P., Seidel W. Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferone (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways. *Chirurg*. 1979; 50(7): 436—40.
31. Krawzak H.W., Heistermann H.P., Andrejewski K., Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33(10): 569—72.
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Одестон Регистрационный номер П №015046/01 от 31.07.2008.
33. Гальперин Э. И., Чевокин А. Ю. Узловые вопросы хирургического лечения рубцовых стриктур желчных протоков. *Сеченовский вестник*. 2010; 2: 75—84.

REFERENCES

1. Vasil'ev Yu.V. Biliary dysfunction in the pathology of the gallbladder and sphincter of Oddi. *Meditsinskiy sovet*. 2012; 2: 52—5. (in Russian)
2. Ivashkin V.T., ed. *Rational Pharmacotherapy of Diseases of the Digestive System [Ratsional'naya Farmakoterapiya Zabolevaniy Organov Pishchevareniya]*. Moscow: Litterra; 2003; Vol.4. (in Russian)
3. Loranskaya I. D. *Functional Disorders of the Biliary Tract. Posobie [Funktional'nye Rasstroystva Biliarnogo Trakta. Posobie]*. Moscow: Forte print; 2013. (in Russian)
4. Kharkevich D.A. *Pharmacology [Farmakologiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (in Russian)
5. Sherman S., Lehman G.A. Sphincter of Oddi dysfunction: diagnosis and treatment. *JOP*. 2001; 2(6): 382—400.
6. Khuroo M.S., Zargar S.A., Yattoo G.N. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross over trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 477—85.
7. Guelrud M., Mendoza S., Rossiter G., Ramirez L., Barkin J. Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. *Gastroenterology*. 1988; 95: 1050—5.
8. Instruction of Ministry of Health of RF on Dusplatalin use in medicine. Registration number LP-001454-250112 issued 25.01.2012. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Dyuspatalin. Registratsionnyy nomer LP-001454-250112 ot 25.01.2012]. (in Russian)
9. Minushkin O.N. Biliary dysfunction, antispasmodic choice. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013; 1: 11—4. (in Russian)
10. Instruction of Ministry of Health of RF on Platifilline use in medicine. Registration number LS-002587 issued 11.09.2012. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Platifillin. Registratsionnyy nomer LS-002587 ot 11.09.2012]. (in Russian)
11. Instruction of Ministry of Health of RF on Gyoscine butilbromide use in medicine. Registration number P N014739/01 issued 14.04.2009. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Giostinsa butilbromid. Registratsionnyy nomer P N014739/01 ot 14.04.2009]. (in Russian)
12. Mishurovskaya T.S., Belousova E.A., Korot'ko G.F. Hyoscine butylbromide (Buscopan) opportunities in the treatment of patients with chronic pancreatitis. *Farmateka*. 2009; 13: 45—9. (in Russian)
13. Minushkin O.N., Maslovskiy L.V. Diagnosis and treatment of functional disorders of the biliary tract. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2010; 2—3: 27—32. (in Russian)
14. Instruction of Ministry of Health of RF on Botox use in medicine. Registration number P N011936/01 issued 18.01.2008. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Botoks. Registratsionnyy nomer P N011936/01 ot 18.01.2008]. (in Russian)
15. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorder. *Curr. Opin. in Neurology*. 2006; 7: 358—66.
16. Wehrmann T., Seifert H., Seipp M., Lembcke B., Caspary W.F. Endoscopic injection of botulinum toxin for biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Endoscopy*. 1998; 30: 702—7.
17. Instruction of Ministry of Health of RF on Trimedat Valenta use in medicine. Registration number LP-002527 issued 08.07.2014. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Trimedat Valenta, Registratsionnyy nomer LP-002527 ot 08.07.2014]. (in Russian)
18. Li C., Qian W., Hou X. Effect of four medications associated with gastrointestinal motility on Oddi sphincter in the rabbit. *Pancreatology*. 2009; 9: 615—20.
19. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J. Int. Med. Res.* 1997; 25: 225—46.
20. Ellidokuz E., Kaya D., Uslan J., Celik A., Esen A.M., Barutça I. Activation of peripheral opioid receptors has no effect on heart rate variability. *Clin. Auton. Res.* 2008; 18(3): 145—9.
21. Instruction of Ministry of Health of RF on Spasmomen use in medicine. Registration number LSR-007995/10 issued 12.08.2010. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Spasmomen, Registratsionnyy nomer LSR-007995/10 ot 12.08.2010]. (in Russian)
22. Silivonchik N.N. Ot Otiloniya bromide (Spazmomen®): characterization of the drug and its clinical effects. *Meditsinskie novosti*. 2013; 8: 14—9. (in Russian)
23. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005; 130(34-35): 1938—43.
24. Abate A.L., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A. et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2001; 27(5—6): 223—31.
25. Vitton V.I., Ezzedine S., Gonzalez J.M., Gasmi M., Grimaud J.C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(14): 1610—5.
26. Wiesenfeld-Hallin Z.I., Xu X.J., Hökfelt T. The role of Spinal Cholecystokinin in chronic Pain States. *Pharmacol. Toxicol.* 2002; 91(6): 398—403.
27. Yamada T., Ohshita M., Ozawa K., Takasan H., Honjo I. Effect of 4-methylumbelliferone on the oxidative metabolism of liver mitochondria in jaundiced rats and its relationship of choleric action. *Arzneimittelforschung*. 1976; 26(11): 2040—2.
28. Yakovenko E.P., Grigor'ev P.Ya., Agafonova N.A., Yakovenko A.V. The role of choleric drugs in clinical practice. *Lechashchiy vrach*. 2005; 6: 62—7. (in Russian)
29. Calabuig R., Castilla M., Pi F., Domingo J., Ramos L., Sierra E. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1996; 88(11): 770—9.
30. Walter P., Seidel W. Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferone (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways. *Chirurg*. 1979; 50(7): 436—40.
31. Krawzak H.W., Heistermann H.P., Andrejewski K., Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33(10): 569—72.
32. Instruction of Ministry of Health of RF on Odestone use in medicine. Registration number 015046/01 issued 31.07.2008. [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Odestone, Registratsionnyy nomer 015046/01 ot 31.07.2008]. (in Russian)
33. Gal'perin E.I., Chevokin A.Yu. Key issues of surgical treatment of cicatricial strictures of the bile ducts. *Sechenovskiy vestnik*. 2010; 2: 75—84. (in Russian)

Поступила 03.02.15