**Лекция № 15**

**Спазмолитические препараты.**

Спастические реакции сопровождают значительное количество заболеваний. В этой связи симптоматическая спазмолитическая терапия становится весьма актуальной. Спазмолитики широко применяют при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в частности при синдроме раздраженного кишечника, при урологических заболеваниях, спастических дискинезиях в гинекологии.

Спазм — патологическое или физиологическое сокращение отдельных мышц или групп мышц (а иногда и многих групп мышц). Он ухудшает кровоснабжение затронутой территории, а также сам по себе может стать началом развития патологического состояния. Во время мышечного спазма происходит одновременное сокращение волокон, находящихся внутри мышц.

Благодаря сокращению мышечных волокон ограничивается приток крови к мышцам, что усиливает раздражение и боль. Усиление боли провоцирует еще большее напряжение мышц. Таким образом, возникает замкнутый круг, когда мышцы лишаются возможности самостоятельно расслабиться.

Знание механики сокращения и расслабления мышц поможет понять, почему происходят мышечные спазмы, и как их можно предотвратить. Чтобы вызвать сокращение мышц, мозг посылает сигнал при помощи нервной системы в мышцу. Когда этот сигнал доходит до назначения, такие минералы, как натрий и кальций внутри мышцы и калий снаружи перемещаются, обеспечивая распределение информации по всей мышце, и в результате происходит сокращение. Чтобы мышцы сокращались и расслаблялись надлежащим образом, в них должна присутствовать определенная концентрация минералов, а также необходимый запас жиров, гликогена и кислорода.

Спазм очень часто является признаком того, что мышца израсходовала весь свой запас гликогена или энергии. Это также может означать, что в мышце скопилось слишком много вредных переработанных веществ.

В ответ на болевую импульсацию по механизму безусловного рефлекса развивается мышечный спазм. В спазмированной мышце накапливаются аллогенные субстанции (вещества, вызывающие боль), развивается кислородное голодание, что приводит к появлению боли. Болевой спазм становится дополнительным очагом рефлекторного раздражения, что способствует замыканию порочного круга «боль — мышечный спазм — боль» и ведет к хронизации процесса. При длительном устойчивом спазме в пораженной мышце развиваются дистрофические изменения: гибнут мышечные волокна, происходит их замещение соединительной тканью.

Для своевременного и успешного купирования спазма и, как следствие, боли используются спазмолитические препараты.

Спазмолитики – лекарственные препараты, снимающие спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, которые в зависимости от механизма действия подразделяют на нейротропные (вегетотропные) и миотропные.

Препараты, относящиеся к группе спазмолитиков, являются одними из самых востребованных и назначаемых врачами различных специальностей. Дисфункция гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома, при различных заболеваниях органов пищеварения, мочевыводящей системы органов малого таза. Наиболее частой причиной развития боли при патологии внутренних органов, имеющих слой гладкомышечных клеток, является их избыточное сокращение. Симптомы спастической дисфункции органов пищеварения встречаются в 30% случаев при отсутствии органического поражения желудка или кишечника, что обусловливает частое самостоятельное (без врачебного назначения) применение спазмолитических препаратов. Широкое применение препаратов этой группы диктует необходимость постоянно напоминать об их клинической фармакологии, особенно свойствах и переносимости, во избежание как недооценки, так и переоценки лечебных возможностей. Одна из жалоб, которую часто приходится слышать работникам аптек от посетителей,- жалобы на боли в области живота. Не всегда больной знает причину своего состояния. Поскольку природа боли не ясна, сами посетители могут обращаться, как с просьбой посоветовать что-то для облегчения боли, так и спрашивать какое-то определенное средство. Таким образом спазмолитические средства самые продаваемые препараты в аптеке.

**Классификация спазмолитических средств**

В зависимости от механизма действия выделяют следующие группы препаратов:

1. Миотропные
2. Нейротропные спазмолитические средства.

 Миотропные спазмолитики снижают тонус гладкомышечных органов путем прямого влияния на биохимические процессы, протекающие в гладкомышечных клетках. В опытах на изолированных органах они понижают тонус гладких мышц, сосудов, бронхов, кишечника, мочевыводящих и желчных путей и др. В условиях целого организма отдельные группы миотропные спазмолитические средства проявляют неодинаковый тропизм к различным гладкомышечным органам и в связи с этим используются преимущественно по определенным показаниям, например в качестве бронхорасширяющих средств, гипотензивных средств, а также при болях, обусловленных спазмами гладких мышц органов желудочно-кишечного тракта. Спазмолитические средства миотропного действия принадлежат к разным классам химических соединений.

Cовременная классификация миотропных спазмолитиков представляется следующим образом:

I. Неселективные МС

1.Ингибиторы фосфодиэстеразы

-производные изохинолина (папаверин, дротаверин)

-производные ксантина (теофиллин, ксантинола никотинат и др)

- производные бензимидазола - дибазол;

- Блокаторы натриевых каналов - Мебеверирина гидрохлорид (Дюспаталин)

--сложные эфиры карбоновых кислот - ганглерон, дипрофен и др.

- препараты смешанного действия - Дицикловерин (триган-Д)

II.Селективные МС

2.Ингибиторы кальциевых каналов

3.Активаторы калиевых каналов (миноксидил, диазоксид)

4.Донаторы оксида азота (нитропрусид натрия, нитроглицерин и др.)

Миолитики понижают тонус гладких мышц путем прямого влияния на биохимические внутриклеточные процессы. Они либо приводят к увеличению внутриклеточного цАМФ или уменьшению внутриклеточного цГМФ. цАМФ активирует выход Ca2+ из клетки и его депонирование, что приводит к снижению сократительной способности клетки. цГМФ, наоборот, увеличивает сократимость вследствие стимуляции выхода Ca2+ из депо.

К препаратам, оказывающим прямое сосудорасширяющее действие, относят средства, реагирующие с теми биохимическими структурами в мышечных волокнах, которые непосредственно связаны с сократительным актом (нитриты и органические нитраты, нитроглицерин и др.).

Кроме непосредственного влияния на мышечные волокна сосудистой стенки нитриты понижают тонус сосудодвигательного центра, понижают артериальное давление. Особенно чувствительны к этим препаратам сосуды головы и верхней части туловища, сердца и мозга.

Нитриты показаны при спазмах коронарных и мозговых сосудов, гладких мышц бронхов и кишечника, отравлениях кокаином, адреналином, синильной кислотой и др.

В качестве спазмолитиков, эффективных при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, используют блокаторы кальциевых каналов - фенигидин, верапамил и дилтиазем.

В качестве гипотензивного средства применяется также ингибитор ангиотензинпревращающего фермента каптоприл, который оказался эффективным не только при ренинзависимых, но и других формах артериальной гипертензии.

 Миотропные спазмолитики из числа производных пурина расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, расширяют венечные сосуды сердца, сосуды мозга, снижают тонус периферических сосудов и понижают артериальное давление, давление в легочных сосудах и стимулируют работу сердца, повышая его потребность в кислороде.

Однако наибольшее практическое значение имеет бронхолитическое действие препаратов этой группы.

Практически важными нейротропными спазмолитическими средствами являются м-холиноблокаторы препараты красавки, атропин и др., а также м- и н-холиноблокаторы, например спазмолитин, ганглиоблокаторы - бензогексоний, димеколин, пирилен и др. Спазмолитический эффект холиноблокаторов обусловлен способностью препаратов данной группы угнетать холинергическую иннервацию гладкомышечных органов. Вместе с тем некоторые холиноблокаторы, например платифиллин, обладают наряду с этим миотропными спазмолитическими свойствами. Нейротропные спазмолитические средства из числа м-холиноблокаторов наиболее широко используют для предупреждения и купирования спазмов гладкой мускулатуры органов желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, а также в качестве бронхолитических средств.

 Ганглиоблокаторы применяются в основном как гипотензивные средства.

К нейротропным симпатолитикам, оказывающим преимущественно бронхолитический эффект, относятся адреномиметики изадрин, орципреналин, сальбутамол, фенотерол, адреналин и др., а также симпатомиметик эфедрин. Их используют для купирования и предупреждения приступов бронхиальной астмы. Бронхолитический эффект этих препаратов обусловлен их стимулирующим влиянием на β2-адренорецепторы. Однако все эти препараты в большей или меньшей мере стимулируют также β1-адренорецепторы миокарда, что является причиной возникновения ряда побочных эффектов (тахикардии, экстрасистолии и др.) при их применении в качестве бронхолитических средств. Эти свойства в наименьшей степени выражены у так называемых селективных β2-адреноблокаторов (сальбутамола, фенотерол и др.).

Практически важное значение имеет спазмолитический эффект -адреномиметиков в отношении миометрия, т.к., стимулируя β2-адренорецепторы матки, адреномиметики понижают ее тонус и сократительную активность и в связи с этим используются в качестве токолитических средств.

Нейротропные спазмолитики (М-холиноблокаторы или холинолитики), нарушают процесс передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях и нервных окончаниях, стимулируют гладкомышечные клетки. М-холинолитики (атропин, платифиллин и др.) часто вызывают неприятные побочные эффекты: тахикардию, сухость в полости рта, задержку мочеиспускания, сонливость. Кроме того, их спазмолитическая активность не достаточно высока. В связи с этим в настоящее время именно миотропные спазмолитики являются препаратами выбора в лечении абдоминальных и других болей, связанных со спазмом гладкой мускулатуры.

**Папаверин (Papaverinum)**— алкалоид опия, оказывает миотропное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей, особенно при спазмах. В отличие от других алкалоидов опия не влияет на ЦНС.

В настоящее время получают синтетически. Применяют соль – Papaverinum hydrochloridum. Выпускают таблетки по 0,04г, суппозитории по 0,02г и 2%-ный раствор в ампулах по 2мл. Вводят внутрь, ректально, под кожу, в вену и мышцу.

По современным представлениям папаверин ингибирует в мышцах фосфодиэстеразу (ФДЭ), что ведет к увеличению концентрации цАМФ и связанному с его накоплением расслаблению гладкой мускулатуры. С другой стороны, папаверину свойственно действие, подобное антагонистам кальция.

Папаверин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, может накапливаться в печени и жировой ткани, интенсивно метаболизируется в печени микросомальными ферментами, дальнейшая экскреция осуществляется почками на 60% в виде метаболитов, остальная часть выводится в неизменном виде.

Побочные эффекты: тошнота, анорексия, диарея или запор, недомогание, головная боль, головокружение, аллергические кожные реакции, редко желтуха. При парентеральном введении папаверин нарушает атриовентрикулярное проведение и может вызвать блокады сердца.

**Дротаверин (но-шпа–No-spa)** — спазмолитическое средство миотропного действия; по активности превосходит папаверин. Выпускают таблетки по 0,04г и 2%-ный раствор в ампулах по 2мл. Вводят внутрь и внутривенно.

Механизм действия дротаверина изучается на протяжении многих десятков лет. Он связан с изменением внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) — регулятора мышечного тонуса. Дротаверин блокирует специфический фермент фосфодиэстеразу, разрушающий цАМФ. Кроме того, дротаверин обладает эффектами антагонистов кальция, блокирует Nа+-каналы. Вместе с тем дротаверин полностью лишен антихолинергической активности. Поэтому среди всех известных групп спазмолитических средств но-шпа относится к наиболее безопасным и хорошо переносимым препаратам. После приема внутрь дротаверин хорошо и быстро всасывается, биодоступность составляет 65%, а максимальная концентрация в крови достигается в течение 1 ч. Дротаверин высоко связывается с плазменными белками (95-98%); объем распределения большой. Дротаверин хорошо проникает в различные ткани: ЦНС, жировую ткань, миокард, легкие, почки, печень, стенку мочевого и желчного пузыря, кишки, сосудистую стенку. Дротаверин полностью метаболизируется в печени с образованием многочисленных метаболитов. Период полувыведения составляет 16 ч.

С целью совершенствования препарата была создана новая лекарственная форма — но-шпа форте, с большим содержанием дротаверина гидрохлорида (80 мг).

Побочные эффекты: при введении чувство жара, потливость, головокружение, тахикардия.

К спазмолитикам миотропного действия относятся также **антагонисты кальция.**

Антагонисты кальция оказывают спазмолитическое действие, благодаря блокированию медленных потенциалзависимых кальциевых каналов в гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта.

Из антагонистов кальция спазмолитическое действие **верапамила** в 2-3 раза сильнее, чем нифедипина или дилтиазема. Верапамил оказывает спазмолитическое действие в 12-перстной кишке в концентрациях гораздо меньших, чем требуются для осуществления сердечно-сосудистых эффектов.

**Теофиллин (Theophyllinum)** – алкалоид, содержащийся в листьях чая и кофе. Получают и синтетическим путем. Белое, кристаллическое, малорастворимое в холодной воде и лучше – в горячей воде вещество.

Выпускают суппозитории по 0,2г, а также в комбинированных формах (эуфиллин, теофедрин и др.). Вводят внутрь и ректально. В организме распределяется неравномерно. Быстро подвергается биотрансформации, поэтому фармакодинамический эффект непродолжительный. Используют в основном как сильное бронхорасширяющее, а также как среднее кардиотоническое и диуретическое средство.

**Дибазол (Dibazolum)** –Выпускают таблетки по 0, 02; 0,002; 0, 003 и 0,004г 5 или 1%-ный раствор в ампулах по 1; 2 и 5мл.

Вводят внутрь, внутримышечно и внутривенно. Обладает сосудорасширяющим, спазмолитическим и гипотензивным действием. Стимулирующее действует на спинной мозг и влияет иммуностимулирующее. Применяют при спазмах кровеносных сосудов (гипертоническая болезнь) и гладких мышц внутренних органов, а также при нервных болезнях (паралич лицевого нерва).

**Эуфиллин (Euphyllinum) –**содержит 80% теофиллина и 20% этилендиамина. Выпускают таблетки по 0,15г; 15%-ный раствор в ампулах. Вводят внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Применяют при бронхиальной астме и бронхоспазмах любой этиологии; для улучшения мозгового кровообращения, уменьшения внутричерепного давления и отека мозга при ишемических инсультах и хронической недостаточности мозгового кровообращения; для усиления диуреза при отеках и застойных явлениях, вызванных сердечной недостаточностью.

нередко в качестве спазмолитических средств используют цветки и плоды таких растений, как **липа, малина, бузина черная, боярышник.**Цветки и плоды этих растений содержат комплекс биологически активных веществ, который благотворно действует на организм животного в целом и нормализует кровообращение в частности.