

УДК 616.33/.34-085.212.7

Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний

С.А. Булгаков

(Российский государственный медицинский университет)

The drugs, interacting with opiate receptors, and their application in gastroenterological practice

S.A. Bulgakov

Цель обзора. Предоставить информацию о применяемых в настоящее время в гастроэнтерологии лекарственных препаратах, взаимодействующих с опиатными рецепторами.

Основные положения. Опиатные рецепторы в организме были открыты около 35 лет назад. За это время были установлены их различные типы, обнаружены многие пептиды, охарактеризованы их классы. Методами пептидной химии синтезированы сотни аналогов эндогенных пептидных соединений. На их основе разработаны новые медикаментозные средства. Первым в мире синтетическим лекарством, созданным на основе лейцин-энкефалина, явился отечественный препарат даларгин. В статье рассмотрены особенности его синтеза, фармакологические эффекты, освещены основные направления применения – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит. Сейчас используются также соединения непептидной природы, способные взаимодействовать с опиатными рецепторами. Имеется информация о лоперамиде, дифеноксилате, тримебутине и федотозине – все эти лекарства находят применение в лечении патологии кишечника.

Заключение. Лекарственные препараты, взаимодействующие с опиатными рецепторами, достаточно широко используются в гастроэнтерологической практике и имеются предпосылки для расширения спектра подобных средств.

Ключевые слова: опиатные рецепторы, опиоидные пептиды, даларгин, лоперамид, тримебутин, язвенная болезнь, панкреатит, диарея.

The aim of review. To present information on the drugs nowadays used in gastroenterology, that interact with opiate receptors.

Original positions. Opiate receptors in the body have been discovered about 35 years ago. For this time their various types have been found, many peptides are discovered, their classes are characterized. Methods of peptide chemistry provide synthesizing hundreds of endogenous peptide compound analogues. On their basis new medicamentous agents were developed. The first-ever synthetic drug manufactured on the basis of leucine-enkephaline, was the Russian drug dalargin. Article presents features of its synthesis, pharmacological effects, main directions of application: peptic ulcer of the stomach and duodenum, pancreatitis. Compounds of non-peptide nature, capable to interact with opiate receptors are used now as well. There is information on loperamide, diphenoxylate, trimebutine and fedotozine – all these drugs find their application in treatment of intestinal diseases.

Conclusion. The drugs interacting with opiate receptors, are widely used in gastroenterological practice and there are preconditions to broaden spectrum of these agents.

Key words: opiate receptors, opioid peptides, dalargin, loperamide, trimebutine, peptic ulcer, pancreatitis, diarrhea.

Булгаков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет». Контактная информация для переписки: av22956@akado.ru

В 70–80 годы прошлого столетия бурно прогрессировала такая сфера медицинской науки, как нейроэндокринология. Было доказано существование в организме диффузной нейроэндокринной системы, открыты новые семейства нейропептидов.

Вероятно, наибольший интерес исследователей того времени вызвало открытие в спектре нейропептидов семейства *опиоидных пептидов* (ОП). Опиоидными пептидами считаются нейропептиды, взаимодействующие со специфическими опиатными (опиоидными) рецепторами. Система опиатных рецепторов гетерогенна и состоит из нескольких популяций рецепторов, связывающих различные лиганды, обладающие различной специфичностью. Наиболее охарактеризованы мю (μ)-, дельта (δ)-, каппа (κ)- и в меньшей степени орфано-, эпсилон-, ламбда-, кси-рецепторы. Некоторые рецепторы подразделяются на субтипы, например δ_1 и δ_2 , κ_1 и κ_2 . Заметим, что вегетативные и многие другие периферические эффекты опиоидов объясняются взаимодействием с δ -рецепторами.

История открытия ОП относится к началу 70-х годов. В 1971 г. А. Goldstein и соавт. открыли в мозгу специфические рецепторы для морфина [24]. Эта находка стимулировала поиск эндогенных лигандов этих рецепторов, наличие которых продемонстрировали шведские исследователи L. Terenius, A. Wahlstrom [36]. J. Hughes и соавт. в 1975 г. выделили эти вещества в чистом виде из экстрактов мозговой ткани свиньи и установили их пептидную природу [26]. Как оказалось, в выделенном материале имелись два пентапептида, получивших название «энкефалины» (от греч. «энкефало» — «в голове»), отличающихся структурно только С-терминальной аминокислотой: структуру $\text{H}_2\text{N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH}$ называли *метионин-энкефалином* (МЭК), а пептид $\text{H}_2\text{N-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH}$ — *лейцин-энкефалином* (ЛЭК).

Постепенно количество веществ, взаимодействующих с опиатными рецепторами и отнесенных к эндогенным опиоидным пептидам, многократно возросло. В семейство опиоидных пептидов, помимо уже упомянутых энкефалинов и эндорфинов, входят динарфин, а также киоторфины, дельторфины, геморфины, эндоморфины, синдифамин, морфин-модулирующий нейропептид, анонин, орексины и др. К группе опиоподобных пептидов относят дерморфины, FMRF-амид и FMRF-амидоподобные пептиды, казоморфин и ряд других. Все многочисленные опиоиды, совокупность опиоидных рецепторов в тканях, их лиганды объединены в единую эндогенную опиоидную систему, основное назначение которой — поддержание различных показателей гомеостаза в состоянии равновесия [2, 10].

Большинство из перечисленных соединений относится к эндогенным веществам, однако опи-

оиды могут выделяться не только из живых тканей, но и из растительных продуктов, например из глютеиновой фракции пшеницы. Указанные вещества были названы экзорфинами. Примером этой группы соединений является казоморфин, пептид, выделенный из бета-казеина (фракция молока) [20], влияющий на моторику кишечника и отличающийся анальгетическим эффектом.

К настоящему моменту накоплено огромное количество информации о спектре биологических эффектов, которыми обладают ОП [15, 17, 21]. Если на первом этапе изучения появились сообщения о их обезболивающих свойствах, воздействию на психоневрологические и поведенческие реакции, то несколько позднее стали накапливаться факты о влиянии этих пептидов на висцеральные органы и их регуляцию. Стало возможным говорить о непосредственном периферическом воздействии опиоидов. Высокое содержание последних было определено в надпочечниках, в ганглиях вегетативной нервной системы, пищеварительной системе. Действие этих пептидных соединений на *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) может реализовываться путем стимуляции центральных и периферических рецепторов. В нервных структурах пищеварительной системы определяются опиоидные рецепторы всех основных типов.

В желудочно-кишечном тракте ОП были обнаружены в эндокринных клетках, морфологически близких к G-клеткам (продуцирующим гастрин) и локализующихся в слизистой оболочке желудка и *двенадцатиперстной кишки* (ДПК), в нервных волокнах и телах нейронов сплетения Ауэрбаха. Показано наличие энкефалинергических волокон в составе вагусного нерва, в циркуляторных мышцах привратника. Как говорилось выше, висцеральные эффекты опиоидов (в том числе гастроэнтерологические), как правило, опосредованы δ -рецепторами и в меньшей степени μ -рецепторами [15]. Однако имеются мнения о большей вовлеченности κ -рецепторов (но не δ -рецепторов) в перистальтической моторной активности кишечника морских свинок [32].

Что касается физиологических эффектов со стороны органов пищеварения, которые опосредованы воздействием ОП, то они многочисленны, но данные, получаемые различными научными группами, нередко противоречивы. Так, до сих пор нет единого мнения о направленности ответа секреторным аппаратом желудка при воздействии ОП. Так, если польский исследователь S.I. Konturek демонстрировал в своих опытах на собаках стимулирующие свойства различных пептидов на желудочную секрецию [28], то в наших экспериментах на собаках с изолированным желудком по Павлову и с фистулами желудка по Басову, на животных с денервированными желудочками по Генденгайну фик-

сировалось достоверное угнетение желудочной секреции в ответ на введение лейцин-энкефалина [15]. Ингибирующее действие на желудочную секрецию мы наблюдали и при введении собакам других ОП [6], при этом эффекты блокировались специфическим антагонистом опиатных рецепторов — налоксоном, что указывало на опосредованность этих реакций опиоидными рецепторами. Подтверждение ингибирующих свойств ОП на желудочную секрецию можно найти в работах зарубежных авторов [33].

В отношении панкреатической секреции результаты исследований более однородны: они свидетельствуют о подавляющем действии секреции со стороны ОП [6, 29]. При стимуляции опиоидных рецепторов пропульсивная активность желудка снижается, а тонус других его отделов и ДПК повышается, что сказывается на уменьшении скорости эвакуации желудочного содержимого. Считается, что опиаты замедляют прохождение кишечного содержимого, усиливая тонус мускулатуры кишечника и снижая его пропульсивную активность. За счет стимуляции центральных и периферических рецепторов опиоиды снижают секрецию воды и электролитов в кишечнике. Доказано участие эндогенных ОП в формировании ощущения голода и пищевого поведения. Полагают, что увеличение потребления пищи при стрессе является результатом выброса эндогенных опиоидов [30].

Еще в 1983 г. академик Е.И. Чазов писал: «Несомненный интерес клиницистов должна привлечь возможная перспектива применения энкефалинов и их синтетических аналогов для лечения, например, язвенной болезни, а также нарушений кишечной моторики» [15]. И надо сказать, что это пожелание в довольно скором времени уже было реализовано. В тот момент прогресс в области синтеза биологически активных пептидов был настолько стремителен, что создал основу для получения химическим путем не только самих эндогенных пептидов, но и их многочисленных аналогов. Последние нередко

обладают более избирательной биологической активностью, большей стабильностью и продолжительностью действия.

Одним из таких аналогов лейцин-энкефалина явился гексапептид, получивший название *даларгин* [8]. Он был синтезирован в лаборатории синтеза пептидов ВКНЦ АМН СССР, которой руководил профессор М.И. Титов. В даларгине в отличие от эндогенного лейцин-энкефалина глицин заменен на Д-аланин, что ведет к замедлению расщепления пептида энкефалиназами, а к С-терминальной части молекулы энкефалина был добавлен аргинин (положительно заряженный аргинин вводился для устранения проникновения даларгина в высшие отделы *центральной нервной системы* — ЦНС): Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu — лейцин-энкефалин, Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg — даларгин.

Произведенные замены послужили основанием для названия препарата (Д-АЛА-нин-АРГИНин). В крови даларгин расщепляется на несколько фрагментов, два из которых — N-терминальные пентапептид и тетрапептид — обладают опиоидноподобной структурой, а два других — D-Ala-Gly-Phe-Leu, а также Tyr-D-Ala-Gly — не имеют опиоидной активности. Время полураспада даларгина составляет около 2 мин. Препарат считается ОП периферического действия со своеобразным спектром влияния на опиоидные рецепторы висцеральных органов. Он преимущественно связывается с δ -рецепторами и в меньшей степени с μ -рецепторами (см. таблицу). Даларгин практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, не вызывает привыкания, физической зависимости и толерантности. Этими качествами он выгодно отличается от многих опиоидных соединений.

Практически все фармакологические свойства даларгина реализуются через опиоидные рецепторы, что подтверждается способностью антагониста опиатных рецепторов всех типов налоксона предупреждать или устранять эффекты гексапептида.

Селективность опиоидных рецепторов и лекарственных препаратов

Название	Мю (μ)	Дельта (δ)	Каппа (κ)
Эндогенные пептиды			
б-эндорфин	+++	+++	+++
Лейцин-энкефалин	+	+++	—
Метионин-энкефалин	++	+++	—
Динорфин	++	+	+++
Лекарственные средства			
Морфин	+++	+	+
Кодеин	+++	+	+
Даларгин	+	+++	—

Широкомасштабные доклинические исследования даларгина существенно расширили представления о возможностях ОП участвовать в защите слизистой оболочки ЖКТ от ulcerогенных воздействий, в стимуляции процессов регенерации и заживления. Так, на модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс была продемонстрирована способность даларгина оказывать нормализующее влияние на содержание в крови животных эндорфинов, лейцин-энкефалина и АКТГ, оказывать отчетливое противоязвенное действие [7]. Гексапептид активно уменьшал число эрозий и воспалительные явления в слизистой оболочке желудка крыс при иммобилизационном стрессе.

Одним из ярких и надежных свидетельств стимуляции регенерации служила способность даларгина (причем только в терапевтической дозе) увеличивать активность в слизистой ДПК крыс фермента *орнитиндекарбоксилазы* (ОДК) — маркёрного энзима процессов роста и регенерации [19]. ОДК регулирует скорость синтеза полиаминов, усиливающих синтез белка в клетке. Активность ОДК является маркёром пролиферации, т. е. ее повышение в данной ситуации отражало усиленную регенераторную активность в слизистой оболочке ДПК под влиянием малых терапевтических доз даларгина. Полученные результаты позволили предполагать, что противоязвенный эффект даларгина опосредован его взаимодействием с периферическими опиатными мишенями, поскольку блокировался введением опиатного антагониста налоксона.

Помимо регенерационных, репарирующих свойств даларгин обладает еще целым комплексом позитивных качеств: умеренно ингибирует желудочную и панкреатическую секрецию, улучшает микроциркуляцию и лимфоток в зоне повреждения, оказывает иммуномодулирующее, а также, как и другие опиоиды, антистрессорное воздействие [2].

Вышеописанные свойства, которыми обладал даларгин, послужили основанием к проведению клинических исследований его эффективности при язвенной болезни желудка и ДПК. В рандомизированном контролируемом исследовании, выполненном под руководством члена-корреспондента АМН СССР, профессора В.Г. Смагина, была продемонстрирована эффективность даларгина (1 мг 2 раза в сутки внутримышечно) в лечении язвенной болезни, не уступающая таковой у блокатора H_2 -гистаминовых рецептора — циметидина (800 мг/сут) [4, 16]. Параллельно основным исследованиям были проведены клинические испытания по типу двойного слепого метода у больных с обострением язвенной болезни ДПК. Анализ полученных результатов показал, что к 28-му дню рубцевание язв у пациентов, получавших даларгин, наступало в 80% случаев, а при введении плацебо — только в 30% [5].

В дальнейшем эффективность даларгина неоднократно подтверждалась в различных исследованиях, он хорошо сочетался с другими противоязвенными средствами, при его использовании практически отсутствовали побочные реакции (редко отмечались аллергические проявления и снижение АД) [10]. Разработанный метод электрофореза препарата при лечении язвенной болезни широко использовался в амбулаторной практике и в санаторно-курортной сети [1].

Отсутствие у даларгина (как и у других ОП) антиинфекционного действия на *Helicobacter pylori* сдерживало его широкое применение в противоязвенном лечении, он не мог быть составляющей частью эрадикационной терапии. В последнее время даларгин находит свое место при лечении длительно незаживающих язв, когда необходимо усиливать репаративные процессы. Так, по мнению профессора О.Н. Минушкина, даларгин целесообразно вводить в комплекс лечения пациентов с язвенной болезнью желудка, резистентных к терапии и при ее недостаточной эффективности, в комплексную терапию больных с дуоденальной язвой, имеющей часто рецидивирующий тип течения [13].

В 90-е годы даларгин начал достаточно активно применяться в лечении острых и хронических панкреатитов, панкреонекрозов. Его клиническое использование в панкреатологии основывается на большом пласте научных изысканий, проведенных несколько ранее. В экспериментальных работах, выполненных на собаках, была показана способность гексапептида угнетать базальную секрецию и ингибировать синтез ферментов поджелудочной железы у животных с интактной железой, а в модели острого геморрагического панкреатита, вызванного введением в вирсунгов проток аутожелчи, улучшать в поджелудочной железе микроциркуляцию, ограничивать очаги некроза, ускорять резорбцию некротического материала, уменьшать протеолитическую, кининогеназную и антитрипсиновую активность [14]. При сравнительном изучении эффективности даларгина, контрикала, 5-фторурацила продемонстрировано, что только даларгин вызывал положительные изменения в сыворотке крови собак (биохимические показатели) и приостанавливал прогрессирование деструкции экзокринной паренхимы железы. Имеются и другие многочисленные факты, свидетельствующие о способности гексапептида оказывать позитивное влияние на ферментативную активность, микроциркуляцию и лимфоток поджелудочной железы [12].

Все эти фармакологические способности даларгина были подтверждены при лечении различных форм панкреатита [3, 9]. Некоторые авторы считают, что опиоидный пептидный препарат по своей терапевтической активности не уступает аналогу соматостатина — октреотиду [11]. В ряде

работ продемонстрирована эффективность комбинированного применения даларгина и аналогов соматостатина (октреотида и сандостатина), что можно расценивать как перспективное направление в панкреатологии.

Заключая этот раздел статьи, хочется подчеркнуть, что разработка и создание первого в мире синтетического пептидного лекарства, основанного на эндогенном опиоидосодержащем соединении (лейцин-энкефалин), явилась большим достижением отечественной фармакологии и гастроэнтерологии. И можно сказать, что еще не все возможности терапевтической активности даларгина использованы, реальные планы создания неинъекционных форм введения пептида и т. д.

За последнее двадцатилетие лекарства, взаимодействующие с опиоидными рецепторами, стали широко использоваться и в лечении патологии кишечника. Действие опиата на моторику кишечника и его антидиарейное влияние известно с древних времен и на протяжении веков находило применение в медицине. Известно, что опиаты замедляют прохождение кишечного содержимого, усиливая тонус мускулатуры кишечника, при этом эффекты морфина предотвращаются антагонистами опиатных рецепторов.

В кишечнике животных имеется большое число опиатных рецепторов различных популяций, причем соотношение между μ - и δ -рецепторами существенно варьирует у отдельных видов животных. Иммунореактивность энкефалинов была обнаружена в эндокринных клетках ДПК, тощей кишки, в нервных волокнах сплетения Ауэрбаха. Показана возможность образования в кишечнике лейцин- и метионин-энкефалинов [35]. Кроме того, было установлено, что на его опиатные рецепторы могут действовать опиоиды пищевого происхождения (экзорфины), в частности казоморфины. Все эти факты дают основание говорить о возможном периферическом действии опиоидов, т. е. опосредованном опиатными рецепторами кишечника [15]. Между тем существуют и противоположные данные о преимущественно центральном действии ОП на кишечные функции [31].

Как уже говорилось выше, ОП обладают отчетливым влиянием как на моторику кишечника, так и на процессы транспорта воды и электролитов. Именно сочетанием этих эффектов агонистов опиатных рецепторов можно объяснить их антидиарейную активность: последняя складывается из увеличения тонуса гладкой мускулатуры (непропульсивной активности) и уменьшения объема внутрикишечной жидкости.

Из синтетических средств на основе опиатов давно известны *лоперамид* (имодиум) и *дифеноксилат*. Лоперамид — производное фенилпиперидина является агонистом периферических

μ -рецепторов. Для него характерны слабое проникновение через гематоэнцефалический барьер, отсутствие центральных побочных эффектов, включая наркотическое действие. В системах *in vitro* он хорошо связывается с опиатными рецепторами тканей желудочно-кишечного тракта и мозга, это связывание устраняется налоксоном [25].

Основными показаниями к применению лоперамида являются острая диарея (инфекционная, диарея путешественников, ятрогенная), хроническая диарея (при функциональных кишечных расстройствах, болезни Крона, неспецифическом язвенном колите), постоперационная (при илеостоме, после ваготомии). Средняя терапевтическая доза составляет 4–6 мг/сут.

Антидиарейное действие и безопасность лоперамида неоднократно доказывались в клинических испытаниях. Заслуживает внимания слепое исследование, в котором сравнивалась эффективность лоперамида, дифеноксилата/атропина и кодеина фосфата в терапии хронической диареи после колэктомии с наложением илеоректального анастомоза. Все три препарата получили положительную оценку, но авторы отдали предпочтение лоперамиду из-за минимального риска развития побочных проявлений [34]. Отсутствие выраженных центральных побочных эффектов, хорошая переносимость, достаточная длительность действия обеспечивают лоперамиду преимущества по отношению к другим агонистам опиоидных рецепторов с антидиарейными свойствами.

Еще одним агонистом опиоидных рецепторов является *дифеноксилат*. Он также оказывает отчетливое антидиарейное действие и мало уступает лоперамиду, но при этом отличается достаточно большим количеством побочных реакций. Так, дифеноксилат увеличивает продолжительность диареи и общих симптомов интоксикации при шигеллезе у человека, опасен при псевдомембранозном колите и т. д. [23]. В составе антидиарейных лекарств его, как правило, комбинируют с атропином. Это повышает эффективность дифеноксилата и снижает риск развития побочных проявлений. Однако в настоящее время наличие более безопасных антидиарейных средств отодвинуло дифеноксилат на второй план.

Интересным агонистом опиоидных рецепторов можно считать *тримебутин*. Препарат обладает неспецифическим сродством к периферическим δ -, μ - и κ -рецепторам и его влияние на моторику желудочно-кишечного тракта обусловлено активацией периферических опиатных рецепторов. Механизм действия состоит в непосредственном влиянии на гладкие мышцы ЖКТ и регуляции нарушений моторики без влияния на ЦНС [22]. В отличие от других опиоидов тримебутин не характеризуется отчетливой селективностью ни к одному из трех типов рецепторов, благодаря чему

может как усиливать, так и угнетать перистальтику. Он препятствует повышению двигательной активности в ответ на прием пищи, что свидетельствует о его антидиарейных свойствах, в то же время при запоре оказывает стимулирующее действие на перистальтику. Тримебутин стимулирует также эвакуаторную функцию желудка.

О коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ крыс при экспериментальной эндотоксемии путем введения тримебутина сообщают Н.С. Тропская и Т.С. Попова [18]. Введение препарата животным в этих условиях расценивается как эффективное, что обусловлено отсутствием патологических паттернов моторики, ускорением нормализации антродуоденальной координации и быстрым восстановлением распространения мигрирующего миоэлектрического комплекса из ДПК в тощую кишку. Кроме того, в опытах на животных показано, что тримебутин снижает висцеральную чувствительность. Помимо этого он стимулирует выброс ряда гормонов пищеварительной системы с прокинетическим действием, что является еще одним механизмом его влияния на моторику нижних отделов ЖКТ.

Клинические исследования подтвердили возможность тримебутина влиять на моторику желудочно-кишечного тракта и участвовать в лечении синдрома раздраженной кишки, диареи и т. д. Действие тримебутина на моторную функцию ЖКТ изучалось у 20 больных язвенной болезнью желудка, при этом 10 из них принимали *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), а другие 10 — те же ингибиторы в сочетании с тримебутином. Через 8 нед терапии у больных, получавших ИПП + тримебутин, отмечалось существенное улучшение эвакуаторной и моторной функций желудка. В группе пациентов, принимавших только ИПП, значимых изменений этих показателей не наблюдалось [27]. В другом исследовании зарегистрировано нормализующее влияние тримебутина на моторику сфинктера Одди. В рандомизированном исследовании, проведенном при участии 129 больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженной кишки с преобладанием диареи, была продемонстрирована отчетливая активность и эффективность препарата в ликвидации диареи и абдоминальной боли [38].

Обезболивающий эффект, оказываемый тримебутином, расценивался как один из важнейших для действия на висцеральные органы и объяснялся как периферический. Однако в последние годы появились сообщения о влиянии

тримебутина на центральные структуры (уровень спинного мозга). Данные, указывающие на центральные эффекты этого препарата, требуют дальнейшего подтверждения.

Обезболивающие свойства тримебутина, модулирующее действие на моторные процессы в ЖКТ, свидетельствуют о его широких возможностях при лечении функциональных нарушений пищеварительной системы.

Упомянем еще об одном из препаратов агонистов опиатных рецепторов — *федотозине*, являющемся агонистом κ -рецепторов (молекулярная структура последних похожа на строение сравнительно недавно идентифицированного рецептора под названием «*opioid receptor like*», или ORL1). Известно, что опиоиды, стимулирующие κ -рецепторы, обладают противовоспалительной активностью в основном путем высвобождения цитокинов [37]. Помимо противовоспалительного эффекта федотозин отличается определенными обезболивающими свойствами благодаря связи с периферическими нервными окончаниями афферентных волокон, входящих в состав *n. vagus* и висцеральных нервных сплетений. Применяется федотозин при лечении синдрома раздраженной кишки, однако его использование ограничено.

В настоящее время ведутся работы по внедрению в клиническую практику антидиарейного препарата, разработанного на основе эндогенного энкефалина. Синтезированное средство представляет собой энкефалиноподобный пентапептид, взаимодействующий преимущественно с δ -рецепторами и получивший название *нифалатид*. В экспериментальных условиях он демонстрирует эффективность в лечении хронической диареи и хорошую переносимость.

Заключение

Итак, в клинической гастроэнтерологии используются как пептидные, так и непептидные лекарства, взаимодействующие с опиатными рецепторами. Можно ожидать, что уже в ближайшем будущем появятся новые лекарственные средства — лиганды опиатных рецепторов, способные эффективно применяться при заболеваниях пищеварительной системы. В первую очередь, это относится к синтетическим селективным пептидным агонистам опиатных рецепторов, отличающихся способностью избирательно и безопасно воздействовать при той или иной патологии желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Буглак Н.П., Богданов Н.Н., Лукаш С.Н. и др. Электрофорез даларгина — метод лечения дуоденальных язв // Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике. — М., 1986. — С. 23–29.
2. Буглаков С.А. Даларгин в гастроэнтерологии. — М., 2008. — 49 с.
3. Буглаков С.А. Даларгин в панкреатологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктोल. — 2009. — Т. 19 (прил. 34). — С. 67.
4. Буглаков С.А. Синтетические опиоподобные пептиды

- в лечении эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988.
5. Булгаков С.А., Прописнова Е.П., Павлов С.А. Применение двойного слепого контроля для оценки эффективности даларгина в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. — М., 1986. — С. 17–19.
 6. Булгаков С.А., Теплюк С.Г., Шаталов В.Н. и др. Изучение действия эндорфинов на желудочную секрецию // *Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки*. — М., 1981. — С. 33–38.
 7. Виноградов В.А., Полонский В.М. Фармакология нового пептидного противоязвенного препарата даларгина // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии*: Тез. докл. — Томск, 1985. — С. 164.
 8. Виноградов В.А., Смагин В.Г., Титов М.И. Синтетические пептиды как лекарственные вещества // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. — М., 1986. — С. 3–7.
 9. Георгадзе А.К., Пермяков Н.К., Пенин В.А. и др. Эффективность даларгина в комплексном лечении больных с различными формами острого панкреатита // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии*: Тез. докл. — Томск, 1985. — С. 167.
 10. Гребенев Л.С., Максимова Н.Б., Авдеев В.Г. и др. Влияние даларгина на рубцевание дуоденальных язв и некоторые функции желудка и двенадцатиперстной кишки // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике*. — М., 1986. — С. 21–23.
 11. Коробов Н.В. Отечественные инновационные лекарственные средства: место даларгина в лечении острого панкреатита // *Вестник науч. центра экспертизы средств мед. применения*. — 2007. — № 4. — С. 93–98.
 12. Курзанов А.Н., Олейник В.А., Виноградов В.А. Влияние даларгина на панкреатическую секрецию // *Бюлл. ВКНЦ АМН СССР*. — 1986. — № 2. — С. 74–76.
 13. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А. и др. Язвенная болезнь. — М., 1995. — 150 с.
 14. Пермяков Н.К., Титова Г.П., Пенин В.А. и др. Особенности морфологических изменений поджелудочной железы при экспериментальном панкреонекрозе под влиянием лечения даларгином // *Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии*: Тез. докл. — Томск, 1985. — С. 104–105.
 15. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. — М.: Наука, 1983. — 270 с.
 16. Смагин В.Г., Виноградов В.А., Булгаков С.А. и др. Синтетический пептидный препарат даларгин в лечении язвенной болезни // *Тер. арх.* — 1987. — № 2. — С. 44–48.
 17. Стайн Л., Беллуци Д. Эндорфины мозга и ощущение хорошего самочувствия: психофизиологическая гипотеза // *Эндорфины*. — М.: Мир, 1981. — С. 294–307.
 18. Тропская Н.С., Попова Т.С. Тримебутин в коррекции нарушений электрической активности органов ЖКТ при экспериментальной эндотоксемии // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 37–42.
 19. Ярыгин К.Н., Шитин А.Г., Полонский В.М. и др. Влияние периферического введения даларгина на активность орнитиндекарбоксилазы в слизистой двенадцатиперстной кишки крыс с экспериментальными дуоденальными язвами // *Бюлл. АМН СССР*. — 1986. — № 2. — С. 76–78.
 20. Brantl V., Teschemacher H., Henschen A. et al. Novel opioid peptides derived from casein (beta-casomorphines). Isolation from bovine casein peptone. // *Hoppe-Seyler's Ztschr. Physiol. Chem.* — 1979. — N 360. — P. 1211–1216.
 21. Bueno L., Fioramonti J. Action of opiates on gastrointestinal function // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* — 1988. — Vol 2, N 1. — P. 123–139.
 22. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *J. Int. Med. Res.* — 1997. — Vol. 25, N 5. — P. 225–246.
 23. Fingl E., Freston J.W. Antidiarrhoeal agents and laxatives: changing concepts // *Clin. Gastroenterol.* — 1979. — N 8. — P. 161–183.
 24. Goldstein A., Jowney L., Pal B.K. Sterospecific and non-specific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain // *Proc. Nat. Acad. Sci. US.* — 1971. — N 68. — P. 1742–1745.
 25. Heel R.C., Brogden R.N., Speight T.M. et al. Loperamide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhea // *Drugs*. — 1978. — N 15. — P. 33–52.
 26. Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiates agonist activity // *Nature*. — 1975. — N 258. — P. 577–579.
 27. Kamiya T., Nagao T., Andou T. et al. Effects of trimebutine maleate on gastric motility in patients with gastric ulcer // *J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 823–827.
 28. Konturek S.J., Tasler J., Cieszkowski M. et al. Comparison of metionine — enkephalin and morphin in the stimulation of gastric acid secretion in the dog // *Gastroenterology*. — 1980. — N 78. — P. 294–300.
 29. Konturek S.J., Tasler J., Schally A. et al. Enkephalin inhibits the release and action of secretin on pancreatic secretion // *Gastroenterology*. — 1979. — N 7. — P. 1174–1178.
 30. Morley J.E., Levine A.S. Stress — induced eating is mediated through endogenous opiates // *Science*. — 1980. — N 209. — P. 1259–1261.
 31. Schulz R., Wüster M., Herz A. Supersensitivity to opioids following the chronic blockade of endorphin action by naloxone // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1979. — N 306. — P. 93–98.
 32. Shabbazian A., Heinemann A., Schmidhamme H. et al. Involvement of kappa, but not delta — opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea pig intestine // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — N 135. — P. 741–750.
 33. Shea-Donohue P.T., Price R., Dubois A. The role of endogenous opiates in the gastric response to a water load // *Gastroenterology*. — 1981. — N 80. — P. 1282.
 34. Shee C.D., Pounder R. Loperamide, diphenoxylate and codeine phosphate in chronic diarrhea // *Br. Med. J.* — 1980. — N 280 (6213). — P. 524.
 35. Sosa R.P., McKnight A.T., Hughes J. et al. Incorporation of labeled amino acids into enkephalins // *FEBS Lett.* — 1977. — N 84. — P. 195–198.
 36. Terenius L., Wahlstrom A. Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluids // *Acta Pharmacol. Toxicol.* — 1974. — N 35. — P. 55–57.
 37. Walker J.S. Ant-inflammatory effects of opioids // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2003. — N 521. — P. 148–160.
 38. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* — 2007. — Vol. 46, N 11. — P. 899–902.