УДК 616.36-008.8-039.31-085:615.217

Сучасні підходи до усунення вісцерального болю

Ю.Ю. Кобеляцький
Дніпровський державний медичний університет

У сучасній медицині одними з найпоширеніших ситуацій, що вимагають невідкладної медичної допомоги, є жовчна і ниркова колька як прояв синдрому болю в животі. В обох випадках спазм гладких м'язів відіграє важливу роль у патогенезі синдрому вісцерального болю. Зважаючи на те, що незалежно від обраної тактики лікування на першому етапі необхідно зупинити біль, виникає питання про вибір лікарської стратегії для полегшення цих станів. Раніше вважалося, що чим сильніший біль, тим більше показань до призначення наркотичних засобів, які вважалися еталонними анальгетиками. Останніми роками світ потрапив в «опіоїдну кризу». Це спонукало клініцистів розглянути можливість застосування препаратів інших груп: нестероїдних протизапальних препаратів та спазмолітиків як окремо, так і в поєднанні, що виявилося не менш ефективним та, найчастіше, безпечнішим порівняно з наркотичними анальгетиками.
Нові можливості ефективної терапії вісцерального болю відкриває препарат Неоспастил® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), який поєднує переваги застосування нестероїдних протизапальних засобів (кеторолаку трометамін) із спазмолітичним ефектом, холінолітиків, гангліоблокаторів (фенпівериніюбромід) та міогенних спазмолітиків (пітофенону гідрохлорид). Препарат підвищує ефективність знеболювання, а також контроль м'язового спазму.
Ключові слова: *вісцеральний біль, больовий синдром, аналгезія, м'язовий спазм, ниркова колька, жовчна колька, нестероїдні протизапальні препарати, спазмолітики, Неоспастил®.*

Modern approaches to the elimination of visceral pain
Yu.Yu. Kobelyatsky

In modern medicine, one of the most common situations requiring emergency care is biliary or renal colic as a manifestation of abdominal pain syndrome. In both cases, smooth muscle spasm plays an important role in the pathogenesis of visceral pain syndrome. Taking into account the fact that, regardless of the chosen treatment tactics, at the first stage it is necessary to stop pain, the question arises about the choice of a drug strategy for the relief of these conditions. It used to be thought that the more intense the pain, the more indications for the prescription of narcotic drugs, which were considered reference analgesics. In recent years, the world has become embroiled in an «opioid crisis». This prompted clinicians to consider the use of drugs from other groups, namely, non-steroidal anti-inflammatory drugs and antispasmodics alone or in combination, which turned out to be no less effective and, often, safer in comparison with narcotic analgesics.
New opportunities for effective treatment of visceral pain are opened by the drug Neospastil® (PJSC «Pharmaceutical Company» Darnitsa «), which combines the benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ketorolac tromethamine) with antispasmodic effect of cholinolytics, ganglioblockers and phenytoin phenytoin. The drug increases the effectiveness of analgesia, as well as the control of muscle spasm.
Keywords: *visceral pain, pain syndrome, analgesia, muscle spasm, renal colic, biliary colic, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antispasmodics, Neospastil®.*

Современные подходы к устранению висцеральной боли
Ю.Ю. Кобеляцкий

В современной медицине одними из наиболее частых ситуаций, требующих неотложной медицинской помощи, является желчная и почечная колика как проявление абдоминального болевого синдрома. В обоих случаях спазм гладких мышц играет важную роль в патогенезе синдрома висцеральной боли. С учетом того, что независимо от выбранной лечебной тактики на первом этапе необходимо купирование боли, возникает вопрос о выборе лекарственной стратегии купирования этих состояний. Раньше считалось, что чем сильнее боль, тем больше показаний к назначению наркотических средств, которые считались эталонными анальгетиками. В последние годы мир оказался втянутым в «опиоидный кризис». Это побудило клиницистов рассмотреть возможность использования препаратов из других групп: нестероидных противовоспалительных средств и спазмолитиков по отдельности или в комбинации, которые оказались не менее эффективными, а зачастую и более безопасными по сравнению с наркотическими анальгетиками.
Новые возможности эффективной терапии висцеральной боли открывает препарат Неоспастил® (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница»), который сочетает преимущества применения нестероидных противовоспалительных средств (кеторолака трометамин) со спазмолитическим эффектом, холинолитиков, ганглиоблокаторов (фенпивериния бромид) и миогенных спазмолитиков (питофенона гидрохлорид). Препарат способен повысить эффективность обезболивания, а также контроль мышечного спазма.
Ключевые слова: *висцеральная боль, болевой синдром, анальгезия, мышечный спазм, почечная колика, желчная колика, нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики, Неоспастил®.*

Вісцеральний біль є характерним симптомом у багатьох клінічних ситуаціях і однією з найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою. Традиційно вісцеральний біль розглядався просто як варіант соматичного болю, що не відповідає сучасному рівню знань щодо його нейрофізіологічних механізмів. Чим більше ми знаємо про механізми соматичного і вісцерального болю, тим ясніше розуміємо, що ці два процеси мають суттєві відмінності.

Механізми вісцерального болю можуть відрізнятися залежно від органу чи системи, але крім специфічних особливостей, пов'язаних з окремими внутрішніми органами, до всіх форм вісцерального болю застосовують два загальні принципи. По-перше, нейрофізіологія вісцеральної болю відрізняється від соматичного болю і вимагає детального вивчення, позаяк характеристики болю внутрішнього походження свідчать про першопричину захворювання. По-друге, неврологічні механізми соматичного болю не можна екстраполювати на вісцеральний біль без урахування цих особливостей (F. Cervero, 2014).

Вісцеральний біль має клінічні особливості, які роблять його унікальним і відмінним від соматичного (F. Cervero, JM. Laird, 1999):

1) подразнення деяких вісцеральних структур не дає відчуття болю,
2) він не пов'язаний з прямим вісцеральним пошкодженням,
3) біль відбивається в інші, часто віддалені ділянки (має зони відбитої гіпералгезії),

4) він поширений і погано локалізований,
5) супроводжується вираженими моторними і вегетативними реакціями.

Механізми, що відповідають за ці клінічні особливості вісцерального болю, також є унікальними. Особливості 1 і 2 обумовлені функціональними властивостями периферичних рецепторів, що здійснюють іннервацію внутрішніх органів і тим, що багато внутрішніх органів інервуються рецепторами, активація яких не викликає усвідомленого сприйняття і, отже, не є сенсорними рецепторами у строгому сенсі. Особливості 3–5 пояснюються центральною організацією вісцеральних ноцицептивних механізмів, зокрема за рахунок відсутності окремих вісцеральних сенсорних шляхів у спинному і головному мозку, а також дуже низькою часткою вісцеральних волокон порівняно з тканинами соматичного походження.

У формуванні абдомінального болю беруть участь вісцеральні аферентні волокна (ноцицептори). Саме різниця вісцеральних ноцицепторів та особливості стимулів, які викликають їхню активацію, і зумовлюють різноманітність проявів вісцерального болю.

Основні різновиди вісцеральних ноцицепторів:

- високопорогові механорецептори (локалізовані в серці, стравоході, бронхах, жовчовивідних шляхах, тонкій і товстій кишках, сечоводі, сечовому міхурі, матці) формують гострий біль, реагуючи лише на виражені стимули (надмірне скорочення і спазм порожнистих органів);
- ноцицептори з кодованою інтенсивністю (серце, стравохід, товста кишка, сечовий міхур) відповідають на слабкі механічні стимули;
- «німі», або «мовчазні», ноцицептори активуються лише при запаленні, ішемії, некрозі) і викликають тривалий дифузний біль (Е.К. Баранская, 2009).

Больові рецептори локалізуються у м'язовій і серозній оболонках стінок порожнистих органів і капсулі паренхіматозних органів черевної порожнини. Брижа і парієтальна очеревина також мають виражену чутливість до больових стимулів, тоді як вісцеральна очеревина і великий сальник її позбавлені (Э.П. Яковенко та співавт., 2009). При розтягуванні стінки порожнистого органу (у комбінації зі скороченням його гладких м'язів) або капсули паренхіматозного органу, натягу брижі, судинних порушеннях відбувається активація ноцицепторів і виникає справжній вісцеральній біль.

За механізмом розвитку виділяють:

- спастичний (зумовлений спазмом гладких м'язів травного тракту),
- дистензійний (пов'язаний з гіпомоторною дискінезією гладких м'язів і розтягуванням порожнистого органу),
- перитонеальний (в основі якого лежить натяжіння капсули або вісцерального листка очеревини),
- судинний вісцеральний біль (И.И. Садовникова, 2009).

Стан скорочувального апарату гладком'язових клітин залежить від іонів кальцію (Ca^{2+}). При підвищенні їхньої концентрації в цитоплазмі відбувається скорочення, а при зниженні – розслаблення м'язового волокна. Іони Ca^{2+} проникають у клітину через клітинні мембрани за допомогою спеціальних кальцієвих повільних каналів. На транспорт іонів Ca^{2+} впливають ацетилхолін (АХ), норадреналін (НА), серотонін, холецистокінін та інші субстанції. Після зв'язування ацетилхоліну з М-холінорецепторами відкриваються натрієві канали для входу іонів натрію в клітину, настає деполяризація мембрани з відкриттям потенціал-залежних кальцієвих каналів для входу іонів Ca^{2+}. Після взаємодії з цитоплазматичним кальцій-зв'язувальним білком кальмодуліном активується кіназа легких ланцюгів рухового білка міозину з відщепленням фосфорного залишку від молекули АТФ, пов'язаної з волокнами міозину.

Отже, створюються умови для взаємодії міозину з актином і утворенням їхніх зв'язків, що веде до скорочення клітини (И.Б. Щербак, 2011). Важливою умовою для скорочення м'язового волокна є висока активність ферменту фосфодіестерази, яка бере участь у розщепленні циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), молекули яких знижують вміст іонів Ca^{2+} і скоротливу активність клітини (В.Т. Івашкін, 2003).

Імпульси з боку симпатичної нервової системи і стимуляція НА 1-адренорецепторів зовнішньої мембрани міоцитів викликають відкриття швидких іонних каналів з витоком позитивних іонів з клітини та її гіперполяризації, що є основним механізмом зниження тонусу і скоротливої активності гладеньких м'язів. При підвищенні мембранного потенціалу повільні Ca^{2+}-канали припиняють функціонувати, концентрація Ca^{2+} різко знижується і настає м'язова релаксація.

Клінічні прояви вісцерального болю

Колька при вісцеральному абдомінальному болю відрізняється спастичним болем у животі високої інтенсивності, що чергується із «світлими проміжками». Пацієнти неспокійні, не можуть знайти оптимальну позу. Зазвичай абдомінальний біль супроводжується нудотою і блюванням, а також вегетативними реакціями (слабкість, блідість, пітливість, задишка тощо), лихоманкою і локальним напруженням м'язів передньої черевної стінки.

N.Y. Abraham та співавт. (2014) зазначили, що жовчнокам'яна хвороба, або камені в жовчному міхурі (ЖМ), є одним з найбільш поширених і вартісних з усіх захворювань травного тракту. Захворюваність на жовчнокам'яну хворобу підвищується з віком. У групу ризику входять особи з цукровим діабетом, ожирінням, жінки, які отримують гормональну терапію або приймають оральні контрацептиви. У більшості пацієнтів каміння в ЖМ виявляється випадково під час проведення УЗД. При періодичній закупорці протоки міхура камінням розвивається жовчна колька. Біль характеризується постійністю, інтенсивністю (зазвичай від помірної до сильної), локалізується в епігастрії або правому верхньому квадранті живота, триває від однієї до п'яти годин і поступово спадає. Якщо біль не проходить, початок лихоманки або лейкоцитоз є дуже підозрілими на наявність ускладнень (гострий холецистит, жовчнокам'яний панкреатит і висхідний холангіт). Слід зазначити, що ультрасонографія – найкраще початкове дослідження.

У Кокранівському огляді M. Fraquelli та співавт. (2016) йдеться про те, що під жовчнокам'яною хворобою розуміють наявність каменів у ЖМ, які є конкрементами, що утворюються у жовчних шляхах, зазвичай у ЖМ. Холелітіаз – одна з найпоширеніших хірургічних проблем в усьому світі і особливо поширена в більшості західних країн. Термін «жовчна колька» використовується для позначення болю в ЖМ, який відчуває людина з жовчнокам'яною хворобою і без явної інфекції навколо ЖМ. Це найбільш частий прояв жовчнокам'яної хвороби, який спостерігається у більш ніж однієї третини людей з камінням у ЖМ протягом десяти і більше років.

Спастичний абдомінальний біль при органічній патології травного тракту (пілороспазм при виразковій хворобі, спазм шийки ЖМ при жовчнокам'яній хворобі тощо) має вторинний характер і посилює больовий синдром, викликаний основним деструктивним, запальним або неопластичним процесом.

З урахуванням усього викладеного вище, у симптомокомплексі різних захворювань травного тракту спастичний вісцеральний біль є провідним клінічним проявом органічної та/або функціональної патології. Порушення пасажу жовчі і розтягнення ЖМ при функціональних розладах його роботи також супроводжується абдомінальним болем спастичного характеру, чому сприяють генетично обумовлена патологія гладких м'язів ЖМ, дискоординація роботи ЖМ або загальної жовчної протоки, запальні зміни стінки ЖМ тощо. При

цьому основними причинами болю є спазм гладких м'язів, надмірне розтягнення стінки ЖМ і жовчних протоків внаслідок розвитку біліарної гіпертензії, механічне подразнення стінки ЖМ та протокової системи біліарним сладжем або конкрементом (Е.А. Белоусова, 2002).

Іншим прикладом вісцерального спастичного болю є ниркова колька (НК), що виникає внаслідок гіперактивації барорецепторів мисково-лоханочної системи (МЛС), рецепторів фіброзної капсули нирки чи сечоводу. Підвищення тиску у просвіті верхніх сечових шляхів (ВСШ) є основним фактором. що зумовлює розвиток патологічного процесу, який призводить до обструкції ВСШ, значним змінам уродинаміки з розвитком стазу сечі у ВСШ, канальцевій системі нефронів та внутрішньолоханочної гіпертензії. Усе це сприяє порушенню мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, ішемії ниркової тканини, а також лімфоциркуляції і метаболізму клітинних структур. З урахуванням патофізіологічних механізмів змін у нирці при НК, відновлення уродинаміки (усунення обструкції ВСШ) необхідно здійснювати якомога раніше, оскільки на тлі значного порушення відтоку венозної крові з нирки настає набряк паренхіми, можливий розвиток гострого гнійного пієлонефриту (А.І. Бойко, 2003).

Ниркова колька представляє собою симптомокомплекс, що виникає внаслідок гострого (раптового) порушення відтоку сечі з нирки, що призводить до рефлекторного спазму артеріальних ниркових судин, венозного стазу та набряку паренхіми нирки, її гіпоксії та перерозтягненню фіброзної капсули (В.Н. Гузенко и соавт., 2004; И.С. Зозуля (ред.), 2008).

НК може бути зумовлена різноманітними причинами (И.С. Зозуля (ред.), 2008):

- гострим виникненням механічної обструкції, що порушує пасаж сечі;
- запальним процесом у МЛС;
- гемодинамічними порушеннями у нирці, що спричинюють розвиток ішемії, артеріальну та венозну гіпертензію, тромбоемблічні процеси у ниркових судинах;
- алергійними реактивними явищами у слизовій оболонці ВСШ (МЛС та сечоводі);
- спастичними явищами у ВСШ, що виникають рефлекторно при холециститі, апендициті, інфаркті міокарда, під час менструального циклу тощо.

Біль при НК характеризується гострим початком і швидким підсиленням, що провокується фізичним навантаженням, стресом та іншими причинами. Спостерігається типова іррадіація болю за ходом сечоводу у пахвинну ділянку, статеві органи, стегно. Він супроводжується нудотою і блюванням, що не дає полегшення, здуттям живота, парезом кишечнику, розлитим болем у животі. Тривалість нападу різноманітна і зазвичай становить 2–5 год. При цьому біль може вщухнути повністю і відновитися з неменшою силою через декілька годин (частіше при мобільних каменях нирки).

Якщо порушення пасажу сечі носять короткотривалий характер, то незабаром функціональний стан сечоводу нормалізується. При збереженні обструкції протягом 12–24 год інтратубулярний тиск знижується до норми. Якщо обструкція залишається невирішеною, то гломерулярна фільтрація підтримується за рахунок тромбоксану А2 і ангіотензину II, що призводить до підвищення внутрішньолоханкового тиску. При збереженні обструкції нирковий кровообіг прогресивно погіршується, наслідком чого є ішемія і загибель нефронів.

Отже, значні порушення уродинаміки при гострій обструкції ВСШ з розвитком сечового стазу і внутрішньолоханкової гіпертензії спричинюють ризик виникнення суттєвих гемодинамічних розладів нирки. Порушення внутрішньониркового кровотоку призводить до пошкодження ниркової паренхіми, системних метаболічних порушень, вторинного запального процесу в нирковій тканині і стійкій втраті функції нирки (Л.Е. Белый, 2009).

Усунення вісцерального спастичного болю. Місце комбінованих препаратів

Минули часи, коли вважали, що знеболення на догоспітальному етапі може змінити клінічну картину хвороби за наявності абдомінального спастичного болю. Інтенсивність болю настільки виражена, що необхідно негайно полегшити страждання хворого. Крім того, негативні фізіологічні ефекти вираженого вісцерального болю здатні значною мірою погіршити стан хворого аж до критичного, що потребує проведення інтенсивної терапії для стабілізації стану. Отже, за відсутності необхідності екстреного оперативного втручання застосування анальгетиків є необхідним компонентом лікування.

Лікування жовчної кольки насамперед пов'язано з контролем болю за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП) або наркотичних препаратів. НСПВП кращі для більшості пацієнтів, оскільки вони при рівній ефективності супроводжуються меншою кількістю побічних ефектів.

Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) 324 пацієнтів, які отримували кеторолак або меперидин (демерол) внутрішньовенно, засвідчило, що обидва препарати були однаково ефективні для полегшення болю, але при використанні кеторолаку було менше побічних ефектів. Інший варіант знеболювання – спазмолітики (наприклад, скополамін), які, як вважається, полегшують чи усувають спазми ЖМ. Проте порівняльні дослідження продемонстрували, що НСПЗП забезпечують більш швидке й ефективне знеболювання. Крім того, пацієнту слід голодувати в рамках консервативного лікування жовчної кольки задля запобігання викиду ендогенного холецистокініну (N.Y. Abraham та співавт., 2014).

M.J. Johnston та співавт. (2014) відзначили, що спектр лікарських засобів, що призначаються при жовчній кольці, значний і має невелику доказову базу. У цьому дослідженні, яке проводили в амбулаторних хворих із жовчною колькою, НСПЗП виявилися найбільш ефективними анальгетиками у пацієнтів із сильним болем. За відсутності протипоказань щодо їхнього застосування, рекомендацій лікарів, що підкреслюють переваги НСПЗП, вони можуть потенційно зменшити вираженість клінічних проявів у стаціонарі і знизити кількість госпіталізацій з приводу цієї патології.

M. Fraquelli та співавт. (2016) в огляді, присвяченому використанню НСПЗП за наявності біліарної кольки, відзначають, що ця група препаратів широко використовується для полегшення болю при жовчних кольках, проте їхня роль вимагає подальшого з'ясування. Вони можуть знизити частоту короткострокових ускладнень, таких, як легка форма гострого холециститу, жовтяниця, холангіт і гострий панкреатит. Проте вони також можуть збільшити виникнення більш тяжких і, можливо, небезпечних для життя побічних ефектів, таких, як шлунково-кишкова кровотеча, ниркова кровотеча, порушення функції, серцево-судинні події або інші явища, такі, як біль у животі, сонливість, головний біль, запаморочення або шкірні прояви.

Автори керівництва з лікування гострого болю Інституту удосконалення клінічних систем США (Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI) стверджують, що наркотичні анальгетики рекомендовані лише у випадках неефективності НСПЗП (M.H. Ebell, 2004).

Кокранівський огляд 20 РКД (1613 пацієнтів) зазначає, що застосування як наркотичних анальгетиків, так і НСПЗП, сприяє клінічно відчутному зменшенню вираженості болю у пацієнтів з НК. Вони працюють на рівні пригнічення простагландин-опосередкованих больових шляхів і зменшення скоротливої здатності сечоводу або перистальтики. На тлі НСПЗП досягається більше зниження показників інтенсивності болю і значно рідше виникає необхідність у додатковій аналгезії у короткостроковій перспективі, ніж у пацієнтів, які приймають опіоїди. Опіоїди, особливо петидин, частіше викликають блювання (A. Holdgate, T. Pollock, 2004).

У керівних принципах Європейської асоціації урологів рекомендуються НСПЗП як кращі препарати для знеболювання при гострій нирковій кольці (Turk et al., 2018). Кілька великих систематичних оглядів і мета-аналізів засвідчили, що НСПЗП мають більш тривалий термін дії, знижують потребу у подальшому знеболюванні і мають менше побічних ефектів порівняно з опіоїдами та парацетамолом (K. Afshar та співавт., 2015; S.A. Pathan та співавт., 2018). НСПЗП слід використовувати як перший вибір у всіх хворих, окрім тих, у кого є певні протипоказання (відома або підозрювана ниркова недостатність, анамнез виразкової хвороби або астми) (K. Afshar та співавт., 2015).

З урахуванням того, що ниркова колька – частий гострий прояв сечокам'яної хвороби, який вимагає негайного знеболювання, керівництва Європейської асоціації урологів рекомендує НСПВП як пріоритетне знеболювальне. Із 468 потенційно релевантних досліджень у цей систематичний огляд було включено 36 РКД, опублікованих у період з 1982 по 2016 роки за участю 4887 пацієнтів. Відзначено, що НСПЗП були еквівалентні опіоїдам або парацетамолу у полегшенні гострої ниркової кольки через 30 хв після введення. Рідше відзначалося блювання і менше була потреба в рятувальній аналгезії на тлі НСПЗП порівняно з опіоїдами. Відзначено також перевагу над парацетамолом.

На підставі меншої потреби в екстреній аналгезії і меншій кількості побічних ефектів у поєднанні з практичними перевагами простоти застосування припускають, що НСПЗП повинні бути кращим варіантом знеболювання для пацієнтів у відділенні невідкладної допомоги з нирковою кольку (H.A. García-Perdomo та співавт., 2017). Про переваги НСПЗП над опіоїдами як за ефективністю, так і за безпекою, йдеться і в статті S. Fu та співавт. (2019).

Hal D. Kominsky та співавт. (2020) в одній із останніх публікацій на цю тему зазначили, що опіоїди призначають як під час звернення за невідкладною допомогою, так і при виписці у пацієнтів з гострою нирковою колькою, тоді як призначення неопіоїдів збільшується. Ці тенденції можуть бути пов'язані з підвищенням обізнаності лікарів у питаннях опіоїдної залежності або як наслідок застосування більш жорсткого законодавства, що забороняє призначення опіоїдів.

Усунення болю при НК важливо з позицій відновлення функції нирки і профілактики патологічних змін у ній. Медикаментозна терапія НК переслідує дві основні мети – усунення болю та обструкції, причому знеболювання є пріоритетом. Зазвичай терапія НК включає якомога більш раннє застосування ненаркотичних анальгетиків, серед яких НСПЗП знайшли найбільш широке застосування в усьому світі як невід'ємна складова алгоритмів терапії больового синдрому різного ступеня вираженості. Ефективність препаратів цієї групи при НК зумовлена гальмуванням синтезу простагландину Е2, редукцією ниркового кровотоку і зменшенням утворення сечі, що сприяє зниженню тиску в нирковій системі і сечоводі, що забезпечує тривалий знеболювальний ефект. Отже, застосування НСПЗП є оптимальним рішенням при виборі знеболювальної терапії ПК.

Серед НСПЗП останнім часом повернулися до застосування кеторолаку трометаміну – класичного представника цієї групи похідних піразолону, що справляє потужний знеболювальний і жарознижуючий ефект у поєднанні з менш чіткою протизапальною та спазмолітичною активністю. Механізм дії кеторолаку трометаміну обумовлений селективною блокадою ЦОГ-1 і пригніченням синтезу простагландинів з арахідонової кислоти, а також порушенням проведення больових екстра- і пропріоцептивних імпульсів, підвищенням порогу збудливості таламічних центрів больової чутливості, збільшенням тепловіддачі.

Навіть у геріатричних пацієнтів відділень невідкладної допомоги кеторолак трометамін зарекомендував себе як ефективний і безпечний препарат. Це дослідження не виявило пов'язаного з його використанням збільшення захворюваності, а також кількості несприятливих серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових порушень після використання одноразових доз парентерального кеторолаку для усунення гострого болю у вибраних категорій геріатричних пацієнтів у відділеннях невідкладної допомоги. При наданні невідкладної медичної допомоги слід розглянути можливість парентерального введення кеторолаку у геріатричних пацієнтів з урахуванням їхнього низького ризику для обмеження вживання опіоїдів та попередження результатів, що пов'язані з неадекватним знеболенням субоптимальних (G.L. Anderson та співавт., 2019).

Сьогодні для усунення болю спастичного характеру все частіше застосовують комбіновані препарати, активні компоненти яких (НСПЗП + міотропний спазмолітик + М-холінолітик) мають взаємодоповнюючі механізми дії і сприяють швидкому та ефективному усуненню як болю, так і спазму.

Препарати, які послаблюють гладком'язовий спазм, давно використовуються при даних нозологіях і є патофізіологічно обґрунтованими. Спазмолітична терапія не супроводжується безпосереднім втручанням у механізми больової чутливості, не утруднює діагностику гострої хірургічної патології (В.Т. Ивашкин, 2003). Для досягнення релаксаційного ефекту на периферичному рівні, зниження скорочувальної активності гладких м'язів, усунення спазму і відновлення нормального транзиту їжі показано застосування релаксантів гладких м'язів травного тракту – холінолітиків і міотропних спазмолітиків, терапевтичний ефект яких заснований на втручанні в механізми скорочення гладком'язових клітин. Антихолінергічні засоби мають здатність блокувати мускаринові рецептори клітинної мембрани, внаслідок чого знижується внутрішньоклітинна концентрація іонів Ca^{2+}, що в кінцевому підсумку призводить до розслаблення м'язового волокна.

На сьогодні застосування антихолінергічних засобів для усунення спастичного болю вважається абсолютно обґрунтованим і достатньо ефективним. Зі свого боку міотропні спазмолітики є препаратами вибору для усунення спазму будь-якого генезу та купірування болю (особливо при функціональних розладах), сприяють розслабленню гладких м'язів, що супроводжується зниженням тонусу порожнистого органу і внутрішньопросвітного тиску, відновленням пасажу вмісту і поліпшенням кровопостачання стінки органу (Е.А. Белоусова, 2002).

Другий активний компонент препарату Неоспастил® – *пітофенону гідрохлорид* – має пряму міотропну (щодо гладких м'язів) спазмолітичну (папаверіноподібну) дію. За механізмом релаксуючої дії він є інгібітором фосфодіестерази (вона руйнує внутрішньоклітинний цАМФ і цГМФ, що беруть участь у механізмах регуляції гомеостазу Ca^{2+} в міоцитах). Це сприяє накопиченню в міоциті цАМФ і цГМФ, що знижує концентрацію Ca^{2+} і приводить до розслаблення гладких м'язів. Виражений і тривалий антиспастичний ефект пітофенону гідрохлориду підтверджений у дослідженнях in vitro та in vivo, проведених S. Bal-Tembe та співавт. (1997).

Фенпіверинію бромід через М-холіноблокуючу дію сприяє додатковому розслабленню гладких м'язів травного тракту. Фенпіверинію бромід має помірний гангліоблокуючий і холінолітичний ефекти, пригнічую тонус та моторику гладких м'язів сечовивідних шляхів та сприяє їх додатковому розслабленню.

Ефективність та безпека препарату Неоспастил® (кеторолак трометамін + пітофенон гідрохлорид + фенпіверінію

бромід) були встановлені в ході реалізації програми клінічних досліджень, що проводилась у відповідності до вимог чинного законодавства України та Європейського Союзу.

У новому препараті Неоспастил® уперше НСПЗП представлений похідним піразолону – кеторолаком трометаміном. Зокрема, в ході пілотного дослідження з вивчення безпеки та підбору дозування Неоспастілу (FFD_NEOPAST_DAR-1f-09.12, 2016) було продемонстровано, що цей препарат володіє адекватним знеболювальним ефектом, забезпечує швидкий (до 40 хв) початок аналгезії, а також збільшує тривалість безбольового періоду. Водночас зареєстровані в ході дослідження побічні реакції були несерйозними, передбачуваними, легкими або середнього ступеня тяжкості і не вимагали втручання або зміни дози досліджуваного лікарського засобу.

Зі свого боку в результаті багатоцентрового рандомізованого простого сліпого порівняльного дослідження з оцінювання ефективності, безпеки та переносимості Неоспастилу II–III фази (FFD_NEOPAST_DAR-2f-09.16, 2018) було встановлено:

- статистично значуще підвищення ефективності Неоспастилу порівняно з монотерапією кеторолаком: частота досягнення достатньої ефективності для Неоспастилу 2 мл і кеторолаку трометаміну 1 мл становила 87,7 і 72,3% відповідно. Достатньою ефективністю вважалося досягнення вираженості болю за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) рівня 0–3 балів протягом періоду курсового застосування препарату, дія якого розпочинається через 1 год ± 30 хв після його першого використання та закінчується через 8 год після останнього введення;
- перевищення частоти досягнення ефективності лікування Неоспастилом 1 мл порівняно з комбінацією метамізолу натрія моногідрату, пітофенону гідрохлориду та фенпівернію броміду 2 мл – 79,4% проти 42,49% відповідно;
- різке зменшення вираженості болю за ЦРШ одразу після першої ін'єкції Неоспастилу;
- зниження вираженості больового синдрому в обох разових дозах (1 мл і 2 мл), але з тенденцією до більш вираженої ефективності в дозі 2 мл;
- безпеку і добру переносимість Неоспастилу, оскільки препарат не викликав суттєвих і/або тяжких побічних реакцій і не призводив до клінічно значущих змін клініко-лабораторних показників.

Неоспастил® випускається у формі розчину для ін'єкцій, по 2 мл (30 мг кеторолаку трометаміну + 10 мг пітофенону гідрохлориду + 0,1 мг фенпіверинію броміду) в ампулі. Після введення аналгезуюча дія препарату проявляється через 30 хв, а максимальний знеболювальний ефект настає через 1–2 год. Тривалість аналгезії становить у середньому 8–12 год. Рекомендована доза лікарського засобу при станах, що супроводжуються спазмом гладкої мускулатури внутрішніх органів, зокрема і при нирковій кольці, становить 1–2 мл (15–30 мг у перерахунку на кеторолаку трометамін) кожні 8 год. Рекомендованим є призначення мінімальної ефективної дози. Максимальна тривалість лікування має становити 2 дні.

Отже, оптимальне поєднання трьох основних компонентів препарату Неоспастил® дозволяє досягти комплексної фармакодинамічної дії у вигляді усунення больового синдрому і спазму гладкої мускулатури сечовивідних шляхів і, відповідно, поліпшити загальний стан пацієнтів, які страждають від ниркової кольки. Не менш важливими факторами, які впливають на вибір саме препарату Неоспастил®, є його доступність та оптимальне співвідношення «ціна/якість».

З огляду на зазначені вище аргументи, Неоспастил® може посісти гідне місце в лікуванні больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів при нирковій і жовчній кольці та при інших станах, які супроводжуються спазмом гладких м'язів.

Отже, виражена спазмолітична та аналгетична активність препарату Неоспастил® дозволяє застосовувати його з метою симптоматичного лікування нападів жовчної і кишкової кольки, спастичної дискінезії жовчовивідних шляхів та іншої патології, що супроводжується абдомінальної болем спастичного характеру.

Відомості про автора

Кобеляцький Юрій Юрійович – Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, 49000, м. Дніпро, вул. Космічна, 13. *E-mail: kobeliatsky@ukr.net*

Information about the author

Kobeliatskyi Yurii Yu. – Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnipro State Medical University, 49000, Dnipro, 13 Kosmichna Str. *E-mail: kobeliatsky@ukr.net*

Сведения об авторе

Кобеляцкий Юрий Юрьевич – Кафедра анестезиологии и интенсивной терапии Днепровского государственного медицинского университета, 49000, г. Днепр, ул. Космическая, 13. *E-mail: kobeliatsky@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adbraham SY, Rivero HG, Erlich IV, Griffith LF, Konamudi VK. Surgical and Nonsurgical Management of Gallstones Am Fam Physician. 2014;89(10):795-802.
2. Afshar K, Jafari S, Marks AJ, Eftekhari A, MacNeily AE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jun 29;(6):CD006027.
3. Amat C.M, Romero P.P. (1994) Nephritic colic. Analysis of 140 cases. Actas. Urol. Esp., 18(9): 855–860.
4. Anderson G.L, Mattson A.E, Brown C.S., et al. Safety of parenteral ketorolac use for analgesia in geriatric emergency department patients, American Journal of Emergency Medicine, https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.06.009
5. Bal-Tembe S., Bhedi D.N., Mishra A.K. et al. (1997) HL 752: a potent and long-acting antispasmodic agent. Bioorg. Med. Chem., 5(7): 1381–1387.
6. Bhogal R., Jeganathan M., Pierdies M., Rennie C. (2006) The Emergency Management of Renal and Ureteric Colic. Int. J. Urol., 3(2) (www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath= journals/iju/vol3n2/colic.xml).
7. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet. 1999;353(9170):2145-8.
8. Ebell M.H. (2004) NSAIDs vs. opiates for pain in acute renal colic. Am. Fam. Physician., 70(9): 1682.
9. Engeler D.S., Schmid S., Schmid H.P. (2008) The ideal analgesic treatment for acute renal colic – theory and practice. Scand. J. Urol. Nephrol., 42(2): 137–142.
10. Fernando Cervero Pathophysiology of visceral pain Rev Dor. São Paulo, 2014 apr-jun;15(2):133-8
11. Fraquelli Mirella, Casazza Giovanni, Conte Dario, Colli Agostino. Cochrane Hepato-Biliary Group Non-teroid anti-inflammatory drugs for biliary colic Cochrane Database Syst Rev. 2016 Sep; 2016(9): CD006390.
12. Fu S, Zhang K, Gu M, Liu Z, Sun W, Xiao M. Comparative efficacy and safety of analgesics for acute renal colic: A network meta-analysis protocol.Medicine (Baltimore). 2019 Mar;98(10):e14709.
13. Gandhi A., Hashemzehi T., Batura D. The management of acute renal colic British Journal of Hospital Medicine, January 2019, Vol 80, No 1
14. García-Perdomo HA, Echeverría-García F, López H, Fernández N,

Manzano-Nunez R. Pharmacologic interventions to treat renal colic pain in acute stone episodes: Systematic review and meta-analysis. Prog Urol. 2017 Oct;27(12):654-665.
15. Haen E. (2007) Clinical pharmacology of analgesics. Orthopade, 36(1): 17–22.
16. Holdgate A., Pollock T. (2004) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) versus opioids for acute renal colic. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD004137 (onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/CD004137/frame.html).
17. https://health-ua.com/article/62401-bolovij-sindrom-pri-sechokamyanj-hvorob-perevagi-zastosuvannya-kombnovanih-
18. Johnston M.J., Fitzgerald J.E.F., Bhangu A., Greaves N.S., Prew C.L., Fraser I. Outpatient management of biliary colic: A prospective observational study of prescribing habits and analgesia effectiveness International Journal of Surgery 12 (2014) 169-176.
19. Kober A., Dobrovits M., Djavan B. et al. (2003) Local active warming: an effective treatment for pain, anxiety and nausea caused by renal colic. J. Urol., 170(3): 741–744.
20. Kominsky Hal D., Rose Justin, Lehman Amy, Palettas Marilly, T Posidasha, Caterino Jeffrey M., Knudsen Bodo E., Sourial Michael W. Trends in Acute Pain Management for Renal Colic in the Emergency Department at a Tertiary Care Academic Medical Center J Endourol. November 2020; 34(11): 1195–1202
21. Labrecque M., Dostaler L.P., Rousselle R. et al. (1994) Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute renal colic. A meta-analysis. Arch. Intern. Med., 154(12): 1381–1387.
22. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. Eur Urol. 2018 Apr;73(4):583-595.
23. Pedersen K.V., Drewes A.M., Osther P.J. (2011) Flank pain in renal and ureteral calculus. Ugeskr. Laeger., 173(7): 503–505.
24. Primus G., Pummer K., Vucsina F., Meindl N. (1989) Tramadol versus metimazole in alleviating pain in ureteral colic. Urologe A, 28(2): 103–105.
25. Rinnab L., Gottfried H.W., Hautmann R.E., Straub M. (2005) Rational diagnostic and therapy of renal colic in the year 2005 – what's new? Zentralbl. Chir., 130(6): 505–513.
26. Rinnab L., Gschwend J.E., Hautmann R.E., Straub M. (2004) Rational therapy of urolithiasis in every-day practice. Dtsch. Med. Wochenschr., 129(44): 2361–2365.
27. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic BMJ. 2004 Jun 12; 328(7453): 1401. doi: 10.1136/bmj.38119.581991.55
28. Trinchieri A., Cappoli S., Esposito N., Acquati P. (2008) Epidemiology of renal colic in a district general hospital. Arch. Ital. Urol. Androl., 80(1): 1–4.
29. Turk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Tepeler A, Tomas K. 2018. Urolithiasis. (accessed 22 October 2018) https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-onUrolithiasis_2017_10-05V2.pdf
30. Xavier A., Maxwell A.P. (2011) Which patients with renal colic should be referred? Practitioner, 255(1737): 15–17.
31. Баранская Е.К. (2009) Терапия абдоминальной боли. Справочник поликлинического врача, 1: 40–43.
32. Белоусова Е.А. (2002) Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению. Фарматека, 9: 40–46.
33. Белый Л.Е. (2009) Почечная колика. Руководство для врачей. Медицинское информационное агентство, Москва, 256 с.
34. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Ибарра-Пенья Н.А. (2009) Современные НПВП в практике врача анестезиолога-реаниматолога. РМЖ (Русский медицинский журнал), 17(25): 1631–1635.
35. Губергриц Н.Б. (2010) Желчнокаменная болезнь: от классики к современности. Гастроэнтерология, 1: 83–95.
36. Гузенко В.Н., Зуев А.А., Жук А.Е. (2004) Алгоритм диагностики и лечения почечной колики и мочекаменной болезни. Журн. практ. лікаря, 5–6: 53–55.
37. Зозуля И.С. (ред.) (2008) Медицина неотложных состояний: скорая и медицинская помощь. Медицина, Киев, 696 с.
38. Ивашкин В.Т. (ред.) (2003) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. Литтерра, Москва, 1046 с.
39. Ильченко А.А. (2004) Билиарная патология и абдоминальная боль. Врач, 2: 51–53.
40. Садовникова И.И. (2009) Абдоминальный болевой синдром: диагностика, лечение. РМЖ (Русский медицинский журнал), 2: 72–75.
41. Щербак И.Б. (2011) Спастическая абдоминальная боль в клинической практике. Укр. мед. часопис, 2(82): 61–65 (www.umj.com.ua/article/11235).
42. Щербак И. Б. (2011) Почечная колика в ургентной медицинской практике Укр. мед. часопис 3(83) :70-75
43. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. (2009) Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. РМЖ (Русский медицинский журнал), 11(2): 48–53.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2021