

Ю.Ю. Кобеляцкий, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Современные подходы к устранению висцеральной боли

В современной медицине одними из самых распространенных ситуаций, требующих неотложной помощи, являются билиарная или почечная колики как проявления абдоминального болевого синдрома. В обоих случаях в патогенезе висцерального болевого синдрома важная роль отводится гладкомышечному спазму. Учитывая тот факт, что, независимо от выбранной тактики лечения, на первом этапе необходимо купировать боль, возникает вопрос о выборе медикаментозной стратегии купирования этих состояний. Раньше считалось, что чем интенсивнее боль, тем больше показаний для назначения наркотических препаратов, которые рассматривались как эталонные анальгетики. В последние годы мир оказался вовлеченным в «опиоидный кризис». Это побудило клиницистов рассмотреть возможность использования препаратов других групп, а именно – нестероидных противовоспалительных препаратов и спазмолитиков изолированно или в сочетании, которые оказались не менее эффективными и зачастую более безопасными в сравнении с наркотическими анальгетиками.

Ключевые слова: висцеральная боль, почечная колика, печеночная колика, НПВП, спазмолитики, Неопастил.



Ю.Ю. Кобеляцкий

Висцеральная боль является характерным симптомом во многих клинических ситуациях и одной из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Традиционно висцеральная боль рассматривалась просто как вариант соматической боли, что не соответствует современному уровню знаний о ее нейрофизиологических механизмах. Чем больше мы знаем о механизмах соматической и висцеральной боли, тем яснее понимаем, что эти два процесса имеют важные различия. Механизмы висцеральной боли могут различаться в тех или иных органах систем, но помимо специфических особенностей, связанных с отдельными внутренними органами, ко всем формам висцеральной боли применяются два общих принципа. Во-первых, нейрофизиология висцеральной боли отличается от соматической и требует детального изучения, поскольку характеристика боли внутреннего происхождения многое говорит нам о первопричине заболевания. Во-вторых, неврологические механизмы соматической боли нельзя экстраполировать на висцеральную без учета этих особенностей (Cervero F., 2014).

Висцеральная боль имеет клинические особенности, которые делают ее уникальной и отличной от соматической (Cervero F., Laird J.M., 1999), а именно:

- не вызывается со всех внутренних органов;
- не связана с прямым висцеральным повреждением;
- отражается в другие, часто удаленные, области (имеет зоны отраженной гипералгезии);
- она распространенная и плохо локализуемая;
- сопровождается выраженными моторными и вегетативными реакциями.

Механизмы, ответственные за эти клинические особенности висцеральной боли, также уникальны. Первые два пункта обусловлены функциональными свойствами периферических рецепторов внутренних органов, ведь активация многих из них не вызывает осознанного восприятия, и, следовательно, они не являются сенсорными рецепторами в строгом смысле. Последние три свойства объясняются центральной организацией висцеральных ноцицептивных механизмов, в частности за счет отсутствия отдельных висцеральных сенсорных путей в спинном и головном мозге, а также очень низкой долей висцеральных волокон в сравнении с тканями соматического происхождения.

В формировании абдоминальной боли участвуют висцеральные афферентные волокна (ноцицепторы). Именно разнообразие висцеральных ноцицепторов и особенности стимулов, вызывающих их активацию, и определяют разнообразие проявлений висцеральной боли.

Основными разновидностями висцеральных ноцицепторов являются:

- высокочувствительные механорецепторы (локализованы в сердце, пищевод, бронхах, желчевыводящих путях, тонкой и толстой кишке, мочеточниках, мочевом пузыре, матке) формируют острую боль, реагируя только на выраженные стимулы (избыточное сокращение и спазм полых органов);
- ноцицепторы с кодированной интенсивностью (сердце, пищевод, толстая кишка, мочевой пузырь) отвечают на слабые механические стимулы;
- «немые», или «молчаливые», ноцицепторы активизируются только при воспалении, ишемии, некрозе и вызывают длительную диффузную боль (Баранская Е.К., 2009).

Болевые рецепторы локализируются в мышечной и серозной оболочках стенок полых органов и в капсуле паренхиматозных органов брюшной полости. Брыжейка и париетальная брюшина также обладают выраженной чувствительностью к болевым стимулам, тогда как висцеральная брюшина и большой сальник ее лишены (Яковенко Э.П. и соавт., 2009). При растяжении стенки полого органа (в комбинации с сокращением его гладких мышц) или капсулы паренхиматозного органа, натяжении брыжейки, сосудистых нарушениях происходит возбуждение ноцицепторов и возникает истинная висцеральная боль. По механизму развития выделяют: спастическую (обусловленную спазмом гладких мышц желудочно-кишечного тракта [ЖКТ]), дистензионную (связанную с гипомоторной дискинезией гладких мышц и растяжением полого органа), перитонеальную (в основе которой лежит натяжение капсулы или висцерального листка брыжины) и сосудистую висцеральную боль (Садовникова И.И., 2009).

Состояние сократительного аппарата гладкомышечных клеток зависит от концентрации ионов кальция (Ca^{2+}): при ее повышении в цитоплазме происходит сокращение, а при снижении – расслабление мышечного волокна. Ионы Ca^{2+} проникают в клетку через клеточные мембраны посредством специальных кальциевых, или медленных, каналов. На транспортировку ионов Ca^{2+} влияют ацетилхолин, норадреналин, серотонин, холинэргические и другие субстанции. После связывания ацетилхолина с М-холинорецепторами открываются натриевые каналы для входа ионов натрия в клетку, наступает деполяризация мембраны с открытием потенциалзависимых кальциевых каналов для входа ионов Ca^{2+} . После взаимодействия с цитоплазматическим кальцийсвязывающим белком кальмодулином активируется киназа легких цепей двигательного белка миозина с отщеплением фосфорного остатка от молекулы АТФ, связанной с волокнами миозина. Таким образом, создаются условия для взаимодействия миозина с актином с образованием их связей, что ведет к сокращению клетки (Шербак И.Б., 2011). Важным условием для сокращения мышечного волокна является высокая активность фермента фосфодиэстеразы, участвующего в расщеплении циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), молекулы которых снижают содержание ионов Ca^{2+} (Ивашкин В.Т., 2003).

Импульсы со стороны симпатической нервной системы и стимуляция норадреналином α_1 -адренорецепторов наружной мембраны миоцитов вызывают открытие быстрых ионных каналов с четкой положительной ионной силой и ее гиперполяризацию, что является основным механизмом снижения тонуса и сократительной активности гладких мышц. При повышении мембранного потенциала медленные кальциевые каналы прекращают функционировать, концентрация Ca^{2+} резко снижается и наступает мышечная релаксация.

Клинические проявления висцеральной боли

Висцеральная абдоминальная боль проявляется так называемой коликой, которая характеризуется схваткообразной болью в животе высокой интенсивности, чередующейся со «светлыми промежутками» и, как правило, сопровождающейся тошнотой и рвотой, а также

вегетативными реакциями (слабость, бледность, потливость, одышка и др.), лихорадкой и локальным напряжением мышц передней брюшной стенки. При этом больные мечутся, не могут найти оптимальную позу.

В Кокрановском обзоре M. Fraquelli et al. (2016) говорится, что под желчнокаменной болезнью (ЖКБ) понимают наличие камней в желчном пузыре, которые представляют собой конкременты, образующиеся в желчных путях, обычно в желчном пузыре. Холелитиаз – одна из самых распространенных хирургических проблем во всем мире и особенно распространена в большинстве западных стран. По данным N.Y. Abraham et al. (2014), ЖКБ является одним из наиболее распространенных и дорогостоящих из всех желудочно-кишечных заболеваний. Заболеваемость ЖКБ повышается с возрастом. В группу риска входят лица с сахарным диабетом, ожирением, женщины, получающие гормональную терапию или принимающие оральные контрацептивы. У большинства пациентов камни в желчном пузыре обнаруживаются случайно во время УЗИ.

Желчная колика – термин, используемый для обозначения боли в желчном пузыре, которую испытывает человек с желчными камнями и без явной инфекции вокруг желчного пузыря (ЖП). Это наиболее частое проявление ЖКБ, которое наблюдается у более чем трети людей с камнями в желчном пузыре в течение 10 и более лет. Для желчной колики характерна постоянная боль, обычно от умеренной до сильной, локализуемая в эпигастрии или правом верхнем квадранте живота, которая длится от одного до пяти часов и постепенно спадает. Если боль не проходит, начало лихорадки или лейкоцитоз являются подозрением на наличие осложнений (острый холецистит, желчнокаменный панкреатит и восходящий холангит). Лучшим начальным исследованием является ультразвуковое исследование.

Спастическая абдоминальная боль при органической патологии ЖКТ (пилороспазм при язвенной болезни, спазм шейки ЖП при ЖКБ и др.) имеет вторичный характер и усугубляет болевой синдром, вызванный основным деструктивным, воспалительным или неопластическим процессом. С учетом всего вышеизложенного, в симптомокомплексе различных заболеваний ЖКТ спастическая висцеральная боль является ведущим клиническим проявлением органической и/или функциональной патологии. Нарушение пассажа желчи и растяжение ЖП при функциональных расстройствах его работы также сопровождается абдоминальной болью спастического характера, чему способствуют генетически обусловленная патология гладких мышц ЖП, дискоординация работы ЖП и пузырярного или общего желчного протока, воспалительные изменения стенки пузыря и др. При этом основными причинами боли являются спазм гладких мышц, перерастяжение стенки ЖП и желчных протоков в результате развития билиарной гипертензии, механическое раздражение стенки пузыря и протоковой системы билиарным сладжем или конкрементом (Белоусова Е.А., 2002).

Другим примером висцеральной спастической боли является почечная колика (ПК). ПК представляет собой симптомокомплекс, возникающий вследствие острого (внезапного) нарушения оттока мочи из почки, что приводит к частично-лоханочной гипертензии, рефлекторному спазму артериальных почечных сосудов, венозному стазу и отеку паренхимы почки, ее

гипоксии и перерастяжению фиброзной капсулы (Гузенок В.Н. и соавт., 2004; Зозуля И.С. [ред.], 2008). ПК возникает вследствие гиперактивации барорецепторов шашечно-лоханочной системы (ЧЛС), рецепторов фиброзной капсулы почки и мочеточника. Повышение давления в просвете верхних мочевых путей (ВМП) является основным фактором, определяющим развитие патологического процесса, который приводит к обструкции ВМП, изменению уродинамики с развитием стаза мочи в ВМП и канальцевой системе нефронов и к внутрилоханочной гипертензии. Все это способствует нарушению микроциркуляции с развитием гипоксии, ишемии почечной ткани, а также ухудшению лимфообращения и метаболизма клеточных структур. С учетом патофизиологических механизмов изменений в почке при ПК восстановление уродинамики (устранение обструкции ВМП) необходимо осуществлять как можно раньше, поскольку на фоне значительного затруднения оттока венозной крови из почки наступает отек паренхимы с возможным развитием острого гнойного пиелонефрита (Бойко А.А., 2003).

ПК может быть обусловлена различными причинами (Зозуля И.С. [ред.], 2008):

- остро возникающим механическим препятствием, нарушающим пассаж мочи;
- воспалительным процессом в ЧЛС;
- гемодинамическими нарушениями в почке, вызывающими ишемию, артериальную и венозную гипертензию, тромбэмболические процессы в почечных сосудах;
- аллергическими реактивными явлениями в слизистой оболочке ВМП (ЧЛС и мочеточнике);
- спастическими явлениями в ВМП, возникающими рефлекторно при холецистите, аппендиците, инфаркте миокарда, во время менструального цикла и др.

Боль при ПК характеризуется острым началом и быстрым нарастанием, провоцируется физической нагрузкой, стрессом и другими причинами. Типична иррадиация боли вниз вдоль мочеточника, в подвздошную, паховую области, половые органы, бедро. Это состояние сопровождается тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения, вздутием живота, парезом кишечника, разлитой болью в животе. Длительность приступа разнообразна и обычно составляет 2–5 ч. При этом боль может затихать полностью и возобновляться с меньшей силой через несколько часов (чаще при подвижных камнях почки).

Если нарушение пассажа мочи носит кратковременный характер, то вскоре функциональное состояние мочеточника нормализуется. При обструкции в течение 12–24 ч интрапузырное давление снижается до нормы. Если обструкция не устранена, то гломерулярная фильтрация поддерживается за счет тромбосана А₂ и ангиотензина II, что способствует нарастанию внутрилоханочного давления. При сохранении обструкции почечный кровоток прогрессивно ухудшается, результатом чего является ишемия и гибель нефронов. Таким образом, значительные нарушения уродинамики при острой обструкции ВМП с развитием мочевых стаза и внутрилоханочной гипертензии способствуют возникновению весьма выраженных гемодинамических расстройств почки. Нарушение внутрипочечного кровотока ведет к повреждению почечной паренхимы, системным метаболическим нарушениям,

Продолжение на стр. 15.

НЕОСПАСТИЛ®

НЕОСПАСІННЯ

від сильного спазму та болю*

ЄДИНА ТА УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

кеторолаку та 2-х засобів із спазмолітичним ефектом на фармацевтичному ринку України¹



- Вплив на біль та спазм **в одній ампулі**⁴
- Тривалість аналгетичної дії **до 12 годин**³
- Доведена **висока ефективність** в лікуванні ниркової кольки²

Склад діючих речовин: в 1 ампулі міститься кеторолаку трометаміну 30 мг, пітофенону гідрохлориду 10 мг, фенпіверинію броміду 0,1 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій; **Фармакотерапевтична група.** Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками. Код АТХ А03D А02. **Показання.** Для короткочасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому: при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів (ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів); як допоміжний засіб для послаблення вісцерального болю після діагностичних процедур. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кеторолаку, фенпіверинію, пітофенону або до будь-якого компонента лікарського засобу; активна печинна виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі; бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій); бронхіальна астма в анамнезі; повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм; не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання, маніпуляцій на коронарних судинах; не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі, та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи варфарин або гепарин в низьких дозах (2500-5000 одиниць кожні 12 годин); тяжка серцева недостатність; тяжка печінкова недостатність; помірна/тяжка ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л); підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові, високий ризик кровотечі; одночасне лікування ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію; гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини, перейми та пологи; аденома передміхурової залози II-III ступеня; атонія жовчного і сечового міхура; тахіаритмія; колаптоїдний стан; закритокутова глаукома; непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон; протипоказане епідуральне або інтратекральне введення лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1 мл – 2 мл (15-30 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін) кожні 8 годин. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, відчуття дискомфорту в животі, відчуття переповнення шлунка, нудота, диспепсія, зміна відчуття смаку, анорексія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, діарея, рідше – метеоризм, відрижка, блювання, запор, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у пацієнтів похилого віку), блювання кров'ю, гастрит, печинна виразка, панкреатит, мелена, кровотеча з прямої кишки, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту. З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко порушення функції печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаміназ. З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, дратівливість, відчуття сухості в роті, підвищене відчуття спраги, нервозність, неспокій, сплутаність свідомості, парестезії, функціональні порушення, незвичайні сновидіння, депресія, сонливість, порушення сну, безсоння, порушення концентрації уваги, ейфорія, гіперактивність, галюцинації, марення, гіперкінезія, збудливість, судоми, психотичні реакції, патологічні думки, асептичний менингіт (з відповідною симптоматикою), ригідність м'язів потилиці, відчуття тривоги, вертиго, дезорієнтація, розлади мислення. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2°C до 8°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18292/01/01

1. За даними державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 р. 2. За результатами клінічного дослідження Неоспастил® data on file. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил. 4. Мається на увазі анальгезуєча дія кеторолаку трометаміну та спазмолітична дія пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду. Мається на увазі лікування короткочасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів: ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил®

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

 ДАРНИЦЯ

Ю.Ю. Кобелякий, д. мед. н., профессор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ГУ «Дніпропетровська медична академія ІМЗ України»

Современные подходы к устранению висцеральной боли

Продолжение. Начало на стр. 13.

вторичному воспалительному процессу в почечной ткани и стойкой потере функции почки (Белый Л.Е., 2009).

Роль комбинированных препаратов в устранении висцеральной спастической боли

Устарели представления о том, что обезбоживание на догоспитальном этапе может смазать клиническую картину болезни при абдоминальной спастической боли. Интенсивность боли настолько выраженная, что необходимо немедленно облегчить страдания больного. Кроме того, негативные физиологические эффекты выраженной висцеральной боли способны в значительной степени ухудшить состояние вплоть до критического, что потребует проведения интенсивной терапии для его стабилизации. Таким образом, при отсутствии необходимости экстренного оперативного вмешательства применение анальгетиков является необходимым компонентом лечения.

Лечение острой желчной колики в первую очередь связано с контролем боли с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или наркотических средств. НПВП предпочтительны у большинства пациентов, поскольку они при равной эффективности сопровождаются меньшим количеством побочных эффектов. Результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) 324 пациентов, которые получали кеторолак или меперидин (демерол) внутривенно, показали, что оба препарата были одинаково эффективны при облегчении боли, но при использовании кеторолака было отмечено меньше побочных эффектов. Другой вариант обезбоживания – применение спазмолитиков (например, скополамина), которые, как считается, расслабляют и снимают спазмы желчного пузыря. Однако сравнительные исследования показали, что НПВП обеспечивают более быстрое и эффективное обезбоживание. Кроме того, пациенту следует голодать в рамках консервативного лечения желчной колики для предотвращения выброса эндогенного холецистокинина (Abraham N.Y. et al., 2014).

M.J. Johnston et al. (2014) отметили, что спектр лекарств, назначаемых при желчных коликах, обширен и имеет небольшую доказательную базу. В этом исследовании, которое проводилось среди амбулаторных больных с желчной коликой, НПВП оказались наиболее эффективными обезбоживающими у пациентов с сильной болью. При отсутствии противопоказаний к их применению обучение врача или рекомендации, подтверждающие преимущества НПВП, могут потенциально уменьшить выраженность клинических проявлений при желчной колике в стационаре и снизить количество госпитализаций по поводу данной патологии.

M. Fgaquelli et al. (2016) в обзоре, посвященном использованию НПВП при билиарной колике, отмечают, что эта группа препаратов широко используется для облегчения боли при желчных коликах, но их роль требует дальнейшего выяснения. Они могут снизить частоту краткосрочных осложнений, таких как легкая форма острого холецистита, желтуха, холангит и острый панкреатит, но они также могут увеличить возникновение более тяжелых и, возможно, опасных для жизни побочных эффектов, таких как желудочно-кишечное и почечное кровотечение, нарушение функции почек, сердечно-сосудистые события, или вызвать более легкие явления, такие как боль в животе, сонливость, головная боль, головокружение или кожные проявления.

Авторы руководства по лечению острой боли Института усовершенствования клинических систем США (Institute for Clinical Systems Improvement, ICSI) утверждают, что наркотические анальгетики рекомендуются лишь в случаях неэффективности НПВП (Ebell M.H., 2004).

Медикаментозная терапия ПК преследует две основных цели – устранение боли и обструкцию, причем обезбоживание является приоритетом. Обычно терапия ПК включает как можно более раннее применение ненаркотических анальгетиков, среди которых НПВП нашли наиболее

широкое применение во всем мире. Эффективность препаратов данной группы при ПК обусловлена торможением синтеза простагландина E2, редукцией почечного кровотока и уменьшением образования мочи, что способствует снижению давления в почечной лоханке и мочеточнике, обеспечивая длительный анальгезирующий эффект. Таким образом, применение НПВП является оптимальным решением при выборе обезбоживающей терапии ПК.

Кокрановский обзор 20 рандомизированных контролируемых исследований (1613 пациентов) свидетельствует, что применение как наркотических анальгетиков, так и НПВП способствует клинически значимому снижению выраженности боли у пациентов с ПК. Они работают на уровне ингибирования простагландин-опосредованных болевых путей и снижения сократимости мочеточника или перистальтики. На фоне НПВП достигается большее снижение показателей интенсивности боли и реже появляется необходимость в дополнительной анальгезии в краткосрочной перспективе у пациентов, принимающих опиоиды. Последние, особенно петидин, вызывают более частую рвоту (Holdgate A., Pollock T., 2004).

Европейская ассоциация урологов (EAU) рекомендует НПВП как предпочтительные препараты для обезбоживания при острой ПК (Turk et al., 2018). Несколько крупных систематических обзоров и метаанализы показали, что НПВП имеют более длительный срок действия, снижают потребность в дальнейшем обезбоживании и вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с опиоидами и парацетамолом (Afshar K. et al., 2015; Pathan S.A. et al., 2018). НПВП следует использовать как первый выбор у всех пациентов при отсутствии противопоказаний (известная или подозреваемая почечная недостаточность, язвенная болезнь или астма в анамнезе) (Afshar K. et al., 2015).

Данные еще одного систематического обзора, в который были включены 36 РКИ с участием 4887 пациентов, опубликованные в период с 1982 по 2016 год, показали, что НПВП были эквивалентны опиоидам или парацетамолу в облегчении острой ПК через 30 мин после введения. У пациентов реже отмечалась рвота и меньшая потребность в спасательной анальгезии на фоне НПВП в сравнении с опиоидами. Имелось также преимущество перед парацетамолом. На основании более низкой потребности в экстренной анальгезии и меньшего количества побочных эффектов в сочетании с практическими преимуществами простоты применения предполагается, что НПВП должны быть предпочтительным вариантом обезбоживания у пациентов в отделении неотложной помощи с ПК (García-Perdomo H.A. et al., 2017). О преимуществах НПВП в сравнении с опиоидами, как по эффективности, так и по безопасности, говорится и в статье S. Fu et al. (2019).

Nal D. Kominsky et al. (2020) в одной из последних публикаций на эту тему показали, что наблюдается снижение частоты назначения опиоидов как во время обращения за неотложной помощью, так и при выписке пациентов на амбулаторное лечение при острой ПК, в то время как частота назначения ненаркотических анальгетиков увеличивается. Эти тенденции могут быть связаны с повышением осведомленности врачей об опиоидной зависимости или в результате ужесточения законодательства, запрещающего назначение опиоидов.

Среди НПВП в последнее время все больше внимания уделяется кеторолаку трометамину – классическому представителю этой группы производных пиразолона, обладающему мощным анальгезирующим и жаропонижающим эффектом в сочетании с менее выраженной противовоспалительной и спазмолитической активностью. Механизм действия кеторолака трометамин обусловлен селективной блокадой циклооксигеназы-1 и угнетением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты, а также нарушением проведения болевых экстрасина и проприоцептивных импульсов, повышением порога возбудимости таламических центров болевой чувствительности, увеличением теплоотдачи.

Даже у герiatricких пациентов отделений неотложной помощи кеторолака трометамин

зарекондовал себя как эффективный препарат с удовлетворительным профилем переносимости. Так, по данным исследования G.L. Anderson et al. (2019), не было обнаружено связанного с использованием однократных доз кеторолака трометамин увеличения заболеваемости, а также количества неблагоприятных сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и почечных нарушений у герiatricких пациентов. Авторы пришли к выводу, что при оказании неотложной медицинской помощи этой категории пациентов следует рассмотреть возможность парентерального введения кеторолака с учетом повышенного риска побочных явлений, связанных с употреблением опиоидов, и предупреждения связанных с неадекватным обезбоживанием субоптимальных исходов.

В настоящее время время для купирования боли спастического характера все чаще применяют комбинированные препараты, активные компоненты которых (НПВП + миотропный спазмолитик + М-холинолитик) обладают взаимодополняющими механизмами действия и способствуют быстрому и эффективному устранению как боли, так и спазма. Препараты, ослабляющие гладкомышечный спазм, давно используются в лечении висцеральной боли и являются патофизиологически обоснованными. Спазмолитическая терапия не сопровождается непосредственным вмешательством в механизмы болевой чувствительности, не затрудняет диагностику острой хирургической патологии (Ивашкин В.Т., 2003). Для достижения релаксационного эффекта на периферическом уровне, снижения сократительной активности гладких мышц, устранения спазма и восстановления нормального транзита показано применение релаксантов гладких мышц ЖКТ – холинолитиков и миотропных спазмолитиков, терапевтический эффект которых основан на вмешательстве в механизмы сокращения гладкомышечных клеток. Антихолинергические средства обладают способностью блокировать мускариновые рецепторы клеточной мембраны, в результате чего снижается внутриклеточная концентрация ионов Ca²⁺, что в конечном итоге приводит к расслаблению моточного волокна.

В настоящее время применение антихолинергических средств в купировании спастической боли считается абсолютно обоснованным и достаточно эффективным. В свою очередь, миотропные спазмолитики, являющиеся препаратами выбора для устранения спазма любого генеза и купирования боли (особенно при функциональных расстройствах), способствуют расслаблению гладких мышц, что сопровождается снижением тонуса полого органа и внутрипросветного давления, восстановлением пассажа содержимого и улучшением кровоснабжения стенки органа (Белоусова Е.А., 2002).

Питофенона гидрохлорид обладает прямым миотропным (по отношению к гладким мышцам) спазмолитическим (папавериноподобным) действием. Являясь по механизму релаксирующего действия ингибитором фосфолипазы, которая разрушает внутриклеточные цАМФ и цГМФ, участвующие в механизмах регуляции гомеостаза Ca²⁺ в миоцитах. Это способствует накоплению в миоците цАМФ и цГМФ, что снижает концентрацию Ca²⁺ и приводит к расслаблению гладких мышц. Выраженный и продолжительный антиспастический эффект питофенона гидрохлорида подтвержден в исследованиях in vitro и in vivo, проведенных Bal-Tembe S. et al. (1997).

Фенипверин бромид, оказывая М-холиноблокирующее действие, способствует дополнительному расслаблению гладких мышц ЖКТ. Благодаря умеренно выраженному ганглиоблокирующему и холинолитическому эффектам фенипверин бромид подавляет тонус и моторику гладких мышц мочевыводящих путей и способствует их дополнительному расслаблению.

Препарат Неоспастил®, в состав которого входят кеторолака трометамин, питофенона гидрохлорид и фенипверин бромид, показал свою эффективность и безопасность в ходе реализации программы клинических исследований, проведенной в соответствии

с требованиями действующего законодательства Украины и Европейского Союза. В этом новом препарате впервые НПВП представлены производным пиразолона – кеторолака трометамин. В частности, в ходе пилотного исследования по изучению безопасности препарата Неоспастил® и подбору его дозировки (FFD_NEOPAST_DAR-1f-09.12, 2016) было показано, что он обладает адекватным обезбоживающим эффектом, обеспечивает быстрое (до 40 мин) наступление анальгезии, а также увеличивает продолжительность безболевого периода. При этом зарегистрированные в ходе исследования побочные реакции были предсказуемыми, легкой или средней степени тяжести и не требовали вмешательства для их устранения или изменения дозы исследуемого лекарственного средства.

В свою очередь, в результате многоцентрового рандомизированного простого слепого сравнительного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Неоспастил® II-III фазы (FFD_NEOPAST_DAR-2f-09.16, 2018) было установлено:

- статистически значимое повышение эффективности Неоспастила в сравнении с монотерапией кеторолаком: частота достижения достаточной эффективности для Неоспастила 2 мл и кеторолака трометамин 1 мл составила 87,7 и 72,3% соответственно. Достаточной эффективностью считалось снижение уровня выраженности боли по цифровой рейтинговой шкале до 0-3 балла в течение периода курсового применения препарата, который начинался через 1 ч ± 30 мин после его первого использования и заканчивался через 8 ч после последнего;
- превышение частоты достижения достаточной эффективности лечения препаратом Неоспастил® 1 мл по сравнению с комбинацией метамизола натрия моногидрата, питофенона гидрохлорида и фенипверина бромид 2 мл – 79,4% против 42,49% соответственно;
- резкое снижение выраженности боли по цифровой рейтинговой шкале сразу после первой инъекции Неоспастила;
- снижение выраженности болевого синдрома в обеих разовых дозах (1 мл и 2 мл), но с тенденцией к более выраженной эффективности в дозе 2 мл, безопасностью и хорошей переносимостью Неоспастила, поскольку препарат не вызывал серьезных и/или тяжелых побочных реакций и не приводил к клинически значимым изменениям клинико-лабораторных показателей.

Неоспастил® выпускается в форме раствора для инъекций (30 мг кеторолака трометамин + 10 мг питофенона гидрохлорида + 0,1 мг фенипверина бромид), по 2 мл в ампуле. Анальгезирующее действие препарата проявляется через 30 мин после введения, а максимальный обезбоживающий эффект наступает через 1-2 ч. Продолжительность анальгезии составляет в среднем 8-12 ч. Рекомендуемая доза лекарственного средства при состояниях, сопровождающихся спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов, в т.ч. и при почечной колике, составляет 1-2 мл (15-30 мг в пересчете на кеторолака трометамин) каждые 8 ч. Важным является назначение минимальной эффективной дозы. Максимальная продолжительность лечения должна составлять 2 дня.

Итак, оптимальное сочетание трех основных компонентов препарата Неоспастил® позволяет достичь комплексного фармакодинамического действия в виде устранения болевого синдрома и спазма гладкой мускулатуры мочевыводящих путей и, соответственно, улучшить общее состояние пациентов, страдающих от почечной колики. Не менее важными факторами, оказывающими определяющее влияние на выбор именно препарата Неоспастил®, являются его доступность и оптимальное соотношение «цена/качество».

Учитывая вышеприведенные аргументы, Неоспастил® может занять достойное место в лечении болевого синдрома при спазмах гладкой мускулатуры внутренних органов в урологической практике. Кроме того, выраженная спазмолитическая и анальгезирующая активность препарата Неоспастил® делают его предпочтительным средством для симптоматического лечения приступов желчной и кишечной колики, спастической дискинезии желчевыводящих путей и другой патологии, сопровождающейся абдоминальной болью спастического характера.

Список литературы находится в редакции.