

ХРОНОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ НИРКОВОЇ КОЛІКИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

УДК 616.62-003.7:616.613-003.7-039.31]-08

*В.І. Зайцев, А.І. Левицький, Л.В. Святська, М.А. Ежнед
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

Резюме. На підставі вивчення хроноритмологічних особливостей перебігу ниркової коліки в 40 пацієнтів із сечокам'яною хворобою, запропоновано хроноритмологічно обгрунтовану схему застосування знеболюючих та спазмолітичних препаратів для її купірування. Показано, що кількість ускладнень зменшується на 100 %, тривалість знаходження хворого в стаціонарі – на 37 %. Запропонована схема рекомендується для практичного використання.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, ниркова коліка, хроноритми, хронотерапія.

Вступ. Останніми роками в Україні реєструється підвищення захворюваності на сечокам'яну хворобу (СКХ) як у дорослих, так і в дітей [Пепенін В.Р., Спиридоненко В.В., 2005].

Гострий больовий синдром або посилення хронічного болю в пацієнтів із сечокам'яною хворобою – одна з найчастіших причин звернення хворих за медичною допомогою в усьому світі. Окрім безпосередньої клінічної маніфестації (біль, порушення працездатності), морфологічний субстрат коліки – конкременти сечовидільних шляхів, утруднюючи сечовідтік, здатні спричинити глибокі та незворотні зміни в нирці, гідронефротичну трансформацію й хронічну ниркову недостатність з інвалідизацією та скороченням тривалості життя людини. Для купірування ниркової коліки та фармакологічної підтримки самостійного відходження конкрементів використовують анальгетики, спазмолітики, фізіотерапевтичні методи [Н.А. Лопаткін, 1998; О.Ф. Возіанов та ін., 2001]. Важливими є соціально-економічні наслідки СКХ. Прямі витрати включають оплату діагностичних заходів, амбулаторного, медикаментозного та немедикаментозного лікування, у тому числі – затрати на усунення небажаних (побічних) ефектів лікарських засобів, зарплату медперсоналу, виплати хворим у зв'язку з непрацездатністю, а також оплату немедичних послуг пільговим категоріям населення. Непрямі витрати – економічні збитки від зниження зайнятості хворого, передчасної смерті з приводу СКХ та НК (ниркової коліки) в 3-4 рази перевищують прямі.

Зазначене визначає актуальність пошуку нових терапевтичних середників або ж оптимізації схем застосування стандартних медикаментозних агентів, що допомогло б сягнути максимального ефекту за мінімального ризику для хворого.

Досягнення в області хронофармакотерапії в силу ряду об'єктивних і суб'єктивних причин повіль-

но впроваджуються в лікувальну практику. Як правило, у медичних закладах ліки застосовуються без врахування добового ритму. В основному використовуються традиційна схема введення препаратів "по одній таблетці 3 рази на день". Хронофармакологія, що вивчає вплив лікарських засобів на біоритми організму та їх ефективність залежно від часу введення, є основою для хронотерапії – напрямку медицини, що займається лікуванням пацієнтів з урахуванням хронобіологічних закономірностей.

Більшість функцій організму характеризується циклічністю впродовж певних часових проміжків, зокрема, доби, та узгодженістю цих ритмічних коливань. Внутрішній часовий порядок організму репрезентується біоритмами різних функцій, що перебувають між собою в певних фазових взаємодіях. Вони основані на фазових взаємодіях між біоритмами синтезу та продукції регуляторних факторів, з одного боку, і рецепторного апарату, метаболічного потенціалу, з іншого. Так, за даними авторів, клінічні прояви ряду захворювань, включаючи СКХ, асоційовані з певними часовими інтервалами впродовж доби [Юрочко Ф., 2003; Dunlap P., 2004].

В Україні (та й за кордоном) є поодинокі публікації про вплив циркадних ритмів на виникнення ниркової коліки [В.В. Россіхін, О.Г. Базарінський, А.В. Бухмін, 2003; Боарі В., Манфредіні Р., 2002, 2003; Таверна Д. та ін., 1997; Роберт М., Рукс Д., та ін., 1994; Сінгх Р. та ін., 1993; Сідху Х. та ін., 1989]. Досліджено збіг дня виникнення ниркової коліки з розрахунком біоритмів по концепції Н.А. Агаджаняна - Л.А. Котельника (1981) та прийом препарату "Блемарен" із врахуванням індивідуальних біоритмів [В.В. Россіхін, О.Г. Базарінський, А.В. Бухмін, 2003].

Мета роботи – дослідити хроноритмологічні особливості перебігу ниркової коліки в пацієнтів із СКХ та порівняти ефективність хроноритмологічної схеми

застосування препаратів для купірування ниркової коліки та загальноприйнятих схем лікування.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 40 пацієнтів, що поступили в урологічне відділення обласної клінічної лікарні м. Чернівці за період з 01.12.2005 р. по 01.09.2006 р. в екстремому порядку із СКХ, ускладненою нирковою колікою. Для обстеження використовувались загальноклінічні, біохімічні, бактеріологічні методи дослідження крові та сечі, ультразвукове та рентгенологічне дослідження. Залежно від режиму введення препаратів пацієнти були розподілені на дві групи. У контрольну групу ввійшли 30 хворих, яким проводилась стандартна терапія, в основну – 10 хворих, в яких для купірування больового синдрому застосовували хроноритмологічну схему введення препаратів. Оцінка больового синдрому проводилась за допомогою адаптованої нами до хроноритмологічних досліджень візуально-аналогової шкали болю. Візуально-аналогова шкала є прямою лінією довжиною 10 см із нанесеними на неї міліметровими позначками або без них. Початкова точка лінії означає відсутність болю, кінцева – нестерпний біль. У даному дослідженні використовувалася шкала 10-ти сантиметрової довжини з міліметровими й сантиметровими позначками, яка через кожні 2 см має опорні слова: 2 см відповідає дескриптору слабкий біль, 4 – помірний, 6 – сильний, 8 – найсильніший, 10 – нестерпний. Необхідно визнати, що метод рангової оцінки дає можливість оцінювати біль однозначно – за інтенсивністю, як просте відчуття.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед обстежених хворих було 28 жінок, що становить 70 % від загальної кількості обстежених хворих та 12 (30 %) чоловіків. Середній вік становив 48,68 років (для представників обох статей). При цьому середній вік чоловіків становив 51,75 років, для жінок – 47,36 років. У 23 пацієнтів (57 % усіх досліджуваних) камені локалізувалися з лівого боку: у 16 (40 %) хворих камінь знаходився в нижній третині сечоводу зліва, а в 7 (17,5 %) – у лівій нирці. У 5 хворих (12,5 %) камінь знаходився у верхній третині правого сечоводу, у 7 (17,5 %) хворих локалізувався в нижній третині сечоводу справа, у 5 (12,5 %) – знаходився в правій нирці. Чотирьом (10 %) обстеженим пацієнтам була раніше проведена нефрэктомія з приводу калькульозного гідропіонефрозу, тому у 2 (5 %) пацієнтів була єдина права, а ще у 2 (5 %) – єдина ліва нирка; усі вони – "каменевидільники". Середня тривалість знаходження пацієнта в стаціонарі складала 12,5 днів. П'ятьом (12,5 %) хворим була проведена дистанційна ударно-хвильова літо-трипсія (ДУХЛ) каменю, відкриті оперативні втручання перенесли теж 5 (12,5 %) пацієнтів.

Найбільш уживаною схемою консервативного лікування ниркової коліки в пацієнтів із сечокам'яною хворобою є: папаверин 2 мл 2 р на день; но-шпа 2 % 2 мл 2 рази на день; платифілін 1 мл 2 рази на день; спазмалгон і Кеторол – при необхідності, через 6-8 годин; дексалгін – в/м 1 р/д по 3 мл; диклоберл – 1р/д по 3 мл; промедол та омнопон по 1 мл 2 % розчини – при необхідності. Вартість курсу лікування за вищевказаною схемою становить приблизно 135,80 грн. Тривалість знаходження па-

Таблиця
Аналіз виникнення больового синдрому залежно від часу доби у хворих на СКХ, ускладненою нирковою колікою

Год	Кількість нападів НК	%	% (за 4 год)
18	1	2,5	15
19	2	5	
20	1	2,5	
21	2	5	
22	1	2,5	12,5
23	2	5	
00	-	-	
01	2	5	
02	6	15	52,5
03	8	20	
04	4	10	
05	3	7,5	
06	-	-	
07	-	-	0
08	-	-	
09	-	-	
10	1	2,5	
11	1	2,5	5
12	-	-	
13	-	-	
14	1	2,5	15
15	2	5	
16	2	5	
17	1	2,5	
Усього	40	100	100

цієнта в стаціонарі при цьому в середньому складає 11,7 днів [Толочко В.М., Ермоленко Т.І., 2007].

При проведенні аналізу поступлення в стаціонар пацієнтів із СКХ, ускладненою нирковою колікою, нами виявлено чітке переважаєння виникнення гострої обструкції сечових шляхів (ниркової коліки) і больового синдрому найвищої інтенсивності (10 балів за ВАШ) у пацієнтів із СКХ у вечірній і нічний час доби. Так, 32 випадки НК, або 80 % від загальної кількості усіх нападів було зареєстровано у період з 18-00 год вечора до 06-00 год ранку. Максимальна кількість нападів відзначена в період з 03-00 до 04-00 год ночі (12 випадків, 35 %). 8 нападів (20 %) відмічено з 06-00 год ранку до 18-00 год вечора, причому найменша кількість нападів спостерігалася з 6-00 год ранку до 14-00 год дня й відмічена лише у 2 пацієнтів (5 % від усіх досліджуваних).

На основі вказаних даних нами була вдосконалена існуюча схема лікування ниркової коліки (синхронізована з біологічним ритмом її виникнення), суть якої полягає в призначенні медикаментозних препаратів відповідно до особливостей функціонування сечових шляхів та виникнення їх спастичних скорочень. Цільове використання спазмолітиків та анальгетиків у режимі випередження чергового нападу ниркової коліки дозволять попередити її рецидиви, зменшити вірогідність появи ускладнень та покращити якість життя пацієнтів. Крім цього, зменшення введення препаратів (за рахунок виключення необов'язкових ін'єкцій, коли ризик появи ниркової коліки мінімальний) буде сприяти змен-

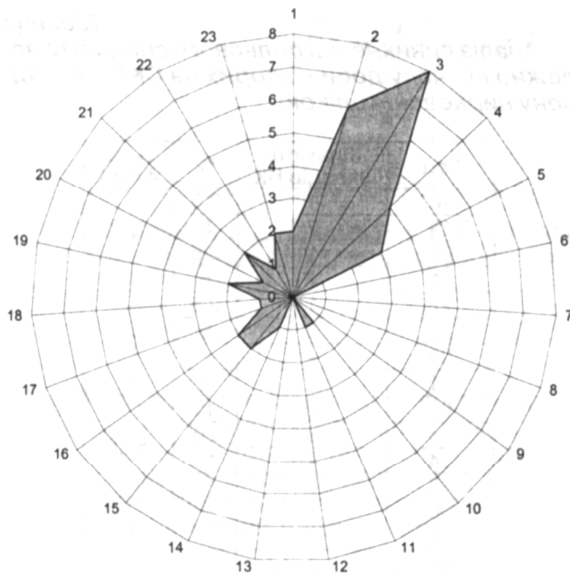


Рис. Аналіз виникнення больового синдрому залежно від часу доби у хворих на СКХ, ускладнену нирковою колікою

шенню негативних ятрогенних наслідків медикаментозної терапії та її здешевлення.

Обґрунтовуючи введення саме цієї комбінації препаратів слід згадати, що короточасний гострий вісцеральний біль, як при гострій коліці чи інтенсивному здавленні органу, спричиняє активацію нервових волокон; тривала вісцеральна стимуляція (гіпоксія, запальний процес) – сенситизацію волокон 2-го типу. Як інтенсивна вісцеральна стимуляція, так і запальний процес, сприяють підвищенню больової чутливості [Овечкін А.М. та ін., 1998]. Найуніверсальнішими патологічними механізмами, які лежать в основі ниркової коліки є біль і запалення. Ці дані дають підстави припускати, що інгібітори ЦОГ (у тому числі й інгібітори ЦОГ-2) можуть проявляти достатній знеболюючий ефект, оскільки вони впливають на низку медіаторів, залучених у патогенетичні механізми гострого й хронічного болю. Крім того, якщо спробувати визначити механізми формування больових синдромів на рівні центральної нервової системи (а отже, і чинники, що призводять до формування хронічних больових синдромів), то відомо, що цитокін IL-1 β впливає на утворення ЦОГ-2 в нейронах головного й спинного мозку та стимулює вивільнення субстанції P (sP) із клітин ганглію дорсального корінця, підвищуючи гіперчутливість пацієнта до болю за рахунок зниження порога больової чутливості. У свою чергу, PGE2 активує синтез цитокіну IL-1 β мікроглією. Роль IL-1 β в індукції ЦОГ у подальшому було продемонстровано в іншому дослідженні, коли IL-1 β вводили щуром внутрішньовенно: у цереброспінальній рідині спостерігали підвищення рівнів ЦОГ-2 і PGE2 [K. Rainsford and G. Varrassi, 2004; K. Rainsford, 2006]. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі й інгібітори ЦОГ-2, є оптимальними засобами, які купірують больовий синдром, оскільки вони порушують передачу інформації, що індукується про-

стагландінами, і також гальмують певні медіатори, на які не впливають простагландини.

У порівнянні з іншими НПЗЗ, кеторолак (Кеторол) має вираженішу знеболюючу дію [Swadia V.N., Shah M.B., 1999]. За даними Kostamovaara P.A. та співавт. (1998), застосування кеторолаку (Кеторолу), 30 мг в/в у післяопераційних хворих зменшувало потребу в додатковому введенні наркотичних анальгетиків більше, ніж використання диклофенаку чи кетопрофену. Кеторолак (Кеторол) вважається препаратом вибору для купірування інтенсивного болю. Так, при вираженому болю в спині, за даними подвійного сліпого, проспективного дослідження, проведеного Veenema K.R. та співавт. (2000), ефективність кеторолаку була порівняна з ефектами меліридину, а седативна дія та побічні ефекти були менш вираженими. У багатоцентровому дослідженні, проведеному Innes G.D. та співавт. (1998), знеболююча дія кеторолаку при болю в спині виявилась порівняною з ефектами кодеїну при значно меншій кількості небажаних наслідків.

У результаті досліджень нами була розроблена хроноритмологічна схема введення препаратів при нирковій коліці: спазмалгон 5,0 мл в/м 2 р/д о 09-00 та 18-00, Кеторол 2,0 мл (60 мг) в/м 1 р/д о 01-00; но-шпа 1 табл. (40 мг) 2 р/д о 01-00 та 14-00; папаверин 1 табл. (40 мг) 1 р/д о 22-00.

За цією схемою було проліковано 10 пацієнтів. Середня тривалість знаходження хворого у стаціонарі становила 7,2 діб, що на 40,8 % менше, ніж тривалість знаходження хворого в стаціонарі при застосуванні стандартної схеми застосування препаратів, яка становила 12,4 доби. В однієї пацієнтки (10 % від усіх пролікованих хворих) спостерігався рецидивний напад ниркової коліки, що значно менше порівняно з контрольною групою пацієнтів, де рецидивні напади ниркової коліки спостерігалися в 30 (75 %) пацієнтів, а у 22 (55 %) напади ниркової коліки рецидивували по 2 рази й більше. Цілком закономірно, що зменшення кількості рецидивних нападів ниркової коліки, а також зменшення ймовірності виникнення ускладнень, таких як гострий пієлонефрит (виникнення якого у дослідній групі хворих не спостерігалось (на відміну від контрольної групи, де гострий пієлонефрит спостерігався в 7 пацієнтів, що становить 17,5 % від загальної кількості хворих). У 5 (12,5 %) з них було проведено відкриті оперативні втручання: 4 (10 %) – пієлолітомія та 1 (2,5 %) – розтин та дренажування заочеревинного гнійника. Хворим дослідної групи не було проведено жодного оперативного втручання, що, звичайно, крім зменшення тривалості перебування хворого в стаціонарі зменшує витрати на лікування зі 140 грн. (за стандартною схемою лікування НК) до 50 грн. (за запропонованою нами схемою), а, отже, є економічно вигідним.

З'ясування структури ритму тих чи інших функцій за умов патології може стати підґрунтям для перегляду класичних схем застосування фармацевтичних препаратів, їх використання у часі, коли організм буде максимально до них чутливим, а їхня дія буде реалізована оптимально. Корекція хронобіологічних порушень має не менше значення, оскільки саме від неї залежить злагодженість функ-

ціонування структур організму в подальшому, а значить і повноцінне відновлення [Комаров Ф.І., Рапопорт С.І., 2000]. Аналіз змін усіх ритмів, їх синхронізації та неузгодженості допомагає глибше зрозуміти механізми виникнення і розвитку СКХ, ускладненої нирковою колікою, покращити ранню діагностику захворювання, оптимізувати кількісно і якісно медикаментозне лікування, профілактичні заходи з урахуванням біоритмічного функціонування сечостатевої системи.

Усе це диктує необхідність впровадження в систему лікувально-профілактичних заходів принципу призначення препаратів (хв методів) з урахуванням їх хронобіоритмологічної доцільності та ефективності.

Висновки. 1. Хроноритмологічна схема застосування знеболюючих та спазмолітичних препаратів для купірування ниркової коліки порівняно зі стандартною схемою є більш ефективною.

2. Для купірування ниркової коліки в пацієнтів із СКХ доцільним є застосування хронотерапевтичної схеми лікування, що зменшує кількість ускладнень на 100 %, тривалість знаходження хворого у стаціонарі – на 37 %.

3. Застосування принципів хронобіології в системі лікувально-профілактичних установ може значно збільшити ефективність лікування, зменшити кількість побічних ефектів та фінансові затрати пацієнтів.

Література

1. Багдасарян Р.А. Ритмостаз выделительной функции почек: автореф. дис... канд. мед. наук / - Р.А. Баг-

дасарян. - Ереван. - 1980. - 31 с.

2. Возіанов О.Ф. Урологія / О.Ф. Возіанов, О.В. Люлько. - К.: Вища школа. - 1993. - С. 501-539.

3. Епідеміологія сечокам'яної хвороби, як базис до її профілактики та організації медичної допомоги // Возіанов О.Ф., Павлова Л.П., Сайдакова Н.О., Дзюрак В.С. - Київ. - 1998. - С. 3-8.

4. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Медицина. - 2000. - 400 с.

5. Пішак В.П. Мелатонін: обмін та механізм дії. - Чернівці: Бук. мед. вісник. - 2001. - Т.5, №1-2. - С. 3.

6. Поворознюк В.В. Біль у нижній частині спини. - Київ: Доктор. - 2003. - № 1. - С. 31-37.

7. Рябов С.И. Функциональная нефрология. - СПб: Лань. - 1997. - С. 5-77, 131-147.

8. Толочко В.М. Мінімальний перелік лікарських засобів, потреба в них та витрати на придбання для консервативного лікування хворих на сечокам'яну хворобу в умовах спеціалізованого стаціонару [методичні рекомендації] / В.М. Толочко, Т.І. Єрмоленко. - Харків. - 2007. - С. 3-18.

9. Шабалин В.Н. Фундаментальные основы биологических ритмов. Вестн. РАМН. Москва. - 2000. - №8. - С. 4-7.

10. Шейман Д.А. Патологическая физиология почки: Пер. с англ. / Д.А. Шейман. - М.: Бином. - 1997. - С. 11-37.

11. Hormones, subjective night and season of the year. *Physiol. Res.* - 2000. - №8. - P. 1-10.

12. The pineal gland and melatonin: Molecular and pharmacologic regulation / *Annu. Rev. Pharmacol and Toxicol.* -1999. - Vol.39. - P. 53-65.

13. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease / *Clin. Neuropharmacol.* - 2003. - Vol.26, №2. - P. 65-72.

Summary

CHRONOTHERAPY IN TREATMENT OF RENAL COLIC IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

V.I. Zaitsev, A.I. Levyts'kyi, L.V. Svyatska, M.A. Ezhned

Department of Surgery and Urology of Bukovinian State Medical University, City of Chernivtsi

On the basis of studying the chronorhythmologic peculiarities of the course of renal colic in 40 patients with urolithiasis complicated by renal colic a chronorhythmologically substantiated dosage schedule of analgetic and anticonvulsive drugs has been proposed for its arrest. It has been shown that the number of complications diminishes by 100 %, the duration of a patient's hospital stay by 40,8 %. The proposed regimen is recommended for practical use.

Key words: urolithiasis, renal colic, chronorhythms, chronotherapy, pharmacoeconomics.

Інформаційне повідомлення

Науково-практична конференція "АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ УРОЛОГІЇ"

Буковинський державний медичний університет та Інститут урології АМН України 23-24 жовтня 2008 року в м. Чернівцях проводять науково-практичну конференцію "Актуальні питання урології".

Програма конференції включає питання діагностики й лікування порушень функції нижніх сечових шляхів при урологічних захворюваннях, сучасні методи малоінвазивних і відкритих втручань в урології, запальних захворювань органів чоловічої статеві системи. Планується проведення сателітних симпозіумів. Тези конференції будуть опубліковані окремим збірником.

Надсилання матеріалів - поштою: Проф. Зайцеву В.І., Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002

або електронною поштою: vzaytsev@meta.ua

Контактні телефони: (0372) 530063, (03722) 69270, 69350. Факс: (0372) 530063