

Ниркова колька: переваги застосування комбінованих препаратів

За матеріалами конференції

17 червня у рамках науково-практичної конференції «Конгрес Асоціації урологів України» завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь представив доповідь «Ниркова колька: переваги застосування комбінованих препаратів», у якій широко висвітлив консервативні методи лікування ниркової кольки й пов'язаного з нею болювого синдрому, спираючись на дані сучасних досліджень. **Ключові слова:** ниркова колька, болювий синдром, Неоспастил®.

Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз) – це патологічний стан, що характеризується наявністю конкрементів у сечовидільній системі (нирки та сечовід). Поширеність нефролітіазу складає від 5 до 12%, при цьому ймовірність наявності у хворого конкрементів залежить від його віку, гендерної приналежності, раси, географічного положення (Anfonelli I. et al., 2018).

Обструкція сечовивідних шляхів конкрементами призводить до виникнення ниркової кольки, що характеризується:

- появою гострого болю у поперековій ділянці, який іррадіює в ділянку лонного симфізу, зовнішніх статевих органів та у внутрішню поверхню стегон;
- болювий синдром супроводжується нудотою, блюванням, дизурією, ознобом та лихоманкою (у випадку інфекції), іноді макроскопічною гематурією.

Однак за відсутності обструкції сечовивідних шляхів конкрементом сечокам'яна хвороба може мати безсимптомний перебіг (Gandhi A. et al., 2019).

Тактика ведення пацієнтів із нирковою колькою

Ниркова колька, викликана обструкцією нири або сечоводу конкрементом розміром <10 мм без ознак та симптомів інфекції, потребує консервативного лікування, яке включає:

- достатню гідратацію;
- адекватне знеболення – внутрішньовенне введення опіоїдів або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та спазмолітиків;
- за потреби – застосування протиблювотних препаратів.

Відповідно до настанов Європейської асоціації урологів, у якості препаратів першої лінії лікування болювого синдрому в пацієнтів із гострою нирковою колькою рекомендовано застосовувати НПЗП. Натомість використання опіоїдних анальгетиків слід розглядати як терапію другої лінії (Antonelli J. et al., 2018).

Лікування болювого синдрому

Зважаючи на наявність у патогенезі болю, зумовленого нирковою колькою та спазмом гладкої мускулатури, не менш важливе значення у веденні пацієнтів із даним типом болю відіграють міотропні спазмолітики та гангліоблокатори. Спазмолітичні препарати чинять етіопатогенетичний і симптоматичний вплив, спрямований на зниження тону гладких м'язів. Так, розслаблення гладкої мускулатури сечовивідних шляхів дозволяє усунути спастичний компонент болю, а також відновити уро- та гемодинаміку. Крім того, спазмолітики покращують відходження дрібних конкрементів розміром до 0,7-10 мм та зменшують набряк тканин при тривалому стоянні конкременту.

Роль спазмолітиків у лікуванні болювого синдрому в пацієнтів із нирковою колькою є

допоміжною. Відповідно, дані препарати мають використовуватися обов'язково в комбінації із НПЗП (Masario A. et al., 2001).

Інноваційні підходи в лікуванні ниркової кольки

На вітчизняному фармацевтичному ринку комбінація високоефективного НПЗП та спазмолітиків представлена препаратом Неоспастил® (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Неоспастил® є інноваційною розробкою вітчизняних фармацевтів, що не має аналогів в Україні. Він сприяє ефективному й швидкому усуненню болювого синдрому при нирковій кольці. Даний препарат являє собою комбінацію НПЗП із вираженими знеболювальними властивостями (кеторолак трометамін) та спазмолітиків (фенпіверинію бромід та пітофенону гідрохлорид).

Кеторолак трометамін – це нестероїдний агент із сильним анальгезуючим ефектом і помірною протизапальною активністю. Він успішно застосовується у випадках, коли потрібне швидке й потужне знеболення.

За клінічною ефективністю парентеральні дози кеторолаку трометаміну від 10 до 30 мг були зрівняні в дослідженнях із морфіном для парентерального введення у дозі 10-12 мг. Крім того, кеторолак трометамін добре поєднується з наркотичними анальгетиками, що дозволяє істотно зменшити дозу та знизити ризик розвитку побічних ефектів опіоїдів у випадках, коли застосування останніх не уникнути (Masario A. et al., 2001).

Гострий біль, його природа та відповідні рішення

Зазвичай розвиток гострого болю відбувається в наступні етапи, що призводять до поєднання спазму та болю:

- ушкодження тканин;
- вивільнення арахідонової кислоти;
- синтез простагландинів;
- активація ноцицепторів;
- периферична сенситизація – первинна гіпералгізація.

Оскільки Неоспастил® ефективний для короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного болювого синдрому, його необхідно використовувати:

- при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів – ниркова колька, спазми сечового міхура й сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка й кишечника, спастична дискінезія жовчовивідних шляхів;
- як допоміжний засіб для послаблення вісцерального болю після діагностичних процедур.

Програма клінічних досліджень препарату Неоспастил®

Як зазначив професор В.П. Стусь, вибір популяції для проведення клінічних досліджень проводився відповідно до рекомендацій Європейської медичної агенції (European Medicines

Agency, EMA). Інтенсивність помірного або вираженого болю для вивчення анальгетичної дії лікарських засобів розглядається на рівні ≤40 мм за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) або ≥4 за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ). Релевантною моделлю для проведення клінічних досліджень із вивчення ефективності та безпеки анальгетичних засобів у випадку вісцерального болю є модель ниркової або жовчної кольки.

Ниркову кольку було обрано як «модель болю» з огляду на фармакологічні властивості діючих речовин лікарського засобу Неоспастил® (Guideline on the clinical development of medical products intended for the treatment of pain, 01 July 2017). Було проведено три клінічні дослідження, що виконувались у відповідності до українського законодавства та міжнародних рекомендацій. Основні положення досліджень наведені в таблиці.

Дослідження фармакокінетики (фаза 1)

Дане випробування мало відкритий дизайн дослідження фармакокінетики (ФК) і вивчало безпеку та переносимість однократного внутрішньом'язового введення Неоспастилу. Популяцію склали здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статей (залучено 25, включено 18 осіб).

Отримано наступні параметри ФК при першому внутрішньом'язовому введенні Неоспастилу:

- відсутні клінічно значущі ФК-взаємодії між компонентами комбінованого лікарського засобу;
- не виявлено клінічно значущих відхилень за результатами фізикального обстеження, визначення вітальних параметрів, лабораторного та інструментального обстежень;
- у 4 добровольців зареєстровано 4 випадки побічної реакції (легкий біль у місці ін'єкції);
- Неоспастил® характеризувався задовільною переносимістю і безпекою (Звіт про дослідження DRN-04/17, 2018).

Пілотне дослідження з дозування Неоспастилу

Дизайном наступного дослідження був відкритий проспективний аналіз переносимості, безпеки та попередньої оцінки ефективності. Популяція добровольців складалась із пацієнтів чоловічої та жіночої статей із сильним (6-8 см за ВАШ) болем, спричиненим нирковою колькою, що виникла на фоні сечокам'яної хвороби. Додаткові відомості про дослідження відображені на рис. 1.

Головними критеріями ефективності були:

- досягнення адекватного анальгетичного ефекту (тобто рівень болю за ВАШ ≤4 см та відсутність необхідності у призначенні додаткових анальгетиків) упродовж 1-го та 2-го дня лікування окремо;
 - динаміка вираженості болювого синдрому за ВАШ (у 1-й та 2-й день лікування окремо).
- У результаті дослідження отримано такі дані:
- адекватний анальгетичний ефект (тобто рівень болю за ВАШ ≤4 см та відсутність необхідності у призначенні додаткових анальгетиків) досягнуто в усіх групах у 100% пацієнтів упродовж обох днів лікування;
 - між групами була відсутня статистично значуща різниця динаміки вираженості болювого синдрому за ВАШ упродовж 1-го та 2-го днів лікування. Однак відзначалася тенденція до більшої ефективності у групі 3 (у 1-й день зменшення болю на 76,1% порівняно з 67,1 і 70,7% у групах 1 і 2 відповідно);
 - у всіх пацієнтів кожної із груп час настання анальгезії не перевищував 40 хв як у 1-й день, так і у 2-й день лікування. Виявлено тенденцію



В.П. Стусь

до більш швидкого настання анальгезуючого ефекту при збільшенні дози досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ);

- спостерігалася тенденція до збільшення частки пацієнтів із тривалістю безболівого періоду 8-12 год залежно від збільшення дози препарату у 1-й день лікування;

- зареєстровані у ході дослідження побічні реакції були незначними, передбачуваними, легкого або середнього ступеня тяжкості й не потребували втручання або зміни дози ДЛЗ;

- не виявлено клінічно значущих і пов'язаних із ДЛЗ відхилень за результатами фізикального обстеження, визначення вітальних параметрів, лабораторного та інструментального обстежень.

Оскільки за оцінками порівняння профілю безпеки та переносимості між рівнями дози спостерігалася тенденція до більшої ефективності найвищої дози, для подальших досліджень рекомендовано застосування Неоспастилу у дозі 2 мл (Звіт про дослідження FFD_NEOSPAST_DAR-1f-09.12, 2016).

Опорне дослідження Неоспастилу (фази 2-3)

Наступне багатоцентрове рандомізоване просте сліпе порівняльне клінічне дослідження з оцінки ефективності, безпеки та переносимості препарату FFD_NEOSPAST_DAR-2f-09.16 (фази 2-3) мало на меті визначити технологію, що забезпечуватиме найбільшу ефективність/безпеку у досліджуваних групах пацієнтів.

Популяція пацієнтів складалась із чоловіків та жінок із помірним або сильним болем (4-8 балів за ЦРШ), спричиненим нирковою колькою, що виникла на фоні сечокам'яної хвороби, розподілені на 4 групи (рис. 2). Основним критерієм ефективності було досягнення цільового рівня болю за ЦРШ протягом періоду курсового застосування Неоспастилу.

Професор В.П. Стусь зазначив, що достатня ефективність – це вираженість болю за ЦРШ, що відповідає 3 балам протягом періоду курсового застосування препарату, який починається через 1 год + 30 хв після його першого прийому й закінчується через 8 год після останнього прийому. У рамках даного дослідження препарат мав достатню ефективність (ДЕ), якщо впродовж 2-денного курсу застосування ДЛЗ біль знижувався до 0-3 балів за ЦРШ. Ефективність була визначена як недостатня, якщо впродовж 2-денного курсу застосування ДЛЗ біль досягав 24 балів за ЦРШ.

У результаті дослідження доведено статистично значущу перевищуючу ефективність Неоспастилу порівняно з монотерапією кеторолаком: група Неоспастилу мала ДЕ 87,7%, натомість як група кеторолаку трометамолу – ДЕ 72,3%. Крім того, результати демонструють різке зниження вираженості болю за ЦРШ відразу після першої ін'єкції в обох групах, хоча відмічено тенденцію до значного поліпшення у групі Неоспастилу порівняно із групою кеторолаку трометамолу (Звіт про дослідження FFD_NEOSPAST_DAR-2f-09.16, 2018).

Резюме клінічної програми

Доповідач навів підсумки дослідження та зазначив, що на моделі вісцерального (спастичного) болю у пацієнтів із болем внаслідок ниркової кольки Неоспастил® перевищує за ефективністю препарати активного контролю. Крім того, Неоспастил®, ефективний в обох разових дозах, виявився безпечним і характеризувався доброю переносимістю, не викликав серйозних і/або тяжких побічних реакцій і не призводив до клінічно значущих змін клініко-лабораторних показників. Зареєстровані у ході клінічних досліджень побічні реакції для Неоспастилу були легкого або середнього ступеня тяжкості, минали самостійно й не потребували відміни терапії або зниження дози препарату.

Підготувала Вероніка Яремчук

Код дослідження	Тип дослідження	Фаза клінічної розробки	Досліджувана популяція	Кількість суб'єктів
DRN-04/17	Фармакокінетики	1	Здорові добровольці	18 (включено в дослідження)
FFD_NEOSPAST_DAR-1f-09.12	Безпеки та підбору дозування	Пілотне дослідження	Пацієнти з нирковою колькою	30 (рандомізовано)
FFD_NEOSPAST_DAR/2f-09.16	Ефективності та безпеки	2-3 (опорне дослідження)	Пацієнти з нирковою колькою	200 (рандомізовано; 100 отримували Неоспастил®)

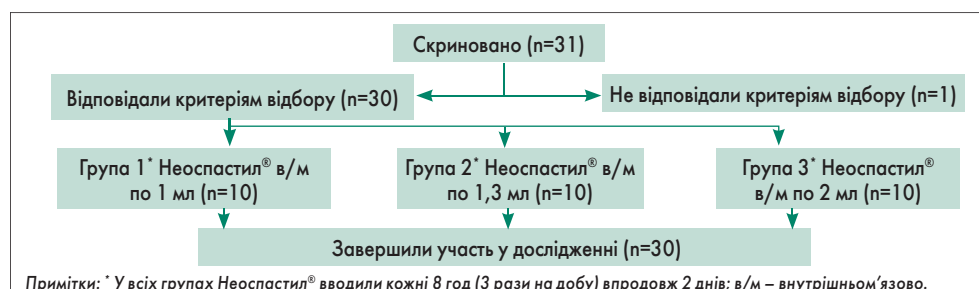


Рис. 1. Додаткові відомості про дослідження

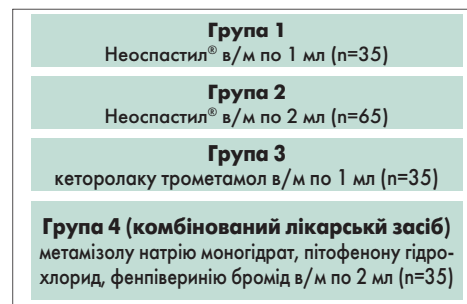


Рис. 2. Характеристика досліджуваних груп