

Больовий синдром при сечокам'яній хворобі: переваги застосування комбінованих препаратів

У статті розглянуто переваги поєднаного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та спазмолітиків у усуненні больового синдрому при сечокам'яній хворобі.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, ниркова колька, знеболення, кеторолаку триметамін, пітофенону гідрохлорид, фенпіверинію бромід.

Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз) — це патологічний стан, що характеризується наявністю конкрементів у сечовивідній системі (нирки та сечовід) [1]. Розповсюдженість нефролітіаза складає від 5 до 12%, при цьому ймовірність наявності конкрементів залежить від віку, статі, раси та географічного положення. Клінічна картина зазвичай супроводжується розвитком гострої ниркової кольки, хоча в деяких пацієнтів захворювання може перебігати безсимптомно [2].

Етіопатогенез нефролітіаза

Більшість ниркових каменів формуються у відповідь на зростання концентрації розчинених у сечі речовин, таких як кальцій, сечова кислота, оксалати та натрій, а також унаслідок зниження рівня інгібіторів кристалізації — цитрату та магнію. До того ж розвитку нефролітіаза може сприяти зниження об'єму добового діурезу та аномально низький або високий рівень рН сечі [2].

Фактори ризику сечокам'яної хвороби відрізняються залежно від різновиду ниркових конкрементів. Так, кальцеві камені найчастіше утворюються при підвищеному екзогенному надходженні кальцію та тваринних білків, високих показників індексу маси тіла, а також при застосуванні деяких лікарських засобів (тріамтерен, індиваніри та ацетазоламід). Утворення струвигних конкрементів може виникати внаслідок ураження сечовивідних шляхів уреазо-продукуючими бактеріями (*Proteus*). Уратні камені виникають при подагрі та інших станах, які супроводжуються гіперурикемією з наступним розвитком гіперурикозури. Цистинові камені найчастіше розвиваються на фоні генетичних дефектів реабсорбції амінокислот (цистину, орнітину, аргініну, лізину).

Характер больового синдрому

Обструкція сечовивідних шляхів конкрементами призводить до виникнення ниркової кольки. Остання характеризується появою гострого болю у поперековій ділянці, який іррадіює в ділянку лобкового симфізу, зовнішніх статевих органів та у внутрішню поверхню стегон. До того ж больовий синдром може супроводжуватися нудотою і блюванням, дизурією, ознобом та лихоманкою (у випадку інфекції), іноді — макроскопічною гематурією. Однак за відсутності обструкції сечовивідних шляхів конкрементом сечокам'яна хвороба може перебігати безсимптомно [3].

Механізм виникнення болю при нирковій кольці

Закупорка у сечоводі викликає збільшення напруги у стінці сечовивідних шляхів, стимулюючи синтез простагландинів і спричиняючи розширення судин. Це призводить до діурезу, який ще більше посилює тиск у нирках. Простагландини також викликають спазм гладких м'язів сечоводу, що призводить до хвиль болю (колюк), які відчуває пацієнт. Такий біль при нирковій кольці, як правило, розвивається раптово й часто описується пацієнтами як «найгірший біль, який вони коли-небудь відчували».

Тактика ведення пацієнтів із сечокам'яною хворобою

Ниркова колька, викликана обструкцією конкрементом нири або сечоводу розміром <10 мм без ознак та симптомів інфекції, потребує консервативного лікування, яке включає: достатню гідратацію, адекватне знеболення (внутрішньовенне введення опіоїдів або НПЗП та спазмолітиків) і, за потреби, застосування протиблювотних препаратів [2]. Відповідно до настанов Європейської асоціації урологів, в якості препаратів першої лінії лікування больового синдрому в пацієнтів із гострою нирковою колькою рекомендовано застосовувати НПЗП [4]. Натомість використання опіоїдних анальгетиків слід розглядати як терапію другої лінії.

Відомо, що застосування НПЗП дозволяє ефективно полегшити симптоми гострого болю, пов'язаного з наявністю каменя у просвіті сечовивідних шляхів. При цьому, за даними метааналізу 36 досліджень, лікарські засоби даної групи порівняно з опіоїдами або парацетамолом демонстрували більш тривалий знеболювальний ефект, знижуючи потребу в подальшій анальгезії, та мали

меншу частоту розвитку побічних ефектів [5]. НПЗП слід використовувати в найбільш ранні терміни, у лікарській формі, яка забезпечує їх швидке й максимально повне надходження в організм. Відповідно, перевагу слід віддавати внутрішньовенному введенню, а за його неможливості — внутрішньом'язовому або ректальному.

Зважаючи на наявність у патогенезі болю, зумовленого нирковою колькою, спазму 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- й гемодинаміку. Крім того, спазмолітики покращують відходження дрібних конкрементів розміром до 0,7–10 мм та зменшують набряк тканин при тривалому стоянні конкременту [6, 7]. Роль спазмолітиків у лікуванні больового синдрому в пацієнтів із нирковою колькою є допоміжною. Відповідно, дані препарати мають використовуватися обов'язково в комбінації із НПЗП.

Ефективність комбінованого застосування НПЗП та спазмолітиків при усуненні больового синдрому в пацієнтів із нирковою колькою не викликає сумнівів. Так, результати дослідження К.В. Golhar (1999) продемонстрували явний синергізм застосування таких спазмолітиків, як пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, разом із НПЗП, що проявлявся зниженням рівня простагландинів, а також вираженості спазму, пов'язаного з кольками [8].

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

Кеторолак — це нестероїдний агент із сильним анальгезуючим ефектом і помірною протизапальною активністю. Він успішно застосовується в ситуаціях, коли потрібне швидке й потужне знеболення. За клінічною ефективністю парентеральні дози кеторолаку від 10 до 30 мг були зіставні в дослідженнях із морфіном для парентерального введення у дозі 10–12 мг [9]. Крім того, кеторолак добре поєднується з наркотичними анальгетиками, що дозволяє істотно зменшити дозу опіоїдів і знизити ризик розвитку побічних ефектів у випадках, коли застосування останніх все таки не уникнути.

Варто зауважити, що короточасне застосування кеторолаку у стандартних дозах було пов'язано із задовільним профілем безпеки [10]. Так, у дослідженні L. Gabrielle та співавт. (2019) парентеральне застосування разових доз кеторолаку для знеболення не асоціювалося із підвищеною частотою несприятливих серцево-судинних, шлунково-кишкових або ниркових подій у пацієнтів літнього віку.

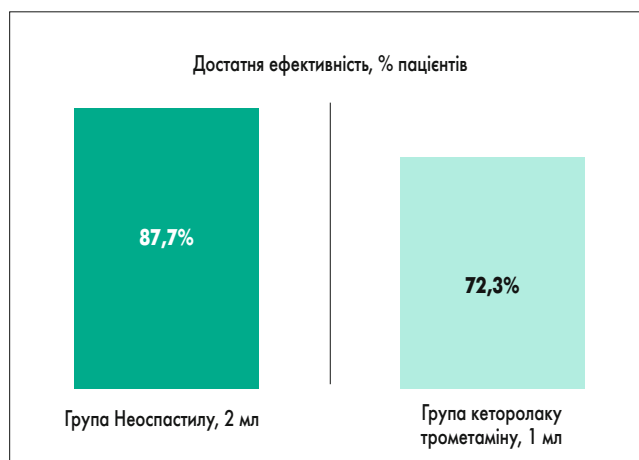


Рис. Відсоток пацієнтів, які впродовж 2 днів досягли зниження болю від вираженого та помірного ступеня до легкого (0–3 бали за ЦРШ)

Крім кеторолаку триметаміну активними компонентами препарату Неоспастил® є міотропний спазмолітик пітофенону гідрохлорид та холінолітик фенпіверинію бромід. Перший володіє папавериноподібною дією із прямим спазмолітичним впливом на гладку мускулатуру. Другий за рахунок М-холіноблокуючого впливу чинить додаткову міотропну дію на тонус і моторику гладкої мускулатури сечовивідних шляхів і, таким чином, сприяє їх додатковому розслабленню.

Ефективність та безпека препарату Неоспастил® були встановлені у ході реалізації програми клінічних досліджень, проведеної відповідно до вимог чинного законодавства України та Європейського Союзу.

Зокрема, у ході пілотного дослідження з вивчення безпеки та підбору дозування Неоспастилу (FFD_NEOPAST_DAR-1f-09.12, 2016) було продемонстровано, що цей препарат володіє адекватним знеболювальним ефектом, забезпечує швидке (до 40 хв) настання анальгезії, а також збільшує тривалість безбольового періоду. При цьому зареєстровані під час дослідження побічні реакції були несерйозними, передбачуваними, легкого або середнього ступеня тяжкості й не вимагали втручання або зміни дози досліджуваного лікарського засобу.

У свою чергу, у 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 значущу перевищуючу ефективність Неоспастилу порівняно з монотерапією кеторолаком: частота досягнення достатньої ефективності для Неоспастилу 2 мл і кеторолаку триметаміну 1 мл становила 87,7 та 72,3% відповідно (рисунки). Достатньою ефективністю вважалось досягнення вираженості болю за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ) рівня 0–3 бали протягом періоду курсового застосування препарату, який починається через 1 год $\pm$ 30 хв після його першого застосування й закінчується через 8 год після останнього;

- перевищуючу частоту досягнення достатньої ефективності лікування Неоспастилом 1 мл порівняно з комбінацією метамізолу натрію моногідрату, пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду 2 мл — 79,4% проти 42,49% відповідно.

- різке зниження вираженості болю за ЦРШ відразу 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;

- безпечність і добру переносимість Неоспастилу, оскільки препарат не викликав серйозних 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 в ампулі. Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія препарату проявляється приблизно через 30 хв, натомість максимальний знеболювальний ефект настає через 1–2 год. Тривалість анальгезії складає в середньому 8–12 год. Рекомендована доза лікарського засобу при станах, які супроводжуються спазмом гладкої мускулатури внутрішніх органів, зокрема і при нирковій кольці, становить 1–2 мл (15–30 мг у перерахунок на кеторолаку триметамін) кожні 8 год. Рекомендованим є призначення мінімальної ефективної дози препарату. Максимальна тривалість лікування має становити 2 дні.

Отже, оптимальна комбінація трьох основних компонентів препарату Неоспастил® дозволяє досягти комплексної фармакодинамічної дії у вигляді усунення больового синдрому та спазму гладкої мускулатури сечовивідних шляхів і, відповідно, покращити загальний стан пацієнтів, які страждають від ниркової кольки. Не менш важливими факторами, що виявляють визначальний вплив на вибір саме препарату Неоспастил®, є його доступність та оптимальне співвідношення «ціна/якість». Враховуючи вищенаведені аргументи, Неоспастил® може посісти гідне місце в лікуванні больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів в урологічній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лілія Нестеровська**



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 анальгетичної 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 короточасного 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 пептична 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; переходи та пологи; аденома передміхурової залози II і III ступеня; атонія жовчного і сечового міхура; тахіаритмія; колаптоїдний стан; закритокутова глаукома; непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон; протипоказане епідуральне або інтратекальне 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, пептична 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 менінгіт (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 анальгезуюча дія кеторолаку трометаміну та спазмолітичні дії пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду. *Мається на увазі лікування короточасного 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, симпозіумах з медичної тематики.

 **ДАРНИЦЯ**