

НЕОСПАСТИЛ®

НЕОСПАСІННЯ

від сильного спазму та болю*

ЄДИНА ТА УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

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



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

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 A03D A02. **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; перейми 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 трансаминаз. 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 шлунку 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**

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 колки й пов'язаного з нею больового синдрому, спираючись на дані сучасних досліджень. Ключові слова: ниркова колька, больовий 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 (Anfonell I. et al., 2018).

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

- появою гострого болю у поперековій ділянці, який іррадіює в ділянку лонного симфізу, зовнішніх статевих органів та у внутрішню поверхню стегон;
- больовий 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 колкою

Ниркова колька, викликана обструкцією нирик 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 больового синдрому в пацієнтів із гострою нирковою колкою рекомендовано застосовувати НПЗП. Натомість використання опіоїдних анальгетиків слід розглядати як терапію другої лінії (Antonelli J. et al., 2018).

Лікування больового синдрому

Зважаючи на наявність у патогенезі болю, зумовленого нирковою колкою 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 больового синдрому в пацієнтів із нирковою колкою є

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

Інноваційні підходи в лікуванні ниркової колки

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 больового синдрому при нирковій колці. Даний препарат являє собою комбінацію НПЗП із вираженими знеболювальними властивостями (кеторолаку трометамін) та спазмолітиків (фенпіверинію бромід та пітофенону гідрохлорид).

Кеторолаку 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 зівставні 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 (Mascario 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 гіпералгія.

Оскільки Неоспастил® ефективний для короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового 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 колки.

Ниркову колку 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 одноразового 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 фізікального 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 складалася із пацієнтів чоловічої та жіночої статей із сильним (6–8 см за ВАШ) болем, спричиненим нирковою колкою, 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 больового 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 больового 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 безбольового 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 фізікального 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 складалася із чоловіків та жінок із помірним або сильним болем (4–8 балів за ЦРШ), спричиненим нирковою колкою, що виникла на фоні сечокам'яної хвороби, розподілених 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 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 колки Неоспастил® перевищував 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**



Таблиця. Основні положення клінічних досліджень				
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 колкою	30 (рандомізовано)
FFD_NEOSPAST_DAR-2f-09.16	Ефективності та безпеки	2-3 (опорне дослідження)	Пацієнти з нирковою колкою	200 (рандомізовано; 100 отримували Неоспастил®)

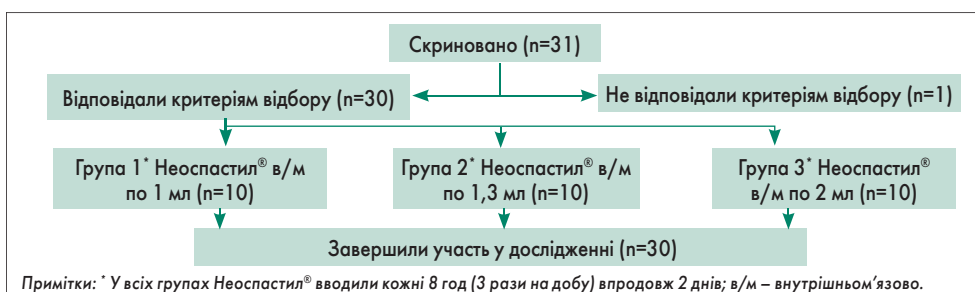


Рис. 1. Додаткові відомості про дослідження

Група 1 Неоспастил® в/м по 1 мл (n=35)
Група 2 Неоспастил® в/м по 2 мл (n=65)
Група 3 кеторолаку трометамол в/м по 1 мл (n=35)
Група 4 (комбінований лікарський засіб) метамізолу натрію моногідрат, пітофенону гідрохлорид, фенпіверинію бромід в/м по 2 мл (n=35)

Рис. 2. Характеристика досліджуваних груп