

Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака

К.м.н. А.В. Матвеев^{1,2}, к.фарм.н. А.Е. Крашенинников², к.фарм.н. Е.А. Егорова¹

¹ Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

² АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Москва

РЕЗЮМЕ

Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях, заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме, заболеваниях почек, легких остается одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в России, так и во всем мире. Доступным методом облегчения, устранения боли является применение анальгетических средств, наиболее популярная группа которых – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Одним из препаратов группы НПВП, обладающих выраженной анальгетической активностью, является кеторолак. В статье проводится научная оценка данных различных исследований по эффективности и безопасности препарата кеторолак для лекарственной терапии боли при различных патологиях и после оперативных вмешательств. Также представлены данные сравнительных исследований кеторолака с другими представителями группы НПВП. Анализ многочисленных исследований с участием кеторолака позволяет получить дополнительную информацию о фармакологических свойствах препарата для его дальнейшего рационального использования в практической медицине.

Ключевые слова: боль, нестероидные противовоспалительные препараты, кеторолак, анальгетическая активность.
Для цитирования: Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Современный взгляд на эффективность и безопасность кеторолака // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 4. С. 34–39.

ABSTRACT

Modern view on the efficacy and safety of ketorolac
Matveev A.V.^{1,2}, Krashenninikov A.E.², Egorova E.A.¹

¹ Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky (Academic Unit) of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

² National Pharmacovigilance Research Center, Moscow

Acute pain syndrome or exacerbation of chronic pain in patients with inflammatory diseases, joint diseases, degenerative disk diseases, neuralgias, myalgia, trauma, kidney and lung diseases is still one of the leading cause for visiting a doctor in Russia and in other countries. The available method of pain relieving is the use of analgesics, the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are most popular class of analgesics. Ketorolac is the NSAID with a pronounced analgesic activity. The article makes a scientific analysis of the data of various studies on the efficacy and safety of the use of ketorolac for relieving pain in various pathologies and after surgical interventions. Data of comparative studies of ketorolac and other NSAIDs are also presented. The analysis of numerous studies involving ketorolac provides additional information on the pharmacological properties of the drug for its further use in practical medicine.

Key words: pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs, ketorolac, analgesic activity.

For citation: Matveev A.V., Krashenninikov A.E., Egorova E.A. Modern view on the efficacy and safety of ketorolac // RMJ. Medical Review. 2018. № 4. P. 34–39.

ВВЕДЕНИЕ

Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях, заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме, заболеваниях почек, легких остается одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью как в России, так и во всем мире [1]. Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [2].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 1994), под острой (преходящей) болью следует понимать боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выз-

доровления и заживления ран; хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием, она продолжается от 1–3 мес. до многих лет [3].

Важным механизмом возникновения боли является раздражение нервных рецепторов (ноцицепторов) медиаторами, высвобождающимися при повреждении тканей. Устранение боли возможно при рациональном и своевременном этиотропном и патогенетическом лечении заболевания. Однако существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия боли: при выраженном болевом синдроме, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [4].

Терапия острой боли имеет свои правила: быстрота обезболивания, его адекватность и кратковременность на-

значения. Невыполнение указанных правил приводит к неблагоприятным нейрогуморальным нарушениям в ответ на сохраняющуюся боль (симптоадреналовые влияния на сердце и сосуды, усугубление гипоксии, задержка жидкости и т. д.), и как исход отмечается декомпенсация хронической соматической патологии. Поэтому при выборе препарата для купирования острой боли приоритетом являются лекарственные средства с максимальной обезболивающей активностью [2].

Доступным методом облегчения, устранения боли является применение анальгетических средств, наиболее популярный класс которых – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5]. Основным механизмом действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов (ПГ) и тромбоксанов путем блокирования циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота образуется из разрушенных фосфолипидов клеточных мембран. Физические, химические и механические негативные факторы (прямое повреждение, гипоксия, иммунный процесс) запускают метаболизм арахидоновой кислоты [6]. Известно, что в организме человека существует две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в регуляции синтеза ПГ. При этом ЦОГ-2 регулирует синтез ПГ, индуцированный различными провоспалительными стимулами, в то время как активность ЦОГ-1 определяет продукцию ПГ, принимающих участие в нормальных физиологических клеточных реакциях, не связанных с развитием воспаления.

Одним из препаратов группы НПВП, обладающих выраженной анальгетической активностью, является кеторолак. Данный препарат – производное пирроло-пиррола, α -замещенной арилуксусной кислоты [7], неселективный ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Препарат кеторолак впервые был зарегистрирован в США в 1989 г. в качестве парентерального анальгетика и имеет сложную многоступенчатую систему проверки клинической эффективности и безопасности лекарственных средств. В широкой клинической практике кеторолак используется с 1990 г. Буквально через год кеторолак начал применяться в Европе, составив серьезную конкуренцию двум наиболее популярным в этой части света парентеральным НПВП – диклофенаку и кетопрофену [8].

Основная клиническая ценность данного препарата связана с его мощным анальгезирующим действием, по степени которого он превосходит большинство НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и многие другие; и сопоставим с морфином [9, 10]. Однако, в отличие от наркотических анальгетиков, кеторолак не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости и не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает спазм гладкой мускулатуры внутренних органов [11].

Кеторолак хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность при приеме внутрь составляет 80–100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–50 мин после приема внутрь, после в/м введения – через 15 мин. Связывается с белками плазмы крови на 99%. В печени подвергается биотрансформации с образованием глюкуронидов. Выводится почками в неизменном виде – 10% и в виде неактивных метаболитов – 90%. Продолжительность действия – около 4–6 ч, иногда – до 10 ч [12].

Важным достоинством препарата является многообразие его лекарственных форм. Кеторолак чаще применяется

в виде внутримышечных и внутривенных инъекций, также он может быть использован в виде таблеток, ректальных свечей, глазных капель, трансдермальных систем и лекарственных форм для парентерального введения, что облегчает подбор необходимого режима использования препарата в разных клинических ситуациях.

В России он используется исключительно у взрослого населения, между тем в США и Европе описан опыт его применения и в детской практике. Так, A.M. Lynn et al. [13] провели исследование фармакокинетики и фармакодинамики кеторолака у детей. Авторы отмечают, что информации о фармакокинетике кеторолака в этой группе пациентов мало, что делает дозирование препарата сложным процессом. В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проведено изучение эффективности и безопасности обезболивания кеторолаком у детей ясельного возраста, проведен подбор эффективной дозы методом изучения его клиренса. В ходе исследования измерялось насыщение препаратом при 4- и 6-часовых интервалах в виде внутривенной 10-минутной инфузии. В исследовании не было обнаружено побочных эффектов со стороны печени и функции почек. В дозе 0,5 и 1 мг/кг при заявленной кратности введения накопления кеторолака не происходило, но у детей старше 6 мес. была установлена потребность в 4-часовых интервалах, в то время как у детей младше 6 мес. достаточным оказался 6-часовой интервал.

Целью нашего исследования является проведение научной оценки литературных данных по эффективности и безопасности препарата кеторолак для лекарственной терапии боли.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние 20 лет были проведены многочисленные исследования с участием кеторолака [14]. Анализ этих исследований позволит получить дополнительную информацию об эффективности препарата и профиле безопасности кеторолака со стороны различных органов и систем для его дальнейшего использования в практической медицине.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЕТОРОЛАКА В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИКА

Одним из основных критериев эффективности лечения является устранение болевого синдрома. общепризнанный эталон обезболивающего эффекта – у опиоидов, которые воздействуют непосредственно на ноцицептивную систему, однако не лишены множества побочных эффектов. К настоящему времени получены доказательства сопоставимого с наркотическими анальгетиками болеутоляющего действия кеторолака. В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном T.H. Rainer et al., сравнивали анальгетическое действие в/в кеторолака 10–30 мг и морфина 5–15 мг у 148 больных с острой травмой. Уменьшение боли оценивали каждые 30 мин в первые 1,5 ч после введения препарата и спустя 6 ч. По данным авторов, кеторолак оказался эффективнее морфина, действие его было продолжительнее, а количество возникающих побочных эффектов ниже, чем у наркотического анальгетика [15].

В исследовании, проведенном S.O. Henderson et al., сравнивали анальгетическое действие кеторолака и меперидина для облегчения боли у 324 больных с печеночной коликой. Оценку боли проводили с помощью устного

опроса пациентов с помощью 4-значной категориальной вербальной шкалы, а также визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). По результатам исследования не было обнаружено существенной разницы в контроле боли между кеторолаком и меперидином для любого изученного интервала времени. Однако пациенты, получавшие меперидин, более часто жаловались на тошноту и головокружение [16].

Также выявлено сопоставимое анальгетическое действие кеторолака с морфином и меперидином после артроскопических вмешательств в исследовании D.A. McGuire et al. [17].

Результаты предыдущих исследований подтверждают данные исследования J. Calmet et al., в котором после артроскопической менискэктомии внутрисуставное введение 60 мг кеторолака оказывало более выраженный анальгетический эффект, чем внутрисуставное введение 0,25% раствора бупивакаина или 1 мг морфина [18].

При выраженной боли, требующей комплексной анальгетической терапии, кеторолак является прекрасным дополнением к наркотическим анальгетикам. Сравнительное изучение анальгетической эффективности диклофенака натрия в различных дозах и кеторолака в дозе 30 мг в сравнении с группой плацебо было проведено T.J. Gan et al. у пациентов с острой умеренной и сильной болью после абдоминальной операции или операции на органах малого таза. Результаты данного многоцентрового рандомизированного исследования показали, что введение диклофенака натрия либо кеторолака вызывало значительное снижение интенсивности боли по сравнению с плацебо, а также значительное снижение потребности в дополнительном введении морфина [19].

По данным J. Chen et al., совместное использование морфина и кеторолака после полостных операций (колоректальная резекция) способствовало снижению дозы морфина на 29% по сравнению с таковой в группе, получавшей только морфин. При этом продолжительность пареза кишечника, вызванного введением морфина, сокращалась [20]. Результаты данного исследования были подтверждены в 2009 г. на большем количестве испытуемых [21].

В открытом рандомизированном исследовании Университета Павии проводили сравнительную оценку анальгетической активности кеторолака (10 мг 3 р./сут перорально) и комбинации парацетамола 325 мг и трамадола 37,5 мг 3 р./сут у пациентов с острой болью после иссечения грыжи. Количество пациентов с субоптимальным контролем боли (интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале не превышает 4) при приеме кеторолака незначительно отличалось от количества пациентов, принимавших комбинацию парацетамола и трамадола [22].

Нас заинтересовали также результаты сравнительных исследований кеторолака с плацебо, позволяющие оценить величину обезболивающего эффекта данного препарата. Так, специалистами клиники Mayo (США) в 2008 г. изучалась анальгетическая активность внутривенного введения кеторолака (90 мг в 1 л физиологического раствора) по сравнению с таковой плацебо у пациентов-доноров после лапароскопической нефрэктомии. Результаты данного двойного слепого рандомизированного исследования показали, что кеторолак уменьшал выраженность боли, оцененной по ВАШ, в течение 24 ч после вмешательства ($2,4 \pm 1,8$ против $3,1 \pm 2,3$ в группе плацебо) и уменьшал количество дополнительно назначаемых опиатов в 1-е сут после операции. При этом серьезных побочных эффектов в результате приема кеторолака не возникало ни в одном из описанных выше исследований [23].

Сравнение анальгетической активности кеторолака по сравнению с таковой у плацебо и дексаметазона с целью профилактики постинтубационных осложнений у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, проводилось с 2013 по 2015 г. в Южной Корее. В результате исследования было обнаружено преимущество кеторолака перед плацебо и дексаметазоном только в течение 1-го ч после вмешательства. Авторы пришли к заключению, что кеторолак не может быть рассмотрен в качестве препарата выбора для уменьшения послеоперационной боли в горле [24].

Сравнительное исследование эффективности кеторолака и парекоксиба с точки зрения послеоперационного контроля боли у пациентов, перенесших операцию слияния позвонков поясничного отдела позвоночника, проводилось K. Siribumrungwong et al. Каждый пациент получал кеторолак, парекоксиб или плацебо путем инъекции за 30 мин до оперативного вмешательства. Эффективность послеоперационного контроля боли оценивали с помощью словесной численной шкалы. Также для анализа учитывались различные послеоперационные факторы (общий прием опиоидов, осложнения и оценка кровопотери). Превентивное обезболивание пациентов с использованием как кеторолака, так и парекоксиба показало более эффективный ранний послеоперационный контроль боли, чем в контрольной группе [25].

Одним из наиболее масштабных исследований эффективности и безопасности кеторолака стал метаанализ De Oliveira et al. [26], в который было включено 13 рандомизированных клинических исследований с участием 782 пациентов. В ходе исследований кеторолак назначали в дозе 30 и 60 мг однократно до или после хирургического вмешательства. Средняя взвешенная разница комбинированных эффектов показала преимущества кеторолака по сравнению с плацебо для таких показателей, как выраженность послеоперационной боли, уменьшение потребления опиоидов, особенно проявившееся при внутримышечном введении кеторолака, а также снижение частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты (при применении кеторолака в дозе 60 мг – почти в 2 раза). Авторы пришли к выводу, что даже разовая доза кеторолака является эффективным дополнением схемы снижения интенсивности послеоперационной боли.

Также требует особого внимания новая лекарственная форма кеторолака – назальный спрей, зарегистрированный на данный момент в США и Западной Европе. Американские ученые N. Singla et al. [27] провели масштабное исследование, в котором сравнивали эффективность данного препарата и плацебо у пациентов после различных хирургических вмешательств. Кеторолак уже через 20 мин после первого введения обеспечивал достоверное уменьшение боли и улучшение самочувствия пациентов. При этом в группе больных, получавших активное лечение, наблюдалось снижение дозы морфина на 26%. В целом ряде исследований была показана высокая обезболивающая активность кеторолака при интраназальном пути введения [28, 29]. Таким образом, применение кеторолака в виде спрея может уменьшить потребность в наркотических анальгетиках [30].

Зависимость болеутоляющего эффекта кеторолака от введенной дозы изучалась Национальным институтом здоровья США в 2015 г. в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании. Оно было посвящено сравнительной эффективности 3 доз кеторолака (10, 15 и 30 мг), вводимых внутривенно для лечения умеренной и сильной боли. Было определено, что дозы, превышаю-

Таблица 1. Общая оценка эффективности лекарственных препаратов группы НПВП

Лекарственный препарат	Разница между исходным уровнем интенсивности боли и спустя 180 мин после введения препарата, баллы	Достоверность (p) между исходным уровнем интенсивности боли и спустя 180 мин после введения препарата
Кеторолак	42,6	p<0,05
Диклофенак натрия	33,6	p<0,05
Комбинированный препарат (метамизол натрия, питофенон и фенпивериния бромид)	25,4	p<0,05
Парацетамол	24,7	p<0,05

щие 10 мг кеторолака, не обеспечивают дополнительного обезболивания и не повышают риск развития побочных эффектов. Внутривенное введение кеторолака в дозе 10 мг столь же эффективно при лечении тяжелой острой боли у пациентов, как и введение 15 или 30 мг [31].

Хотелось бы обратить внимание на отечественные исследования, посвященные эффективности препарата кеторолак при различных видах боли.

В исследовании, проведенном в многопрофильной стоматологической клинике г. Екатеринбурга в 2012 г., изучалась анальгетическая эффективность кеторолака в комплексном лечении лицевой боли. Интенсивность боли, ее влияние на трудоспособность оценивались путем опроса 42 пациентов с помощью специальных анкет и ВАШ до терапии и через 5 дней после курсового приема кеторолака. Результаты исследования показали, что интенсивность боли снизилась у 53% пациентов, у 21% пациентов боль была устранена. Через 5 дней терапии препаратом болевой синдром был полностью купирован у 61% пациентов, что позволяет судить о его выраженной анальгетической активности [32].

Это подтвердилось и исследованием с использованием препарата кеторолак у пациентов после хирургических стоматологических манипуляций. Прием кеторолака (10 мг перорально) осуществлялся непосредственно после хирургических манипуляций, на фоне действия анестетика. Результаты показали, что все пациенты не наблюдали усиления болевых ощущений через 1–2 ч после операций, когда снижалось действие анестетика. При этом побочные эффекты при непродолжительном лечении пациентов не наблюдались. Это позволило рекомендовать данный препарат пациентам с послеоперационными болями [33].

Изучение эффективности препарата кеторолак в послеоперационном периоде (выполнялась вестибулопластика) показало, что он может быть использован в качестве болеутоляющего средства как сразу после операции, так и в реабилитационный период. Это подтверждалось высокой скоростью наступления обезболивающего эффекта (40 мин) и уменьшением интенсивности болевых ощущений у всех пациентов [34].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЕТОРОЛАКА С ДРУГИМИ ПРЕДСТАВИТЕЛЯМИ ГРУППЫ НПВП

Заслуживают внимания сравнительные исследования эффективности и безопасности кеторолака и других представителей группы НПВП для купирования болевого синдрома.

Таблица 2. Нежелательные эффекты при назначении обезболивающих препаратов группы НПВП

Лекарственный препарат	Доля больных, у которых обнаружена аллергическая реакция, %			
	Крапивница	Диспепсия	Местные реакции	Всего
Кеторолак	2,9	9,4	—	12,3
Диклофенак натрия	5,7	11,5	2,5	19,7
Комбинированный препарат (метамизол натрия, питофенон и фенпивериния бромид)	10,7	—	10,7	21,4
Парацетамол	—	—	—	—

В одно из исследований было включено 627 пациентов с острой болью или рецидивом хронической боли, находившихся на стационарном лечении в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи. В качестве препаратов сравнения были использованы кеторолак, диклофенак натрия, парацетамол и комбинированный препарат, содержащий метамизол натрия, спазмолитик питофенон и ганглиоблокатор фенпивериния бромид. Наиболее выраженный (42,6 балла) и быстрый (48,7 мин) обезболивающий эффект ощутили пациенты, которым был назначен кеторолак (табл. 1) [35]. При этом доля пациентов, принимавших кеторолак, у которых были обнаружены побочные реакции в виде аллергии, составила всего 12,3%, что было ниже, чем у комбинированного препарата и диклофенака натрия (табл. 2).

Сравнение анальгетической активности препаратов кеторолак и диклофенак проводилось также у пациентов на этапе оказания скорой медицинской помощи. Интенсивность болевого синдрома и эффективность проводимой терапии оценивались с помощью ВАШ и шкалы облегчения боли, определялось время наступления полного обезболивания. Результаты исследования показали, что разница в интенсивности боли до и после лечения, оцененная по шкале ВАШ, при внутримышечном введении кеторолака составила $77,8 \pm 1,9$, а при введении диклофенака – $60,0 \pm 4,6$. Средний балл по шкале облегчения боли составил для диклофенака $2,17 \pm 0,21$, что достоверно ($p < 0,01$) уступало кеторолаку. Таким образом, среди исследуемых препаратов кеторолак обладает более выраженным анальгетическим действием и может быть рекомендован для обезболивания на этапе скорой медицинской помощи [1].

Эффективность и безопасность НПВП неселективного действия (кеторолака, метамизола натрия и парацетамола) сравнивались также у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов. Более выраженный обезболивающий эффект по ВАШ отмечался у пациентов, получавших внутривенные инъекции кеторолака. В этой группе исследуемых также наблюдалось наиболее короткое время до первого активного движения после проведения операции. Это свидетельствует о том, что кеторолак является альтернативой наркотическим анальгетикам при оперативных вмешательствах при заболеваниях суставов [36].

Эффективность использования различных форм кеторолака в лечении болевого синдрома была изучена в открытом

клиническом исследовании на базе Винницкого национального медицинского университета с участием 115 пациентов. Общая длительность лечения больного в исследовании составила 3 дня. На первом этапе лечения больным назначали кеторолак в виде 2-кратной внутривенной инъекции в дозе 60 мг, затем внутримышечно (30 мг 2 р./сут) в течение 2-х сут, на 3-и сут – в таблетированной форме в суточной дозе 20–30 мг (по 10 мг 2–3 р./сут). Авторы исследования считают, что кеторолак во всех лекарственных формах оказывает достоверно выраженное обезболивающее действие и может быть с успехом использован для эффективного купирования выраженных болевых синдромов при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата как в стационарной, так и в амбулаторной травматологической практике [37].

ИЗУЧЕНИЕ ПРОФИЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ КЕТОРОЛАКА

Противоположной стороной высокого лечебного потенциала кеторолака являются побочные эффекты, возникающие при его применении, наиболее частые из которых – поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения – относятся к числу класс-специфических и связаны с подавлением активности изомера ЦОГ-1. Были также зарегистрированы случаи смерти, тяжелых кровотечений и развития острой почечной недостаточности после введения кеторолака [38, 39]. Однако имеются достоверные доказательства того, что эти побочные эффекты минимизируются при соблюдении дозировок и контроле продолжительности приема кеторолака (до 5 дней) [40].

Так как внимание всей медицинской общественности в последние годы приковано к проблеме отрицательного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы, необходимо более подробно остановиться на изучении возможного влияния кеторолака на возникновение кровотечений в послеоперационный период и на увеличении риска развития кардиоваскулярных осложнений при его применении.

Метаанализ 27 рандомизированных контролируемых исследований случаев нежелательных реакций при приеме кеторолака показал, что частота послеоперационных кровотечений не была значительно увеличена по сравнению с таковой в группе контроля, при этом нежелательные явления в этих группах также не были статистически различны [41]. Было также определено, что использование кеторолака при проведении кардиохирургических вмешательств у особых групп педиатрических пациентов при его правильном дозировании и продолжительности терапии связано с минимальным риском развития кровотечения или нарушения функции почек [42].

Изучение влияния введения кеторолака на уровень гемоглобина и риск возникновения кровотечений проводилось на пациентах после первичной эндоскопической хирургии пазух. Результаты исследования 34 пациентов показали отсутствие достоверных различий в уровне гемоглобина между группами, получавшими после операции кеторолак внутривенно в дозе 30 мг и фентанил внутривенно 25 мкг [43].

Также представляет интерес многоцентровое рандомизированное клиническое испытание, посвященное сравнению риска развития побочных эффектов в группах пациентов (11 245 человек), получавших кеторолак, диклофенак

или кетопрофен после «больших» хирургических операций. Частота послеоперационных кровотечений составила 1,1%, 1,4% и 0,6% в данных группах соответственно. При этом ЖК-кровотечения возникли лишь у 4 больных (причем среди них не было пациентов, получавших кеторолак) [44].

Согласно рекомендациям Food and Drug Administration, основанным на анализе систематического обзора и метаанализе сотрудничества исследователей коксидов и традиционных НПВП отдела обслуживания клинических исследований и эпидемиологических исследований Университета Оксфорда, в инструкции по использованию препаратов группы НПВП (включая кеторолак) необходимо внести информацию о риске развития инсульта и приступов стенокардии при их приеме. Также в этих рекомендациях сообщается об ассоциированном с приемом НПВП риске развития сердечной недостаточности [45].

Увеличение риска развития кардиоваскулярных осложнений описывалось также в обновленном обзоре специалистов Therapeutic Goods Administration (TGA) Министерства здоровья Австралии. TGA рекомендует использовать все НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты) с осторожностью у лиц, перенесших инфаркт миокарда, при наличии стенокардии, сердечной недостаточности, гиповолемии, а также при поражениях периферических сосудов [46].

Изучение базы данных системы национального медицинского страхования Тайваня, включающей пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), показало, что наиболее высоким риском, связанным с ОИМ, среди 3 парентеральных и 14 пероральных форм НПВП обладал кеторолак [47].

Для снижения риска развития кардиоваскулярных событий перед назначением кеторолака пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы необходимо принимать меры для их минимизации, включающие индивидуальную оценку факторов риска, соотношение польза/риск развития осложнений, проведение оценки артериального давления, функции почек и массы тела [46].

Однако имеются и противоположные данные, полученные у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Так, при анализе результатов ретроспективного наблюдательного исследования, в котором пациенты получали кеторолак с целью обезболивания после коронарного шунтирования или замены клапанов сердца, было установлено, что такие пациенты имели сходные или лучшие послеоперационные исходы по сравнению с пациентами, которые кеторолак не принимали. Эти данные указывают на необходимость дальнейших исследований в отношении послеоперационного применения кеторолака при кардиохирургических вмешательствах [48].

Интерес представляет вопрос взаимодействия кеторолака с другими НПВП и препаратами других групп. Так, одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП однонаправленного действия, препаратами кальция, глюкокортикоидами, этанолом может привести к образованию язв ЖКТ и развитию желудочно-кишечных кровотечений. Совместное назначение кеторолака с парацетамолом повышает нефротоксичность, а с метотрексатом – гепато- и нефротоксичность препарата. Из-за способности снижать продукцию простагландина кеторолак может вызвать гастроинтестинальные симптомы и нефротоксический эффект и должен быть использован с осторожностью у пациентов с хроническими расстройствами этих органов и систем [12].

Таблица 3. Взаимодействие кеторолака с другими лекарственными средствами

Взаимодействующее ЛС	Результат взаимодействия
Антиагреганты	Повышение риска развития кровотечений
Антитромботические средства, антагонисты витамина К	Несовместимость (в высоких дозах), риск развития желудочно-кишечных кровотечений, потенцирование антиагрегантного эффекта
Вальпроат натрия	Нарушение агрегации тромбоцитов
Верапамил	Повышение концентрации в плазме верапамила
Гипотензивные препараты	Ослабление гипотензивного эффекта
Дигоксин	Степень связывания кеторолака с белками не меняется
Диуретики	Ослабление диуретического эффекта за счет снижения синтеза простагландинов
Ингибиторы АПФ	Повышение нефротоксичности кеторолака
Инсулины	Усиление гипогликемического действия (необходим перерасчет дозы)
Кортикотропин	Повышение риска образования язв ЖКТ и развития желудочно-кишечных кровотечений
ЛС, блокирующие канальцевую секрецию	Снижение клиренса кеторолака и повышение его концентрации в плазме
ЛС, конкурирующие за связь с белками плазмы	Повышение концентрации ЛС из-за связывания с белками плазмы (фармакокинетическое взаимодействие)
ЛС с нефротоксическим действием	Усиление выраженности нефротоксического действия
Метотрексат	Возможно замедленное выведение метотрексата
Нифедипин	Повышение концентрации в плазме нифедипина
НПВП	Фармацевтическая несовместимость
Опиоидные анальгетики	Потенцирование эффекта
Пентоксифиллин	Повышение риска развития кровотечений
Пероральные антикоагулянты	Повышение риска развития кровотечений
Пероральные гипогликемические ЛС	Усиление гипогликемического действия (необходим перерасчет дозы)
Препараты золота	Увеличение риска развития поражения почек
Препараты лития	Фармацевтическая несовместимость
Пробенецид	Увеличивается период полувыведения кеторолака, и повышается его концентрация в плазме
Трамадол	Фармацевтическая несовместимость
Фуросемид	У лиц с нормоволемией кеторолак снижает диуретический эффект фуросемида на 20%
Цефамандол, цефоперазон, цефотетан	Повышение риска развития кровотечений
Этанол	Повышение риска образования язв ЖКТ и развития желудочно-кишечных кровотечений

Существенную роль в развитии побочных реакций кеторолака могут играть негативные последствия нерационального комбинирования препарата с другими ЛС (табл. 3) [49–52]. Рациональная фармакотерапия кеторолаком предполагает строгое соблюдение предостережений, которые могут существенно повлиять на эффективность и безопасность медицинского применения препарата [49, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая обезболивающая эффективность и хороший профиль безопасности кеторолака, доказанный в исследованиях, посвященных послеоперационному и периоперационному обезболиванию в больших международных исследованиях, позволяют рекомендовать его как препарат первой линии при купировании болевого синдрома. Результаты анализа литературных данных показали, что кеторолак может активно применяться в качестве парентерального обезболивающего средства как важный компонент мультимодальной аналгезии при «больших» хирургических операциях и серьезных травмах. Использование кеторолака в качестве монотерапии позволяет контролировать боль после амбулаторных хирургических вмешательств (например, в стоматологии), при травматических медицинских манипуляциях и болезненных процедурах. Этот препарат эффективен также для купирования почечной и билиарной колики, острой боли в спине, головной боли напряжения и мигрени, может быть назначен при дисменорее и т. д.

Использование различных лекарственных форм препарата кеторолак позволяет максимально индивидуализировать программы послеоперационного обезбоживания и повысить качество жизни и удовлетворенность пациентов лечением.

Литература

1. Тамкаева М.А., Коцелапова Э.Ю., Сугаипов А.А., Шамуилова М.М. Эффективность кеторолака для купирования острых болевых синдромов // Острые и неотложные состояния в практике врача. 2013. № 6(37). С. 12–16 [Tamkayeva M.A., Kotselapova E.YU., Sugaiyov A.A., Shamuilova M.M. Effektivnost' ketorolaka dlya kupirovaniya ostrykh bolevykh sindromov // Ostrye i neotlozhnyye sostoyaniya v praktike vracha. 2013. № 6(37). S. 12–16 (in Russian)].
2. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома // Российский медицинский журнал. 2013. № 34. С. 1734–1737 [Maksimov M.L. Sovremennyye podkhody k terapii bolevogo sindroma // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2013. № 34. S. 1734–1737 (in Russian)].
3. IASP Committee on Taxonomy [Электронный ресурс]. URL: <http://www.iasp-pain.org> (дата обращения: 13.02.2018).
4. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли: клин. рек. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. 67 с. [Osipova N.A., Abuzarova G.R., Petrova V.V. Printsipy primeneniya analgeticheskikh sredstv pri ostroy i khronicheskoy boli: klin. rek. M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdravsotsrazvitiya Rossii, 2010. 67 s. (in Russian)].
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с. [Karateyev A.Ye., Yakhno N.N., Lazebnik L.B. i dr. Primeniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskiye rekomendatsii. M.: IMA-PRESS, 2009. 167 s. (in Russian)].
6. Шавловская О.А. Клиническая эффективность и переносимость кеторолака в терапии болевых синдромов // Consilium Medicum. 2013. № 2. С. 85–88 [Shavlovskaya O.A. Klinicheskaya effektivnost' i perenosimost' ketorolaka v terapii bolevykh sindromov // Consilium Medicum. 2013. № 2. S. 85–88 (in Russian)].
7. Лебедева Р.Н. Нестероидные противовоспалительные и другие ненаркотические анальгетики в лечении острой боли [Электронный ресурс]. URL: http://www.medlibrary.ru/library/?rubric_id=15 (дата обращения: 13.02.2018) [Lebedeva R.N. Nesteroidnyye protivovospalitel'nyye i drugie nenarkoticheskiye analgetiki v lechenii ostroy boli (in Russian)].
8. Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management // Drug. 1997. Vol. 53. P. 139–188.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>