

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

10-12 ГОДИН ВИРАЖЕНОЇ СТІЙКОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ^{1,2,*}



Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 30 мг кеторолаку трометаміну; **допоміжні речовини:** натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфат безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг; **допоміжні речовини:** лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В15. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Таблетки: короточасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. **Спосіб застосування:** Режим дозування розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® встановлюють індивідуально з урахуванням вираженості больового синдрому. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Препарат у формі таблеток Кетолонг-Дарниця® призначають по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Загальна добова доза розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® не повинна перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату та до інших НПЗЗ. Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі. Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий кроволив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез. Тяжкі порушення функцій нирок. Порушення згортання крові. Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин). Тяжка серцева, печінкова недостатність. Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка. Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Препарат протипоказаний при переїмах. Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію. Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів. Не застосовувати як анагетичний засіб перед і під час оперативного втручання. Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату. **Побічні реакції.** Анорексія, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі і перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у людей літнього віку), гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, мелена, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту; печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ; головний біль, запаморочення, судороги, психотичні реакції, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, зниження та втрата слуху; сильний біль у місці проєкції нирок, часте сечовипускання, олігурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, нефротичний синдром, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація; пурпура, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаєлла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, експлозивний дерматит, бульозний дерматоз. **Особливості застосування:** Розчин для ін'єкцій: рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару, максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Таблетки: максимальна тривалість лікування не має перевищувати 7 днів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/2190/01/01, UA/2190/02/01. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.arteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонгу-Дарниця розчину для ін'єкцій.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Сучасні підходи до лікування післяопераційного больового синдрому

Гострий післяопераційний біль (ПОБ) дотепер залишається невирішеною проблемою навіть для систем охорони здоров'я країн із високим рівнем економічного розвитку. Так, за даними епідеміологічних досліджень у США, адекватний контроль ПОБ досягається менш ніж у 30% пацієнтів. Незважаючи на те що в Україні подібних досліджень не проводили, можна припустити з високою частотою вірогідності, що ситуація щодо контролю ПОБ ще гірша. Йдеться не лише про страждання пацієнта, справа полягає в тому, що ПОБ асоціюється з підвищенням ризику післяопераційних ускладнень (серцево-судинних, тромбоемболічних, інфекційних та ін.), із хронізацією больового синдрому, зі збільшенням тривалості госпіталізації тощо. Яким чином можна підвищити ефективність знеболювання і завдяки цьому покращити результати оперативних втручань? Спробуємо дати якомога більш розгорнуту відповідь на ці запитання.

Виникнення больового імпульсу, як відомо, відбувається на периферії внаслідок стимуляції ноцицепторів. Далі імпульс передається до вищих відділів нервової системи за допомогою як мінімум трьох нейронів — від рецепторів до спинного мозку, від спинного мозку до таламуса й інших больових центрів, від таламуса до відповідних соматосенсорних зон кори головного мозку, де, власне, й формується больове відчуття. У відповідності із зазначеними ланками передачі больового імпульсу виділяють кілька основних етапів формування больового відчуття: ноцицепція (стимуляція больових рецепторів), трансмісія (передача імпульсу по ланцюгу нейронів) і перцепція (формування больового відчуття на рівні кори головного мозку). Високої ефективності знеболення гострого болю у відповідь на uszkodження можна досягти за умови впливу на всі ланки цього шляху.

Говорячи про купування ПОБ, не можна не згадати про ще один важливий механізм його посилення — сенситизацію. На периферії сенситизація розвивається внаслідок активації більшої кількості ноцицепторів. Так, у нормі функціонує всього близько 10% ноцицепторів, проте в разі uszkodження тканин (травма, операційна рана, опік тощо) і розвитку локального запалення активуються також і ті рецептори, що перебували у спокої. Відповідно, зі збільшенням активно функціонуючих ноцицепторів підвищується чутливість (гіпералгезія), а отже, й інтенсивність сформованого больового імпульсу.

Таким чином, при ПОБ особливої уваги заслуговує периферичний компонент формування больового синдрому, зокрема тканинне запалення. Саме тому призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) до проведення оперативного втручання запобігає розвитку запалення і, відповідно, знижує вираженість сенситизації. Тобто ефекти НПЗП реалізуються переважно не за рахунок купування існуючого болю, а завдяки його профілактиці.

Ще не так давно основним або навіть винятковим методом післяопераційного знеболення були опіати. Вони дійсно є доволі потужними аналгетиками, однак унаслідок вузького терапевтичного інтервалу й високого ризику побічних ефектів (дихальної депресії, тривалої седатії, нудоти, блювання, свербіжу, затримки сечі, порушень кишкової перистальтики тощо) широке застосування опіатів рекомендують обмежувати. В якості ефективної і більш безпечної альтернативи був запропонований так званий мультимодальний підхід до лікування ПОБ, який передбачає використання декількох методів / засобів аналгезії, що впливають на різні ланки патогенезу больового синдрому. Схема знеболювання складається кожного разу індивідуально залежно від проведеного втручання, особливостей перебігу хвороби, переваг того чи іншого препарату тощо. Така стратегія дозволяє істотно знизити дозу опіатів, а в багатьох випадках навіть відмовитися від їх використання.

Вибір конкретної схеми періопераційної аналгезії визначається перш за все інтенсивністю болю. Сьогодні експерти рекомендують застосовувати ступінчатий підхід до знеболення, більш відомий як «аналгетичні сходи». Він передбачає стартове призначення ненаркотичних аналгетиків із додаванням у разі потреби опіатів (спочатку слабких, а потім і більш потужних). Переведення пацієнта з одного рівня знеболення на наступний здійснюється у разі відсутності відповіді на препарати, призначені навіть у максимальних дозах.

Слід зазначити, що на всіх шаблях аналгетичних сходинок присутні НПЗП — починаючи з монотерапії при болю малої інтенсивності та закінчуючи комбінацією з опіатами в разі дуже вираженого болю. Якщо на тлі монотерапії НПЗП біль купується недостатньо, аналгетичний ефект спочатку підсилюють додаванням парацетамолу, габапентиніду, кетаміну, використання місцевих і регіонарних технік анестезії й тільки

після цього — опіатів. Категорично забороняється одночасний прийом декількох НПЗП, оскільки при цьому ризик виникнення побічних ефектів стрімко зростає.

Для досягнення вираженого опіоїдзберігаючого ефекту доцільно призначати НПЗП із максимальною ефективністю. Сьогодні одним із найбільш потужних аналгетиків цього класу препаратів визнаний кеторолак. За даними низки авторів, аналгетична активність кеторолаку не поступається опіатам при значно меншій частоті небажаних явищ (Cepeda J. et al., 2005; Sethi P. et al., 2014 [та ін.]).

Одним із найбільш масштабних робіт з оцінки ефективності й безпеки кеторолаку в післяопераційному знеболенні став метааналіз G. De Oliveira і співавт. (2012), в який було включено 13 рандомізованих клінічних досліджень за участю 782 пацієнтів. Препарат вводили одноразово в дозі 30 або 60 мг. Було показано, що порівняно з плацебо препарат знижував інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) в 2-3 рази. Він дозволяв зменшити дозу наркотичних аналгетиків у післяопераційному періоді в середньому в 1,7 разу порівняно з плацебо з аналогічним зменшенням частоти побічних ефектів опіоїдів. Частота розвитку нудоти і блювання при використанні кеторолаку була в 2 рази нижча за таку в разі застосування наркотичних аналгетиків.

У дослідженні Y.D. Yu і співавт. (2018) оцінювали ефективність кеторолаку в якості післяопераційного знеболення в пацієнтів, що перенесли радикальну цистектомію з приводу раку сечового міхура. У дослідження було включено 70 пацієнтів, яких рандомізували порівну на 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=35) отримували в післяопераційному періоді кеторолак, пацієнти 2-ї групи (n=35) — морфін. У групі кеторолаку було зазначено виражене зникнення післяопераційного блювання (p=0,001) та часу до відновлення моторики кишечника (p=0,001) порівняно з групою морфіну. Статистично значущі відмінності між двома групами щодо ефективності купування болю, тривалості госпіталізації та післяопераційних ускладнень були відсутні. Автори роботи зробили висновок, що кеторолак є відносно ефективним у лікуванні болю та кращого відновлення роботи шлунково-кишкового тракту після радикальної цистектомії.

Ще однією сучасною стратегією боротьби з ПОБ і його хронізацією є запобіжна аналгезія, тобто початок застосування аналгетиків перед операцією, що знижує периферичну й центральну сенситизацію. Ефективними засобами для такої аналгезії є НПЗП і місцеві анестетики. Наприклад, E.R. Mariano і співавт. (2016) рекомендують у разі мініінвазивних втручань на органах черевної порожнини або втручань на черевній стінці (герніопластики), що проводяться під загальною анестезією, таку схему запобіжної аналгезії:

- блокада поперечного простору живота за допомогою 20 мл 0,2% розчину ропівакаїну на обидва боки перед операцією або виведенням з наркозу;
- фентаніл від 100 до 250 мкг внутрішньовенно під час вступного наркозу і протягом операції;
- парацетамол 1000 мг внутрішньовенно після введення в наркоз (не показаний при дисфункції печінки);
- кеторолак 30 мг внутрішньовенно перед виведенням із наркозу після досягнення гемостазу (не показаний при дисфункції нирок або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі).

Як відомо, основним фактором ризику розвитку хронічного ПОБ вважається незадовільне його купування в гострому періоді внаслідок розвитку периферичної та центральної сенситизації. Ще одним важливим фактором хронізації ПОБ є персистуюче запалення, на яке можна впливати за допомогою НПЗП. З метою оцінки впливу різних аналгетиків на ризик розвитку хронічного ПОБ D. Bugada і співавт. (2016) провели дослідження за участю 200 пацієнтів, яким

проводилася герніопластика під загальною, спінальною або місцевою анестезією. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: хворим 1-ї групи було призначено кеторолак 30 мг внутрішньовенно кожні 8 год протягом перших 24 год після операції, а потім — кеторолак 10 мг перорально кожні 8 год протягом 3 днів після виписки; хворі 2-ї групи отримували трамадол 100 мг внутрішньовенно (50 мг при масі тіла менше 50 кг) кожні 8 год протягом перших 24 год після операції і трамадол 37,5 мг / ацетамінофен 325 мг перорально кожні 8 год після виписки.

Усім пацієнтам дозволявся додатковий прийом парацетамолу 1000 мг за потреби. В остаточний аналіз було залучено 194 хворих. Про розвиток хронічного болю протягом 3 міс повідомили 18 (9,3%) пацієнтів. Аналіз до- і післяопераційних результатів показав, що з більш вираженим синдромом хронічного ПОБ асоціювався вихідний прозапальний статус (підвищене нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення) і наявність артеріальної гіпертензії. У пацієнтів із боєм через місяць після операції спостерігався значно вищий ризик її наявності через 3 міс, що підтверджує необхідність адекватного купування болю в ранньому післяопераційному періоді. Трамадол був менш ефективним у пацієнтів із прозапальним статусом, у той час як кеторолак продемонстрував стабільну аналгетичну активність в обох групах. Цей результат був закономірним, адже чим більш вираженим є запалення, тим більше переваг має призначення саме НПЗП, а не опіатів. Вища ефективність кеторолаку встановлена в разі його комбінації з місцевою та регіонарною анестезією порівняно із загальною анестезією під час операції.

Важливим моментом при виборі НПЗП є оцінка їхньої безпеки. Деякі побоювання фахівців відносно періопераційного використання НПЗП були пов'язані з підвищенням кровоточивості під час хірургічного втручання. Gobble і співавт. (2014) на підставі проведеного метааналізу (27 досліджень, 2314 пацієнти) вперше показали, що кеторолак не підвищує ризик періопераційної крововтрати при достатньому контролі болю. Автори дослідження зробили висновок, що кеторолак слід розглядати як препарат вибору для контролю періопераційного болю, особливо в разі необхідності обмеженого використання опіоїдів.

Так само як з іншими НПЗП, при призначенні кеторолаку слід ураховувати протипоказання. Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) у 2006 р. опублікувало обмежувальні документи стосовно побічних ефектів НПЗП. Так, призначення НПЗП протипоказано при: гострій пептичній виразці або гастроінтестинальній кровотечі; запальних захворюваннях кишечника; тяжких алергічних реакціях в анамнезі у відповідь на застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП; тяжких порушеннях функції печінки; застійній серцевій недостатності; ішемічній хворобі серця; патології периферичних артерій; цереброваскулярних захворюваннях; після аортокоронарного шунтування.

Отже, проблема лікування післяопераційного больового синдрому не втрачає своєї актуальності, а головним завданням, яке стоїть перед лікарем, є досягнення максимального знеболення при мінімальному ризику побічних ефектів. Досягти цієї мети допомагає застосування кеторолаку як ефективного засобу запобіжної аналгезії (у складі премедикації) у вигляді монотерапії у разі помірного болю, а також як компонента мультимодальної збалансованої післяопераційної аналгезії, у тому числі в комбінації з контрольованою пацієнтом опіатною аналгезією в режимі подовженої інфузії.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України пролонгований кеторолак представлений препаратом Кетолонг-Дарниця® виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Поєднання активної речовини з полімерною субстанцією (полівінілпіролідом) забезпечує пролонговане вивільнення кеторолаку, що дозволяє досягти більшої стабільності й тривалості аналгезуючого ефекту — до 8-12 год, у той час як тривалість дії непродлонгованих форм кеторолаку не перевищує 4-6 годин. Завдяки пролонгованій дії препарату Кетолонг-Дарниця® вдається знизити не тільки кратність ін'єкцій до 1-3 раз на добу, але й сумарну добову потребу в препараті, що забезпечує суттєве зниження частоти побічних ефектів.

Підготував В'ячеслав Килимчук

