

# Лікування тяжкого болю при остеоартриті: чи є альтернатива внутрішньосуглобовим кортикостероїдам?

**Біль є одним із найважливіших клінічних проявів остеоартриту (ОА). Його причинами є ураження кісток (остеофіти, мікроінфаркти, підвищення тиску в кістковомозковому каналі, остеопороз), вторинне запалення суглобів (синовіт і розтягнення капсули суглоба), ураження навколосуглобових тканин (пошкодження зв'язок, спазм м'язів, гіпоксія, венозний стаз), психоемоційні фактори (тривога, депресія). Пацієнтам із помірним і тяжким болем унаслідок ОА, які не відповідають на препарати першої лінії (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП) або не можуть переносити їх тривале застосування, рекомендовано внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів (КС). Однак останнім часом зростає занепокоєність щодо побічної дії внутрішньосуглобових ін'єкцій КС, що вимагає пошуку ефективної та безпечної альтернативи.**

## Внутрішньосуглобові КС при ОА: що рекомендують клінічні настанови?

Відповідно до нещодавно оновлених настанов із ведення ОА Американської колегії ревматології та Фонду артрити (ACR/AF, 2019), внутрішньосуглобові КС можуть застосовуватися для короткострокового симптоматичного ефекту при ОА колінного та/або кульшового суглоба. У рекомендаціях Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу, ОА та м'язово-скелетних захворювань (ESCEO, 2019) зазначається, що внутрішньосуглобові КС є ефективнішими, ніж плацебо та внутрішньосуглобова гіалуронова кислота, в короткостроковій перспективі (2-4 тиж) і їх ефективність може бути вищою в пацієнтів із тяжкішим болем. Утім, повторні курси внутрішньосуглобових КС мають обмежений вплив на симптоми й не чинять позитивного ефекту на структуру суглобів у довгостроковій перспективі. У настановах Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI, 2019) застосування внутрішньосуглобових КС у пацієнтів з ОА колінного суглоба має лише умовну рекомендацію й тільки для короткострокового полегшення болю.

## Внутрішньосуглобові КС: побічні ефекти й протипоказання

Крім відомих системних побічних ефектів КС (гіпо- чи гіперпігментація шкіри, збільшення маси тіла, катаракта та глаукома, гіпертензія, підвищення ризику інфекцій, зміни настрою тощо), специфічні ускладнення внутрішньосуглобових ін'єкцій КС включають прискорене прогресування ОА, переломи внаслідок субхондральної недостатності та швидке руйнування суглоба з втратою кістки (рис.).



**Рис. Рентгенографія (а) та магнітно-резонансна томографія (б) (обидві в прямій проекції) в 69-річного чоловіка, який отримував внутрішньосуглобові ін'єкції КС щодо болю в правому колінному суглобі та в якого через 11 міс після лікування внаслідок субхондральної недостатності стався перелом медіального мищелка стегнової кістки (позначений стрілками) (Kompel A.J. et al., 2019)**

Протипоказання до внутрішньосуглобових ін'єкцій КС:

- бактеріємія, сепсис;
- пері- чи інтраартикулярні інфекції (септичний артрит, періартикулярний целюліт, остеомієліт);
- значне пошкодження шкіри в цільовій ділянці;
- відома гіперчутливість до ін'єкцій КС;
- інтраартикулярний чи остеохондральний перелом у цільовій ділянці;
- тяжка деструкція суглоба, штучний суглоб;
- неконтрольована коагулопатія.

## Кеторолак – ефективна альтернатива КС

НПЗП – це лікарські засоби, що найчастіше застосовуються для пероральної терапії ОА. Вони не спричиняють побічної дії, властиві КС, але при цьому забезпечують потужні протизапальний і знеболювальний ефекти. Утім, тривале застосування НПЗП асоціюється зі шлунково-кишковими, кардіоваскулярними й нирковими ускладненнями, особливо в пацієнтів похилого віку. У пацієнтів із вираженим больовим синдромом унаслідок ОА розумною альтернативою КС (як системним, так і внутрішньосуглобовим), а також тривалим курсам традиційних НПЗП є кеторолак.

Кеторолак (Кетанов®) – це НПЗП, який доступний у різних лікарських формах і має потужний знеболювальний потенціал. Ефективність кеторолаку добре вивчена в лікуванні помірного й тяжкого болю в багатьох клінічних ситуаціях, зокрема при ОА (Ketorolac tromethamine monograph for professionals, 2019; Long-term ketorolac use: an evidence-based summary of safety and efficacy. Drug News Update, 2003).

Головною клінічною перевагою кеторолаку є швидка та потужна знеболювальна дія, за ступенем якої він є зіставним із морфіном і перевершує більшість НПЗП, як-от диклофенак, ібупрофен, кетопрофен та ін. (Шавловська О.А., 2013; Супрун Е., 2016). Однак, на відміну від наркотичних анагетиків, кеторолак не пригнічує дихання, не спричиняє лікарської залежності, не має седативної дії й не призводить до спазму гладкої мускулатури внутрішніх органів (Jelinek G.A., 2000). У дослідженнях *in vivo* було продемонстровано, що в разі внутрішньосуглобового введення кеторолак чинить нейтральну дію на суглобовий хрящ, подібну до такої фізіологічного розчину (Dogan N. et al., 2004).

## Нові дані про ефективність кеторолаку при ОА

У січні 2020 року на Міжнародній конференції Американської федерації медичних досліджень (AFMR) учені з Вашингтонського університету (США) представили нові дані щодо порівняльної ефективності та безпеки КС і кеторолаку при ОА. У подвійному сліпому дослідженні 110 пацієнтів (загалом 52 кульшових і 58 колінних суглобів) із помірно чи тяжкою дегенерацією суглобів рандомізували на лікування кеторолаком або тріамцинолоном у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій під ультразвуковим контролем. Біль у суглобах і суглобову функцію оцінювали за візуальною аналоговою шкалою, шкалами KOOS Jr. і HOOS Jr. до початку лікування, через 1 тиж, 1 і 3 міс. У всіх цих часових точках кеторолак і тріамцинолон однаково та статистично значимо зменшували за всіма шкалами. Автори дійшли висновку, що в полегшенні болю й покращенні суглобової функції кеторолак є принаймні так само ефективним, як і тріамцинолон, а отже, може застосовуватися як дієва й безпечніша альтернатива КС (Jurgensmeier K. et al., 2020).

## Кеторолак є економічно вигідним лікуванням ОА

КС можуть бути ефективними в разі тяжкого перебігу ОА, проте при цьому є досить дорогими.

Група військових медиків із медичного центру Брук армії США за сприяння співробітників Інституту остеоартрології Південного Техасу поставила собі за мету знайти рівноцінну за ефективністю, але доступнішу альтернативу

(Bellamy J.L. et al., 2016). Вибір припав на кеторолак, який раніше продемонстрував користь у лікуванні ОА. Так, він успішно зменшував больовий синдром при введенні в задню капсулу колінного суглоба, а також виявився досить ефективним у комбінації з гіалуроновою кислотою. Автори припустили, що механізм дії кеторолаку, а саме інгібування циклооксигенази та синтезу простагландинів, дасть змогу використовувати його для гальмування реакцій запалення в суглобі й тим самим без будь-яких оперативних втручань утримувати ОА в стадії ремісії.

Військові медики спробували відповісти на чотири запитання:

1. Яким має бути ефект від внутрішньосуглобового введення кеторолаку порівняно з КС – золотим стандартом терапії цього захворювання?

2. Чи існують статистичні відмінності між групами пацієнтів, які отримували терапію кеторолаком і КС?

3. Чи впливають на результат лікування індекс маси тіла пацієнтів і рентгенологічна стадія ОА?

4. Чи дає терапія кеторолаком змогу зменшувати витрати на лікування?

Для відповіді на ці запитання було проведено проспективне подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, зареєстроване на ClinicalTrials.gov під індексом NCT02295189. Учасники набиралися серед дорослих (≥18 років) пацієнтів із клінічним діагнозом ОА, підтвердженим рентгенологічно з використанням системи стадіювання Келлгрена-Лоуренса.

Критеріями виключення були наявність нейропатичної артропатії, недостатність бічних зв'язок або кругової зв'язки суглоба, гостра інфекція, внутрішньосуглобові ін'єкції в анамнезі (як КС, так й інших засобів), вагітність і лактація, алергія чи гіперчутливість до використаних у дослідженні препаратів, застосування антикоагулянтів на момент дослідження.

Обидва методи лікування виявилися зіставними за ефективністю з поправкою на вік, стать, індекс маси тіла та стадію ОА. Полегшення больового синдрому було однаковим в обох групах при оцінці за візуальною аналоговою шкалою відразу після ін'єкції та через 24 тиж. Бали за шкалою WOMAC, яка оцінює біль, рухливість і функцію суглоба, ураженого артритом, збільшилися рівною мірою в обох групах через 2 тиж після лікування, що свідчить про поліпшення стану пацієнтів. Результати оцінки рентгенограм, якості життя й функціонального стану суглоба за іншими шкалами теж виявилися зіставними між групами.

Вартість ін'єкції КС становила 12,28 дол., кеторолаку – 2,01 дол. У 2013, 2014 та 2015 роках було виконано 220, 602 та 405 ін'єкцій пацієнтам з ОА, тобто економія могла би сягнути 2259,40; 6182,54 та 4159,35 дол. відповідно (12601,29 дол. за весь аналізований період).

**Отже, в пацієнтів з ОА кеторолак зменшував біль, покращував функцію суглобів і забезпечував значну економію коштів.**

## Ключові практичні висновки

- ✓ Внутрішньосуглобові КС часто застосовуються для лікування ОА в разі неефективності парацетамолу й традиційних НПЗП, однак забезпечують лише короткостроковий ефект, асоціюються із віддаленими ускладненнями та можуть прискорювати прогресування артрити.
- ✓ Кеторолак (Кетанов®) – це НПЗП із швидкою і потужною знеболювальною дією, який за ефективністю не поступається КС і при цьому позбавлений їхніх побічних ефектів.
- ✓ Застосування кеторолаку замість КС є фармако-економічно вигідним.
- ✓ Наявність пероральної та ін'єкційної лікарських форм кеторолаку дозволяє індивідуалізувати лікування залежно від потреб кожного пацієнта.

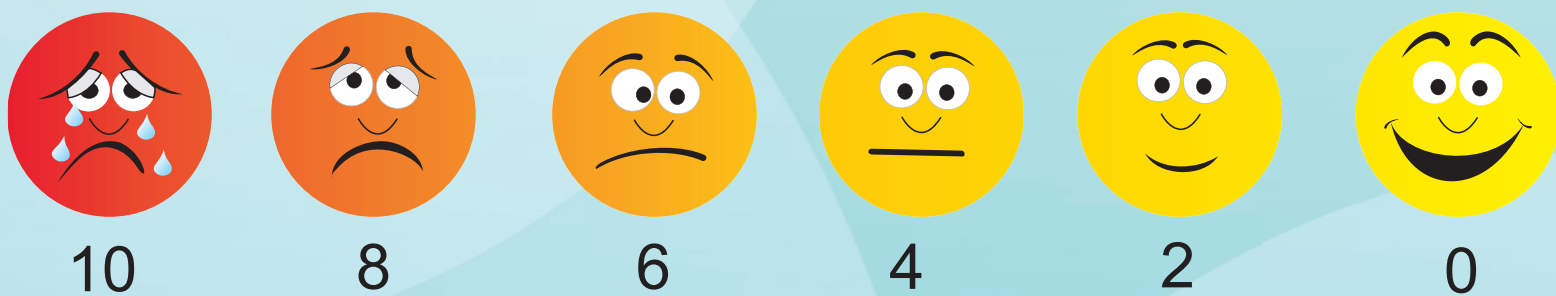
Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Оксана Шевченко**

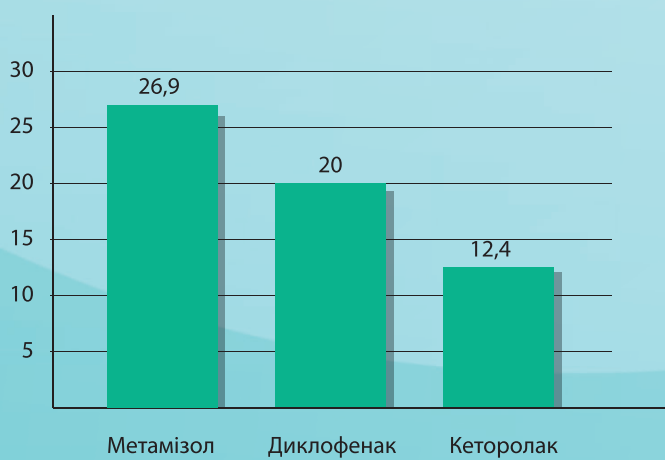
# КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

## ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ

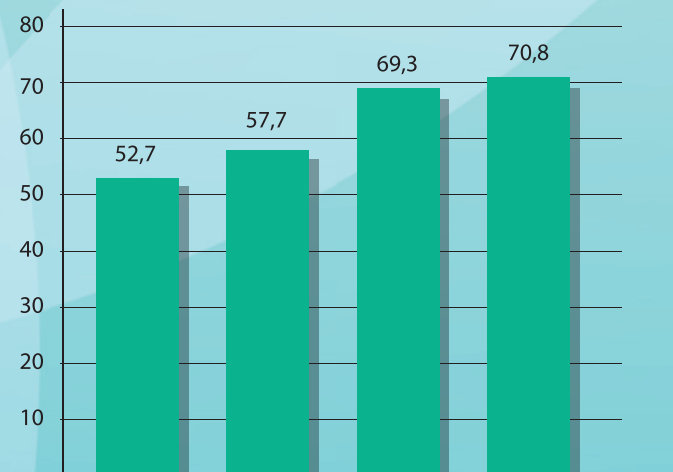


## ШВИДКІСТЬ ДІЇ



Час розвитку суттєвого знеболюючого ефекту після внутрішньом'язового введення препаратів, хв.<sup>1</sup>

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ



Динаміка інтенсивності больового синдрому через 20 хвилин після введення різних НПЗП при використанні ВАШ (середня різниця показників)<sup>2</sup>

**Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу<sup>3</sup>**  
**Склад:** діюча речовина: 1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, етанол 96 %, вода для ін'єкцій, (натрій гідроксид або кислота хлористоводнева розведена добавлені для корекції pH).  
**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин, що не містить видимих часток.  
**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15.  
**Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Кеторолаку трометамол є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗП), що демонструє анальгетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗП) зрозумілий не до кінця, але може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Біологічна активність кеторолаку трометамолу пов'язана з S-формою. Кеторолаку трометамол не має седативних або анкілолітичних властивостей. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості анальгезії. Анальгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.  
**Показання.** Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару. Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, максимальне знеболювання настає через 1-2 години. Загалом середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2-х днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Вірогідність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Препарат не можна вводити епідурально або інтраспінально. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометамолу становить 10 мг (0,3 мл препарату) із наступним введенням по 10-30 мг (0,3-1 мл препарату) кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамол при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг (3 мл препарату) для пацієнтів молодого віку, 60 мг (2 мл препарату) - для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину). Кетороллак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. Для пацієнтів, які парентерально отримують препарат і яких переводять на пероральний прийом кеторолаку трометамолу (таблетки), загальна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функцій нирок та з масою тіла менше 50 кг). У той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не має перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років рекомендовано призначати найнижче значення діапазону дозування. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг. **Пацієнти з порушенням функцій нирок.** Кетороллак протипоказаний при порушенні функцій нирок помірного та тяжкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозування (не вище 60 мг/добу внутрішньом'язово). **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років.  
**Побічні реакції:** **З боку травної системи:** нудота, блювання, диспепсія, анорексія, відчуття дискомфорту у животі, абдомінальний біль, спазм або печіння в епігастральній ділянці, зміни смаку, ерозивно-виразковий ураження шлунково-кишкового тракту, кровотеча іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), перфорація виразки, діарея, сухість у роті, відчуття спраги, метеоризм, запор, гострий панкреатит, виразковий стоматит, відчуття переповнення шлунка, гастрит, езофагіт, відрижка, гематемезис, мелена, загострення коліту та хвороби Крона, виразковий стоматит. **З боку печінки і жовчовивідних шляхів:** порушення функцій печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ. **З боку нервової системи:** сонливість, порушення концентрації уваги, ейфорія, головний біль, запаморочення, тривожність, астеничний синдром, парестезія, функціональні порушення, безсоння, нездування, підвищена втомлюваність, збудження, дратівливість, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, вертиго, дезорієнтація, гіперкі-



незія; асептичний менингіт (гарячка, сильний головний біль, судоми, ригідність м'язів шиї і/або спини), гіперактивність (зміни настрою, неспокій), нервозність, галюцинації, депресія, психоз, непритомні стани, патологічне мислення.  
**З боку серцево-судинної системи:** брадикардія, блідість, прискорене серцебиття, пальпітація, біль у грудях. Були повідомлення про розвиток набряків, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, пов'язаних із застосуванням НПЗП. Може зростати ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту. **З боку органів кровообігу:** апластична анемія, гемолітична анемія, пурпура, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія. **З боку респіраторного тракту:** бронхоспазм, диспное, набряк легень, набряк гортані, бронхіальна астма, загострення бронхіальної астми. **З боку сечовидільної системи:** нефротичний синдром, олігурія, діурія, підвищення частоти сечовипускання, гіпонатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну та сечовини, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, затримка сечі, біль у попереку, біль у боці (з/без гематурії), гостра ниркова недостатність, гематурія, азотемія, гемолітикоуремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура). **З боку шкіри:** шкірні висипання (включаючи макулопапульозні висипання), експлозивний дерматит (гіперемія, ущільнення або лущення шкіри, збільшення та/або болісність піднебінних мигдалів), фотосенсібілізація, бульозні реакції. **З боку системи гемостазу:** кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальні крововиливи, крововиливи під шкіру, зниження швидкості згортання крові, підвищення часу кровотечі, гематоми.  
**З боку репродуктивної системи:** жіноче безпліддя. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, у т.ч. анафілаксія (може мати летальний наслідок) або анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипання, кропив'янка, свербіж шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, задиха, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, свистяче дихання, кропив'янка, зялісна ексудативна еритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ангіоневротичний набряк. **З боку органів чуття:** зниження слуху, втрата слуху, дзвін у вухах, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва. **Загальні порушення:** пітливість, набряки, міалгія, болісність, зміни у місці введення. **Інші:** набряки обличчя, гомілок, пальців, ступнів, набряк язика, збільшення маси тіла, підвищене потовиділення, гарячка з ознобом або без, сепсис.

**Виробник.** КК Тераліс АТ.  
**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Вул. Фабриці, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Рекомендовано ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату! Р.П.№УА/2596/01/01 (Наказ МОЗ України від 06.03.2015р. №124); Р.П.№УА/2596/02/01 (Наказ МОЗ України від 24.06.2015 р.№373). Відпускається за рецептом. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25°С, у недоступному для дітей місці. Увага! Є протипоказання та побічні реакції.

Література:  
1. Кваша В.П., Легенький О.Г. Оптимізація анальгетичної і протизапальної терапії в амбулаторній травматологічній практиці//Біль.Сустави. Позвоночник. - (05)2012.  
2. Верткін А.Л., Тополянський А.В., Бовк Е.М., Наумов А.В. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 2.  
3. Інструкція для медичного використання препарату Кетанов ін'єкції.

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел.в Україні: +38(044)3717721 (вартість дзвінків відповідно до тарифів Вашого оператора).

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна»  
(група компаній «САН ФАРМА»)  
02121, м.Київ, вул. Харківське шосе, 175, оф.14.