



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 сульфід безводний (E 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 M01A B15. **Показання.** *Розчин для ін'єкцій:* купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. *Таблетки:* короткочасне 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 крововилив. 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 переїздах. 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, судоми, 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, еозинфілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаелла, 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, симпозиумах з медичної тематики.**

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.apteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонг-Дарниця розчину для ін'єкцій.
*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

Клінічна ефективність і безпека кеторолаку в післяопераційному знеболенні

Анестезія завжди була і є важливим компонентом періопераційного ведення пацієнтів. Усім відомо, що недостатньо купірований післяопераційний біль – серйозний стресовий фактор, пов'язаний із затримкою мобілізації хворого та його відновлення після операції, підвищенням ризику розвитку ускладнень (серцево-судинних, тромбоемболічних, інфекційних тощо), збільшенням тривалості госпіталізації та вартості лікування, зростанням вірогідності хронізації больового синдрому. На жаль, незважаючи на наявність величезної кількості сучасних анагетиків, проблема купірування післяопераційного болю досі не втрачає своєї актуальності. Різноманітність механізмів патогенезу больового синдрому не дозволяє ефективно усунути його лише за допомогою одного анагетика. Цього можна досягти лише за умови ефективного впливу на всі складові (формування, проведення та сприйняття) больового синдрому, що називають мультимодальною, або багатоконпонентною, анагезією.

Як відомо, больовий імпульс виникає на периферії внаслідок стимуляції ноцицепторів. Далі через ланцюжок нейронів імпульс передається до відповідних соматосенсорних зон кори головного мозку, де, власне, і формується больове відчуття. Відповідно до перерахованих складових виділяють кілька основних етапів формування сприйняття болю: ноцицепція (стимуляція больових рецепторів), трансмісія (передача імпульсу по ланцюжку нейронів) і перцепція (формування больового сприйняття на рівні кори головного мозку).

Високої ефективності анагезії у відповідь на пошкодження можна досягти за умови впливу на всі з перерахованих ланок цього шляху, тобто на рівні ноцицепторів, проведення імпульсу та центральної нервової системи.

Що стосується післяопераційного больового синдрому, то він ініціюється хірургічною травмою тканин (розріз, розсічення, здавлювання тощо) і прямим пошкодженням нервових волокон. Травма тканин викликає локальне вивільнення багатьох медіаторів болю – простагландинів, лейкотрієнів, кінінів тощо. Медіатори запалення не лише передають сигнал про травму тканин ноцицепторам, а й на деякий час підвищують їхню чутливість до больових (гіпералгезія) і не больових (алодинія) стимулів.

Отже, при післяопераційному болю на особливу увагу заслуговує периферичний компонент формування больового синдрому, зокрема тканинне запалення.

Призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) до проведення оперативного втручання запобігає розвитку запалення, а отже, знижує вираженість сенситизації. Тож ефекти НПЗП реалізуються не тільки за рахунок купірування існуючого болю, а й завдяки його запобіганню.

Маючи чітке уявлення про механізми формування болю, повернімося до питання мультимодальної анагезії. Вираженість запалення на периферії, а отже, і вираженість гіпералгезії можна зменшити за рахунок застосування НПЗП. Виконання протизапальних блокад місцевими анестетиками дає можливість розірвати проведення больового імпульсу на рівні першого нейрона. На рівні задніх рогів спинного мозку ефективні опіоїди, кетамін, НПЗП, трициклічні антидепресанти. На рівні опіатної антиноцицептивної системи найефективніші опіоїди, трициклічні антидепресанти. Одночасно діючи на кілька вищевказаних точок, можна досягти максимального клінічного результату, не перевищуючи безпечних дозувань препаратів.

Ще зовсім недавно основним методом контролю післяопераційного болю були опіоїди. Ці препарати – доволі потужні анагетиками, проте внаслідок вузького терапевтичного інтервалу й високої небезпеки розвитку побічних ефектів (дихальна депресія, тривала седация, нудота, блювота, свербіж шкіри, затримка сечі, порушення кишкової перистальтики тощо) їх широкое застосування обмежене. Як ефективну та більш безпечнішу альтернативу було запропоновано мультимодальний підхід до лікування післяопераційного болю. Він передбачає використання кількох методів анагезії, що впливають на різні ланцюги патогенезу больового синдрому.

Як зазначалося вище, у патогенезі післяопераційного болю особливу роль відіграє периферична частина ноцицептивного ланцюга, тому в схему анагезії важливо включати засоби, що пригнічують місцеве запалення і/або активність ноцицепторів. Перевагою НПЗП є здатність ефективно впливати на кілька рівнів формування больового синдрому – периферичного й центрального, тоді як багато інших анагетиків діють тільки на центральному рівні. Ця властивість НПЗП дозволяє їм не тільки ефективно купірувати гострий біль, а й запобігати формуванню хронічного больового синдрому за рахунок пригнічення центральної та периферичної сенситизації.

Згідно із сучасними рекомендаціями з лікування болю у післяопераційному періоді (PROSPECT, рекомендації Європейської асоціації з вивчення болю) найперше слід використовувати НПЗП. Їх необхідно призначати починаючи від болю малої інтенсивності й закінчуючи вираженим болем, що потребує паралельного застосування опіатів.

Сьогодні отримано велику кількість доказів, що традиційні НПЗП є ефективними засобами для лікування гострого післяопераційного болю. Якщо пацієнт продовжує скаржитися на біль, анагетичний ефект НПЗП посилюють за рахунок призначення препаратів, що впливають на інші ланки проведення больового імпульсу – у цьому й полягає принцип мультимодальності. Застосування мультимодальної анагезії дає можливість зменшити потребу в опіатах і, відповідно, знизити ризик розвитку небажаних явищ, пов'язаних з їх прийомом.

Сьогодні на допомогу лікарям приходить велика кількість НПЗП, які розрізняються за ефективністю і спектром небажаних ефектів. Коли йдеться про безпеку НПЗП, необхідно наголосити, що селективність препарату щодо ізоформ циклооксигенази (ЦОГ) багато в чому визначає, з боку яких органів та систем виникнуть побічні ефекти. Наприклад, неселективні НПЗП справляють гастротоксичні ефекти, здатні погіршити роботу нирок. З іншого боку, більш сучасні високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (насамперед коксиби) збільшують ризик кардіоваскулярних подій за рахунок тромботичних ускладнень. Тоді як лікарю вибрати оптимальний препарат, дотримуючись балансу ефективності та безпеки? Результати численних клінічних досліджень та метааналізів свідчать про те, що НПЗП із середнім показником селективності стосовно ЦОГ-2 значною мірою позбавлені небажаних явищ, властивих як неселективним, так і високоселективним НПЗП.

До таких препаратів можна віднести кеторолак, анагетичний ефект якого пов'язаний із неселективним пригніченням активності ЦОГ у периферичних тканинах та інгібуванням синтезу простагландинів. Однак лише цим дія кеторолаку не обмежується.

Наприклад, встановлено, що під час введення зовсім невеликої дози кеторолаку (1 мг) рівень простагландину E₂ не знижується, проте анагезія настає. Це дало змогу припустити наявність додаткових центральних механізмів дії препарату. Є дані про те, що анагетичний ефект кеторолаку опосередковується в тому числі блокадою спінальної ЦОГ-1, яка бере участь у процесах формування болю та сенситизації, тому його нейроаксальне введення може виявитися перспективним під час післяопераційного знеболення (Zhu, 2002).

Анагезуючий ефект кеторолаку зіставний із дією наркотичних анагетиків. Так, С. R. Brown і співавт. (2004), які порівнювали ефективність анагетиків за критерієм NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для отримання клінічного ефекту), встановили схожі результати при застосуванні 30 мг кеторолаку внутрішньом'язово (NNT 3,4), 10 мг морфіну внутрішньом'язово (NNT 2,9) і 100 мг трамадолу перорально (NNT 4,8).

J. Sereda і співавт. (2005) зазначають, що при гострому болю 30 мг кеторолаку приблизно еквівалентні за своєю ефективністю 10 мг морфіну. Згідно з даними дослідження, проведеного С. R. Brown і співавт. (1990), у якому порівнювали ефективність кеторолаку й морфіну в купіруванні післяопераційного болю середньої та сильної інтенсивності, знеболювальний ефект кеторолаку в еквівалентних дозах виявився навіть більш вираженим, аніж у морфіну.

Однією з найбільш масштабних робіт з оцінки ефективності й безпеки кеторолаку в післяопераційному

знеболенні став метааналіз G. de Oliveira і співавт. (2012), у який було включено 13 рандомізованих клінічних досліджень за участю 782 пацієнтів. Препарат вводили одноразово в дозі 30 або 60 мг. Було встановлено, що порівняно з плацебо препарат знижував інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у 2-3 рази. Це дозволяло зменшити дозу наркотичних анагетиків у післяопераційному періоді в середньому в 1,7 раза порівняно з плацебо з аналогічним зменшенням частоти побічних ефектів опіоїдів. Частота розвитку нудоти й блювоти при використанні кеторолаку була в 2 рази нижчою, ніж при застосуванні наркотичних анагетиків.

Підвищити ефективність кеторолаку при болю середньої та високої інтенсивності дає змогу його комбіноване застосування з парацетамолом, оскільки ці препарати мають різні механізми дії. Аналіз результатів сучасних досліджень свідчить про те, що така комбінація забезпечує більш виражену анагетичну дію порівняно з ізольованим використанням цих препаратів (Ong et al., 2010).

Кеторолак з успіхом застосовують і для попереджувальної анагезії. Так, у дослідженні Lenz і Raeder (2008) внутрішньовенне введення кеторолаку в дозі 30 мг до операції значно знижувало інтенсивність болю через 30 хв після її завершення, зменшувало потребу в опіоїдах у перші 4 год і забезпечувало більш швидку готовність пацієнтів до переведення з відділення реанімації та інтенсивної терапії порівняно з пероральним етрикоксибом у дозі 120 мг.

Деякі побоювання фахівців стосовно періопераційного використання НПЗП пов'язані з підвищенням кровоточивості. Goble і співавт. (2014) на підставі проведеного метааналізу (27 досліджень, 2314 пацієнтів) уперше показали, що кеторолак не підвищує ризик періопераційної крововтрати при достатньому контролі болю. Автори дослідження дійшли висновку, що кеторолак слід розглядати як препарат вибору для контролю періопераційного болю, особливо за необхідності обмеженого використання опіоїдів.

Важливим чинником при виборі НПЗП є оцінка їхньої безпеки. У багаточетровому європейському дослідженні з оцінки безпеки кеторолаку було продемонстровано, що під час призначення препарату впродовж 5 днів у рекомендованих дозах ризик хірургічних кровотеч не перевищує 1%, шлунково-кишкових кровотеч – 0,04%, гострого ушкодження нирок – 0,09%, розвитку алергічних реакцій – 0,12% (Forrest et al., 2002).

Як і у випадку з іншими НПЗП, під час призначення кеторолаку слід враховувати протипоказання. Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency – ЕМЕА) у 2006 р. опублікувало обмежувальні документи щодо побічних ефектів НПЗП. Так, зазначається, що призначення НПЗП протипоказано при гострій пептичній виразці або гастроінтестинальній кровотечі, запальних захворюваннях кишечника, тяжких алергічних реакціях в анамнезі у відповідь на застосування аспірину або НПЗП, тяжких порушеннях функції печінки, застійної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, патології периферичних артерій, цереброваскулярних захворюваннях, після аортокоронарного шунтування. Забороняється комбіноване застосування двох і більше НПЗП, оскільки в такому разі ризик розвитку побічних ефектів істотно зростає. Крім того, не слід перевищувати допустимі дози, кратність і тривалість застосування НПЗП. У разі неефективності знеболення необхідно додати препарати з інших класів, рекомендованих для мультимодальної анагезії.

Вітчизняна фармацевтична компанія «Дарниця» пропонує кеторолак пролонгованої дії (Кетолонг-Дарниця®). Завдяки поєднанню активної речовини з полімерною субстанцією (полівінілпіролідом) забезпечується пролонговане вивільнення кеторолаку, що дозволяє досягти більшої стабільності й тривалості анагезуючого ефекту – до 8-12 год (для порівняння: тривалість дії непродлонгованих форм кеторолаку становить менш ніж 4-6 год). Завдяки більшій тривалості дії застосування препарату Кетолонг-Дарниця® допомагає не лише зменшити кратність ін'єкцій до 1-3 раз на добу, а й сумарну добову потребу в препараті, що приводить до суттєвого зниження частоти виникнення побічних ефектів.

Підготував В'ячеслав Килимчук

