

# КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

## ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ<sup>3</sup>



10



8



6



4

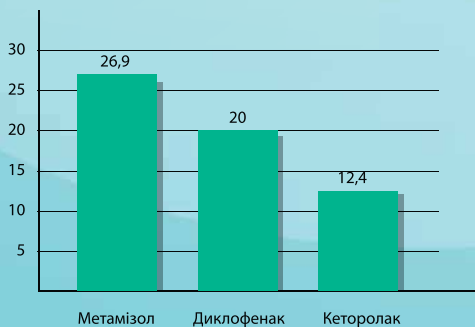


2



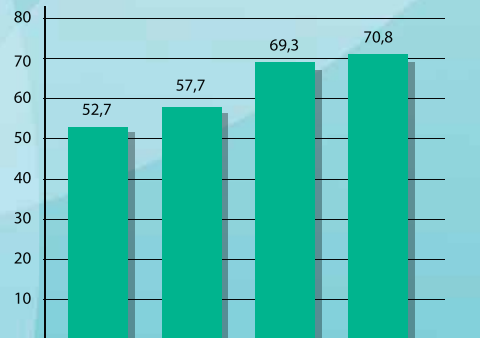
0

### ШВИДКІСТЬ ДІЇ



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

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ



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

#### Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу<sup>3</sup>

**Склад:** діюча речовина: ketorolac tromethamine; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Знеболювальний засіб кеторолаку трометамін – ненаркотичний анальгетик. Це нестероїдний протизапальний засіб, що проявляє сильну анальгетичну, протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Максимальна тривалість лікування – 5 днів. **Спосіб застосування та доз.** Таблетки бажано приймати під час або після їди. Побічні реакції можна мінімізувати, використовуючи найнижчу ефективну дозу за найкоротший період, необхідний для контролю симптомів. Загальна тривалість лікування (парентеральне введення з подальшим пероральним прийомом) не повинна перевищувати 5 днів. **Дорослі.** Звичайна рекомендована доза становить 10 мг кожні 4 або 6 годин. Не рекомендується вводити кількість, що перевищує 40 мг на добу. Для пацієнтів, які отримували кеторолак парентерально, а потім застосовували пероральний прийом, комбінована доза кеторолаку не повинна перевищувати 90 мг у дорослих та 60 мг у літніх пацієнтів з порушенням функції нирок та пацієнтів із вагою нижче 50 кг. Пацієнтів необхідно переводити на пероральне застосування препарату якомога раніше. **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років. **Побічні реакції.** **З боку травного тракту:** пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), нудота, сухість в роті, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, спазм або печіння в епігастральній ділянці, блювання з домішками крові, гастрит, ізозфатіт, діарея, здрижання, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, стоматит, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороби Крона. **З боку системи крові та лімфатичної системи:** пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозинфілія. **З боку імунної системи (гіперчутливість):** поєдмалює про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілактичні реакції, такі як анафілаксія, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортани або задішки, а також різні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, прилипи, пурпуру, ангіоневротичний набряк, гіпотензію у поодиноких випадках – екзофіліативний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоастматична реактивність (наприклад, астма та поліпи в носі).

**Література:**  
1. Каша В.П., Легенчий О.Г. Оптимізація анальгетичної і протизапальної терапії в амбулаторній травматологічній практиці//Біль. Сувальськ. Позовничник. –(05)2012.  
2. Вертин А.Л., Тополянський А.В., Вокс Е.И., Наумов А.В. Место кеторолака в терапії острих болевих синдромов на догоспітальному етапі // ConSiliu medicu. 2006. Т.8. № 2.  
3. Інструкція для медичного використання препарату Кетанов таблетки.



**Анафілактичні реакції можуть мати летальний наслідок. Метаболічні порушення та розлади харчування:** гіпонатріємія, гіперкаліємія, анорексія. **З боку центральної нервової системи та психіатричні розлади:** запаморочення, головний біль, гіперкнезія, нервозність, галюцинації, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судороги, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездування, тривожність, сонливість, підвищена втомлюваність, збудження, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, дисгевзія, асептичний менингіт з відповідною симптоматикою (ригідність м'язів ший, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація), психотичні реакції, порушення мислення. **З боку органів зору:** порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, набряк зорового нерва. **З боку органів слуху:** втрата слуху, дзвін у вухах, вертіго. **З боку серцево-судинної системи:** прилипи жару, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищенням ризику розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при застосуванні кеторолаку такі реакції не спостерігалися, проте, неможливо виключити ризик їх виникнення. **З боку органів дихання:** задішка, астма, набряк легень. **З боку гепатобіліарної системи:** порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія, порушення функціональних лабораторних показників. **З боку шкіри:** свербіж, кропив'янка, пльтивість, фоточутливість шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), екзофіліативний дерматит, макулопапулозний висипання. **Розлади опорно-рухового апарату та опорно-рухової тканини:** міалгія, функціональні розлади. **З боку сечовидільної системи:** підвищена частота сечовипускання, опітурія, остра ниркова недостатність, гемолітичний уремійний синдром, біль у боку (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, ниркова недостатність. **З боку репродуктивної системи:** жіноче безпліддя. **Інші:** післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, нездування, анорексія, збільшення маси тіла, набряки, підвищення температури тіла, підвищена, посилена спрага. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КК Терапія АТ, Румунія. **Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Вул. Фабриці, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Р.П. № UA/2596/01/01 (Наказ МОЗ України від 25.03.2020 р. № 707).  
Відпускається за рецептом. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25° С, у недоступному для дітей місці.

**Не є рекламою.** Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.  
**Увага!** Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендовано ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

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 «Ранбакс Фармасьютикалс Україна»

(група компаній «САН ФАРМА»).

02121, м. Київ, Харківське шосе, 175, оф. 14



# Полегшення болю в онкологічних пацієнтів: роль лікарів первинної ланки та можливості кеторолаку

**У країнах високого рівня достатку рак як причина смерті випередив серцево-судинні захворювання (Mahase E., 2019). Відповідно до прогнозів, до 2040 р. загальний тягар раку в світі зросте на 47% (Sung H. et al., 2021). Однак, незважаючи на ці приголомшливі показники, живих пацієнтів із раком у розвинених країнах зростає до 70% переважно внаслідок раннього виявлення хвороб та удосконалення лікування (Viale P.N., 2020).**

Однією із провідних проблем в онкологічних пацієнтів, які отримують активну терапію чи перебувають у ремісії (ОПАТР, в англійській термінології – cancer survivors), є хронічний біль (Van den Beuken-van Everdingen M.H. et al., 2016). За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain, IASP), хронічний біль – це біль, який утримується або рецидивує упродовж >3 міс. Хронічний біль в ОПАТР є наслідком ушкоджень, завданих первинною пухлиною, її метастазами чи її лікуванням; може включати вторинні больові синдроми на кшталт м'язово-скелетних та нейропатичних болів (Bennett M.I. et al., 2019). Стійкий біль, який не полегшується, має значний несприятливий вплив на життя онкологічних пацієнтів; і навпаки, забезпечення оптимального знеболення покращує їхній психологічний, фізичний та соціально-економічний стан (Van den Beuken-van Everdingen M.H. et al., 2016). Понад 75 пацієнтів описують пов'язаний з онкологічними захворюваннями біль як вагомий чинник стресу, який перешкоджає щоденним рутинним справам, а >1/2 вважає його нестерпним. 32% зауважують, що біль такий сильний, що спричиняє бажання померти (Breivik H. et al., 2009). Незважаючи на наявність рекомендацій щодо лікування болю в цьому контингенті хворих, хронічний біль в ОПАТР залишається недостатньо діагностованим і недостатньо лікованим: ≈1/2 хворих не отримувє належної знеболювальної терапії (Pachman D.R. et al., 2012; Greko M.T. et al., 2014). Вагомими причинами цього є те, що пацієнти вважають такий біль неминучим і неконтрольованим, у зв'язку із чим навіть не повідомляють про нього лікарю, а також те, що лікарі недостатньо обізнані з методами оцінки та контролю болю (Sun V. et al., 2008).

Огляд літератури A. Lahousse та співавт. (2022) містить доказову базу знеболення в ОПАТР, наявну в базах даних PubMed і Web of Science. Автори зауважили, що для усунення больового синдрому слід модифікувати спосіб життя, запобігати розвитку ожиріння, підвищуючи рівень фізичної активності та відмовляючись від шкідливих звичок. Важливе значення мають також психотерапія та освіта пацієнтів. Загалом на біль в ОПАТР слід впливати на когнітивному, поведінковому, сенсорному й емоційному рівнях, а всі втручання мають бути мультидисциплінарними та персоналізованими.

За мірою зростання кількості ОПАТР і збільшення їхньої очікуваної тривалості життя зростає кількість таких пацієнтів у повсякденній роботі лікарів загальної практики. Провідні фахові товариства вже неодноразово наголошували на важливості ролі сімейного лікаря у веденні ОПАТР та інтеграції первинної ланки медичної допомоги в континуум контролю ракових захворювань (Hewitt M.E. et al., 2006; Rubin G. et al., 2015; Cohen E.E. et al., 2016; Skolarus T.A. et al., 2014; Earle C.C. et al., 2006).

Аналіз опитувань 38 лікарів первинної ланки в США, проведений V.F. Scabtree та співавт. (2020), виявив, що, на жаль, частка фахівців загальної практики – сімейної медицини (ЗПСМ) вважає ведення ОПАТР відповідальністю онкологів. Особливою проблемою також виявилось те, що значна частка лікарів ЗПСМ не обізнана щодо довготривалих побічних ефектів хіміотерапії, а вузькоспецифічні рекомендації щодо цього питання відсутні. Однак сімейні лікарі можуть проводити базовий моніторинг стану таких пацієнтів, відстежувати рецидиви, допомагати в усуненні психосоціальних проблем, а за потреби – скерувати хворих до онколога. На думку авторів, необхідно подолати розрив між вузькоспеціалізованим онкологічним лікуванням і веденням ОПАТР на етапі первинної ланки. На жаль, у процесі фахової підготовки лікарів ЗПСМ присвячують мало часу вивченню особливостей ведення ОПАТР (на відміну від вивчення ведення пацієнтів із серцевою недостатністю чи цукровим діабетом, що зумовлює відчуття власної некомпетентності в цій сфері).

Під час обрання оптимального знеболення для ОПАТР вітчизняним лікарям, у т. ч. лікарям ЗПСМ, слід орієнтуватися на Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України № 311 від 25.04.2012 р. Відповідно до протоколу, при контакті з пацієнтом, який страждає на хронічний больовий синдром, необхідно оцінити загальний фізичний стан та анамнез хворого, його функціональні можливості,

а також з'ясувати біологічні механізми болю (необхідно пам'ятати, що біль може бути багатоглибинним). Для оцінки болю в паліативній медицині рекомендовано використовувати 5-бальну шкалу вербальних оцінок інтенсивності хронічного болю, а також візуальну аналогову шкалу. Для детальнішої оцінки больового синдрому та якості життя застосовується комплекс критеріїв, який передбачає урахування соціальної активності людини, професійної діяльності, духовності, сексуальних функцій, задоволення лікуванням. Спеціальні тести для оцінки болю та реакції організму пацієнта на анальгетичну дію медикаментів (сенсометрія, електроенцефалографія, спірографія, визначення рівнів у плазмі показників стресу – кортизолу, соматотропного гормону, глюкози тощо) проводяться рідко.

Для контролю хронічного болю використовуються немедикаментозні та медикаментозні методи. Загальні клінічні підходи до лікування хронічного больового синдрому передбачають етіотропну терапію (фармакологічну, хірургічну, променеву), системну фармакотерапію (переважно неінвазивну (оральну, сублінгвальну, ректальну, трансдермальну), але й парентеральну), місцеву фармакотерапію (епідуральне, інтратекальне, інтравентрикулярне введення анальгетиків), блокаду нервів, нейролізис, криоаналгезію, електростимуляційну анальгезію, деструктивну нейрохірургію, психотерапію та допоміжні засоби (корсети, протези, протипролежневі пристрої).

Фармакологічне знеболення побудоване на застосуванні таких класів лікарських засобів, як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), ненаркотичні анальгетики, наркотичні (опіоїдні) анальгетики, допоміжні (ад'ювантні) препарати. Сучасна концепція фармакотерапії хронічного болю в онкології передбачає три основні рівні (етапи) знеболення. На 1-му рівні призначають ненаркотичні анальгетики та НПЗП із анальгетичною дією, на 2-му рівні до препаратів 1-го рівня додають слабкі наркотичні (опіоїдні) анальгетики, а на 3-му рівні – потужні опіоїдні анальгетики групи морфіну. На кожному етапі можуть застосовуватися допоміжні (симптоматичні) лікарські засоби. До НПЗП, здатних ефективно усувати больовий синдром, належить, зокрема, кеторолак.

Кеторолак являє собою НПЗП із анальгетичною дією, який широко застосовується для лікування болю і пригнічує синтез простагландинів за рахунок конкурентного блокування ферменту циклооксигенази (ЦОГ), що спричиняє зменшення болю, гарячки та запалення (National Center for Biotechnology Information, 2020). Кеторолак успішно застосовується при різних видах болю, асоційованого з онкологічними захворюваннями: соматичному, вісцеральному та нейропатичному (Ripamonti C. et al., 1996).

За умови призначення в поєднанні з опіоїдами кеторолак зменшує потребу в останніх. Опіоїд-зберігальний ефект кеторолаку описаний у декількох дослідженнях (Cepeda M.S. et al., 2005; Chen J.Y. et al., 2009; Gillies G. et al., 1987; Green C. et al., 1996). Цей ефект є досить потужним. Наприклад, пацієнти, котрі отримували кеторолак у післяопераційному періоді, потребували на 6,5 мг менше морфіну, ніж ті, які приймали лише морфін (Cepeda M.S. et al., 2005). В іншому дослідженні пацієнти після колоректальних хірургічних втручань за прийому кеторолаку потребували на 18,3% менше морфіну, ніж хворі, які його не приймали (Chen J.Y. et al., 2009). Зменшення кількості вжитих опіоїдів забезпечує зменшення асоційованих із цими препаратами побічних ефектів (Benjamin R. et al., 2008).

V. Butcher і співавт. (2021) провели аналіз баз даних Cochrane Library, Embase, MEDLINE, MEDLINE Daily Update, PreMEDLINE та CareSearch із січня 1990 р. по грудень 2018 р. і з'ясували, що додавання кеторолаку до комплексного плану лікування покращує контроль болю в багатьох пацієнтів, а також зменшує імовірність побічних явищ, спричинених опіоїдами (закрп, нудота, блювання), внаслідок зниження потреби в останніх.

L.G. Hudson і співавт. (2019) опублікували масштабний огляд переваг періопераційного застосування кеторолаку в онкологічних пацієнтів та потенційних механізмів його протипухлинної дії. Цікаво, що застосування НПЗП після встановлення діагнозу раку яєчників сприяє покращенню хворобоспецифічної виживаності порівняно із жінками, які ніколи не приймали НПЗП (Merit M.A. et al., 2018; Webb P.M., 2018). L.G. Hudson і співавт. (2019)

зауважують, що більшість НПЗП представлені у вигляді винятково S-енантіомеру; натомість кеторолак являє собою рацемічну суміш R- та S-енантіомерів у співвідношенні 1:1, причому S-форми мають інгібіторну активність щодо ЦОГ, а R-форми – специфічну дію на достаточо не вивчені нециклооксигеназні мішені.

В дослідженні за участю жінок із раком грудей пацієнтам, котрі отримували кеторолак, був притаманний менший ризик рецидиву, ніж жінкам, які його не отримували (відношення ризиків 0,4; 95% довірчий інтервал 0,1-0,8). Для інших анальгетиків, у т. ч. кетаміну, такої переваги виявлено не було. В одному із центрів дослідження застосування кеторолаку та диклофенаку також було потужним предиктором безрецидивної виживаності. Протягом 60 міс спостереження рецидиви раку відбулися в 6,9% учасниць, котрі приймали НПЗП, а також у 29,6% учасниць, які їх не приймали (p<0,001). Смертність також була меншою в групі НПЗП: 5,5 проти 20,7% (Forget P. et al., 2010).

Оцінка виживаності пацієнтів із раком яєчників залежно від періопераційного застосування кеторолаку виявила, що кеторолак мав сприятливий вплив на виживання після стандартизації груп порівняння за віком, стадією раку, завершенням планованої хіміотерапії та отриманням ад'ювантної хіміотерапії (Hudson L.G. et al., 2019; Guo Y. et al., 2015).

Застосування кеторолаку також сприяло зменшенню смертності в пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (Forget P. et al., 2013). Порівняння застосування кеторолаку із використанням цефекосибу та ібупрофену продемонструвало, що кеторолак (на відміну від останніх) сприяв кращій загальній виживаності пацієнтів із недрібноклітинним раком легень (Choi J.E. et al., 2015).

На думку L.G. Hudson і співавт. (2019), періопераційний період, хоча і є нетривалим, але має велике значення для подальшого перебуту та наслідків раку. Протягом цього періоду можуть розвиватися метастази, оскільки цьому сприяють такі періопераційні фактори, як психологічний і механічний стрес, зростання концентрації нейроендокринних / паракринних факторів (катехоламіни, простагландини), зміна функціонування імунної системи, модуляція ангіогенних факторів, факторів росту (Horowitz M. et al., 2015; Hiller J.G. et al., 2018). Саме тому точковий нетривалий медикаментозний вплив у цьому періоді має потенціал запобігання метастазуванню, отже, покращення перебуту хвороби в подальшому. Імовірно, кеторолак реалізує цю функцію через неконкурентне інгібування його R-формою білків Rac1 та Cdc42, які є регуляторними факторами, прогресування метастазування пухлини, а також їхньої резистентності до хіміотерапії. Такі властивості виявлені лише для деяких енантіомерів окремих НПЗП і не є класовим ефектом усіх цих препаратів (Orega T.I. et al., 2015). Продемонстровано здатність R-кеторолаку пригнічувати Rac1-залежні функції клітин пухлини в клітинних лінійках раку яєчників, у т. ч. запобігати утворенню філоподій та інвадоподій, адресі клітин до фібронектину / колагену типу I, міграції пухлинних клітин. Виявлені інгібіторні впливи R-кеторолаку з'являються з ефектом речовин, відомих як селективні інгібітори Rac1 та Cdc42 (Guo Y. et al., 2015; Hong L. et al., 2013). Доклінічні дослідження демонструють, що введення R-кеторолаку підвищує виживаність лабораторних мишей, яким було проведено трансплантацію клітин раку яєчників (OVCAR8).

Рацемічний кеторолак, який включає S- та R-енантіомери, представлений в ін'єкційній, а також пероральній формах. Відповідно до сучасних літературних даних, призначення кеторолаку для усунення больового синдрому в ОПАТР надає можливість не лише ліквідувати біль за рахунок ЦОГ-залежної дії, а й, імовірно, покращити перебіг онкологічного захворювання завдяки Rac1/Cdc42-інгібіторній активності. Безумовно, протиракова дія кеторолаку потребує подальшого вивчення, але результати наявних наразі експериментальних досліджень є багатообіцяючими: так, застосування кеторолаку перед резекцією підшкірних пухлин у мишей зумовлює зменшення імовірності метастазування, а також збільшення виживаності. Індометацин, аспірин, ібупрофен, диклофенак і цефекосиб виявилися неактивними чи значно менш активними в цьому аспекті (Panigrahy D. et al., 2019).

Отже, в своїй практиці лікарі ЗПСМ усе частіше мають справу з ОПАТР; перед ними постає проблема контролю больового синдрому. З огляду на високу анальгетичну ефективність, опіоїд-зберігальний ефект і потенційну протипухлинну дію (запобігання метастазуванню, збільшення виживаності) в цьому контингенті пацієнтів доцільним є використання кеторолаку.

Підготувала **Ларуса Стрільчук**