

Кеторолак: применение, эффективность, безопасность

О.В.Котова[✉], Е.С.Акарачкова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Около 90% всех заболеваний связано с болью. При болевых синдромах разной этиологии нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся по уровню потребления к наиболее популярным лекарствам в мире. Кеторолак (Кеторол[®]) – это НПВП, доступный в парентеральной, таблетированной формах, а также в виде геля, который обладает мощным обезболивающим потенциалом, а его эффективность хорошо изучена для лечения умеренной и сильной боли во многих клинических ситуациях, подтвержденная в ряде исследований. Кеторолак относится к группе неселективных ингибиторов циклооксигеназы, производных гетероарильной уксусной кислоты. Нежелательные эффекты кеторолака сходны с таковыми при применении других НПВП. Клинически важные побочные эффекты включают желудочно-кишечные кровотечения, пептические язвы, почечную недостаточность, гематологическую дисфункцию, которые нивелируются при соблюдении дозировок и количестве дней приема (до 5 дней). Кеторолак обладает обезболивающей эффективностью, аналогичной морфину. Кеторолак эффективно применяется при неотложных состояниях, таких как приступ желчнокаменной болезни, мигрень, у пациентов с опиоидной зависимостью, серповидноклеточным кризом и костно-мышечной болью.

Ключевые слова: кеторолак, механизм действия, нежелательные побочные явления, эффективность.

[✉]ol_kotova@mail.ru

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кеторолак: применение, эффективность, безопасность. Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016; 1: 70–73.

Ketorolac: application, effectiveness, safety

O.V.Kotova[✉], E.S.Akarachkova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

About 90% of all diseases associated with pain. When pain syndromes of different etiologies nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are on the level of consumption of the most popular drugs in the world. Ketorolac (Ketorol[®]) – NSAIDs is available in parenteral, tablet form, as well as in the form of a gel, which has a powerful analgesic potential and its effectiveness has been well studied for the treatment of moderate to severe pain in many clinical situations, confirmed in several studies. Ketorolac refers to a group of non-selective cyclooxygenase inhibitors, heteroaryl acetic acid derivatives. Adverse effects of ketorolac are similar to those when using other NSAIDs. Clinically important side effects include gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, renal insufficiency, hematologic dysfunction, which are offset in compliance with the dosage and number of days of treatment (up to 5 days). Ketorolac has analgesic efficacy similar to morphine. Ketorolac is effectively used in some emergencies, such as an attack of gallstones, migraines, patients with opioid dependence, a crisis of sickle cell and musculoskeletal pain.

Key words: ketorolac, mechanism of action, unwanted side effects, effectiveness.

[✉]ol_kotova@mail.ru

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ketorolac: application, effectiveness, safety. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.). 2016; 1: 70–73.

Около 90% всех заболеваний связано с болью. По данным Всемирной организации здравоохранения, болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (до 40%) обращений к врачу в системе первичной медицинской помощи [1, 2].

При болевых синдромах разной этиологии нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся по уровню потребления к наиболее популярным лекарствам в мире [3]. У врача обычно не возникает сомнений в необходимости применения НПВП при боли разной интенсивности, воспалении, лихорадке [4].

Механизм действия кеторолака

Кеторолак был первым НПВП, выпущенным на рынок в США для парентерального применения в марте 1990 г.; позже, в 1991 г., были зарегистрированы таблетки для приема внутрь.

Кеторолак (Кеторол[®]) – это НПВП, доступный в парентеральной, таблетированной формах, а также в виде геля, который обладает мощным обезболивающим потенциалом, а его эффективность хорошо изучена для лечения умеренной и сильной боли во многих клинических ситуациях и подтвержден в ряде исследований [5, 6].

Неоспоримым преимуществом кеторолака по сравнению с наркотическими анальгетиками является отсутствие влияния на функцию дыхания, седативного и психомоторного действия [7]. По сравнению с наркотическими анальгетиками препарат имеет сравнительно немного побочных эффектов, он не обладает седативным эффектом, не

вызывает тошноты и дыхательной депрессии [8]. В то же время при внутримышечном введении кеторолак по обезболивающему действию сравним с кодеином, реже вызывая при этом явления диспепсии [7]. Анальгетический эффект 30 мг кеторолака, введенного внутримышечно, сопоставим с таковым 10–12 мг морфина или 50 мг меперидина [9, 10].

Кеторолак относится к группе неселективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), производных гетероарильной уксусной кислоты [11]. Кеторолак ингибирует ЦОГ – фермент, который преобразует арахидоновую кислоту в тромбоксан, простаглицлин и простагландины. Простагландины, секретируемые в месте травмы/воспаления, усиливают сенсibilизацию афферентных нервных окончаний [12]. Кеторолак ингибирует активность ЦОГ в каскаде биотрансформации арахидоновой кислоты и препятствует продукции простагландинов [13].

Также был показан возможный центральный механизм обезболивающего действия кеторолака. Это было сделано в исследовании на крысах с помощью ионофоретического метода. Было показано, что возбуждение нейронов спинного мозга широкого динамического диапазона (WDR – Wide Dynamic Range), вызванное N-метил-D-аспартатом (NMDA), предотвращалось или уменьшалось при применении кеторолака до и после начала выброса NMDA. Полученные данные позволили авторам предположить, что кеторолак может обеспечивать центральное обезболивающее действие за счет влияния на активность NMDA-рецепторов в нейронах спинного мозга [14].

Кеторолак (Кеторол®) быстро всасывается после приема внутрь и внутримышечного введения. Присутствие пищи в желудке замедляет скорость всасывания [15]. Биодоступность кеторолака после приема внутрь, внутримышечного и внутривенного введения составляет примерно от 80 до 100% [16].

Препарат обладает быстрым началом действия с развитием эффекта в течение 10 мин после внутримышечного и внутривенного введения, а максимальное обезболивание достигается через 75–150 мин. При приеме внутрь характерно гораздо более медленное наступление эффекта, возникающее через 30–60 мин после его приема с максимальным обезболиванием через 1,5–4 ч. Это следует учитывать, особенно, при купировании послеоперационной боли. Общая продолжительность действия после приема внутрь, внутримышечного введения составляет примерно от 6 до 8 ч [15]. Рекомендуемая доза кеторолака (внутри, внутримышечно, внутривенно) для пациентов в возрасте старше 65 лет составляет 1/2 дозы для пациентов в возрасте моложе 65 лет (обычно 30 мг для однократного приема), а общая суточная доза не должна превышать 60 мг при многократном применении [17].

Профиль безопасности

Нежелательные эффекты кеторолака сходны с таковыми при использовании других НПВП. Клинически важные побочные эффекты включают желудочно-кишечные кровотечения, пептические язвы, почечную недостаточность или гематологическую дисфункцию вследствие подавления агрегации тромбоцитов за счет ингибирования тромбоксана [18].

Связь между серьезными нежелательными явлениями и применением кеторолака стала менее заметной с момента

внедрения новых доз и рекомендаций по кратковременной экспозиции (5 дней или меньше).

Чтобы оценить шансы развития желудочно-кишечного кровотечения и послеоперационных кровотечений, связанных с парентеральным введением кеторолака, было проведено когортное исследование в рамках пострегистрационного наблюдения с участием 20 тыс. пациентов в 35 больницах [12]. Все больные, получавшие кеторолак внутривенно и внутримышечно, в течение исследуемого периода были включены в группу исследования. Желудочно-кишечное кровотечение было отмечено у 4% в группе пациентов, получавших кеторолак, и у 3,6% в группе больных, принимавших опиаты. Кровотечение в месте проведения операции возникло у 39,6% пациентов, получавших лечение кеторолаком, и у 38,6% больных без такого лечения. Однако клинически опасное кровотечение в месте операции встречалось нечасто: у 1,5% пациентов, получавших кеторолак, и 1,8% – принимавших опиаты. Также не отмечалось повышения риска кровотечения в месте операции у пациентов, получавших кеторолак и опиаты, на фоне терапии антикоагулянтами.

Острая почечная недостаточность (ОПН) является одним из распространенных осложнений применения НПВП. НПВП подавляют фермент ЦОГ, который снижает выработку простагландинов, что в свою очередь отрицательно влияет на скорость клубочковой фильтрации, вызывая сужение афферентных артериол.

Применение кеторолака не связано с повышенным риском развития желудочно-кишечного кровотечения или почечной недостаточности по сравнению с диклофенаком или кетопрофеном. В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании (n=11 245) сравнивали риск развития аллергических реакций, ОПН, кровотечения

из области хирургического вмешательства, желудочно-кишечного кровотечения и летального исхода при применении кеторолака, диклофенака и кетопрофена в течение периода до 30 дней после операции. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 1,38% пациентов, из которых смерть наступила в 0,17%, а ОПН – в 0,09%. У 1,04% больных было выявлено кровотечение в месте проведения хирургического вмешательства, и лишь у 0,04% – желудочно-кишечное кровотечение. Результаты были сопоставимы для кеторолака, диклофенака и кетопрофена в отношении исходов кровотечения [19].

Кеторолак не связан с развитием сердечно-сосудистых явлений, часто связанных с применением ингибиторов ЦОГ-2 и частичных ингибиторов ЦОГ-1/2 [20].

Результаты исследований

Клинические исследования однократного и многократного введения для купирования послеоперационной боли у хирургических пациентов показали обезболивающую эффективность кеторолака, аналогичную опиоидам, таким как морфин, и другим НПВП при меньшем количестве нежелательных эффектов [21, 22]. Существуют доказательства того, что кеторолак может уменьшать потребность в опиоидных (в частности, морфине) анальгетиках почти на 30–50% [23]. Начало обезболивающего действия может быть несколько отсрочено по сравнению с опиоидами, но часто сохраняется в течение более длительного времени. Это уменьшает частоту возникновения побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, гемодинамические изменения и привыкание [24]. Исследования показали, что применение кеторолака уменьшает продолжительность пребывания в стационаре и способствует более быстрому восстановлению при послеоперационной паралитической кишечной непроходимости вследствие снижения потребности в опиоидах и изменения моторики кишечника [25, 26].

В одном из исследований с участием 221 пациента с умеренно выраженной или сильной болью назначали кеторолак (30 г) 2 раза в сутки внутривенно, затем 10 мг внутривенно каждые 30 мин по мере необходимости (до 6 доз) для достижения обезболивания, затем по 10 мг кеторолака внутрь каждые 4–6 ч в течение периода до 7 дней после операции; пациенты другой группы получали 50 мкг фентанила внутривенно через такие же промежутки времени, как и в группе кеторолака, с последующим приемом внутрь 60 мг кодеина и 600 мг ацетаминофена каждые 4–6 ч; а в другой группе больные получали 10 мкг фентанила однократно аналогичным образом [27]. В течение первых 15 мин исследования 50 мкг фентанила обеспечивали более действенное обезболивание; однако обезболивающую эффективность кеторолака 30 мг внутривенно сравнивали с фентанилом в последующий 4-часовой период исследования. Кеторолак был сопоставим с комбинацией кодеина и ацетаминофена, а прием 10 мг кеторолака внутрь сопровождался уменьшением частоты появления тошноты ($p < 0,009$) и сонливости ($p < 0,0261$), а также быстрым восстановлением функции кишечника по сравнению с другими группами. Данное исследование позволило сделать вывод, что кеторолак является надежным и эффективным антиноцицептивным препаратом при амбулаторных операциях, особенно в случае ступенчатого применения с переходом от внутривенного введения на прием внутрь.

В систематическом обзоре сравнивали обезболивающую эффективность и побочные эффекты однократной дозы меперидина с кеторолаком, и была выявлена сопоставимая результативность кеторолака 30 мг, морфина 10 мг и меперидина 100 мг после внутримышечного введения. При этом кеторолак 30 мг внутримышечно обладал сравнительно меньшим количеством нежелательных эффектов по сравнению с другими препаратами [28].

В другом обзоре, включавшем 8 рандомизированных клинических исследований с участием в общей сложности 321 пациента, в которых сравнивали кеторолак с другими традиционными методами лечения мигрени, было установлено, что кеторолак приводил к купированию боли при приступе мигрени у взрослых пациентов. Кеторолак (60 мг внутримышечно) обладает эффективностью в лечении мигрени, аналогичной меперидину (дозировка в диапазоне от 50 до 100 мг в разных исследованиях) и является более предпочтительным по причине отсутствия привыкания. Он также более эффективен, чем назальное применение суматриптана, хотя данные, касающиеся его сравнения с другими путями введения суматриптана, остаются неоднозначными. Фенотиазины, дигидроэрготамин и метоклопрамид оказались более действенными, чем кеторолак [29].

J.Olsen и соавт. [30] было проведено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с участием 46 пациентов отделения неотложной помощи, обратившихся с болью в животе, предположительно связанной с желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Больные получали или кеторолак 30 мг внутривенно, или буторфанол 1 мг внутривенно. Уровень боли оценивали по визуальной аналоговой шкале до и через 15 и 30 мин после инфузии исследуемых препаратов. Также оценивали профили нежелательных эффектов и потребность в «резервном» анальгетике. Средняя оценка боли в группе буторфанола снизилась с 7,1 ($\pm 1,7$) до 2,1 ($\pm 2,2$) через 30 мин. Средняя оценка боли в группе кеторолака уменьшилась с 7,4 ($\pm 2,0$) до 3,1 ($\pm 3,3$) через 30 мин. И в группе буторфанола, и в группе кеторолака отмечалась сопоставимая потребность в «резервных» анальгетиках. Авторами был сделан вывод, что кеторолак вместе с буторфанолом могут рассматриваться как эффективные альтернативные препараты для экстренного купирования боли, вызванной ЖКБ [30].

Таким образом, кеторолак (Кеторол®) является НПВП, который обладает мощным обезболивающим действием и уменьшает воспаление путем подавления фермента ЦОГ, вызывая снижение образования простагландинов и уменьшение чувствительности к боли в очаге воспаления.

Кеторолак обладает обезболивающей эффективностью, аналогичной морфину, но при этом имеет другой механизм действия, что позволяет проводить мультимодальную аналгезию с применением опиоидов. Это делает его действенным препаратом для снижения потребности в морфине при лечении умеренно выраженной и сильной боли. Кеторолак эффективно применяется при некоторых неотложных состояниях, таких как приступ ЖКБ, мигрени, у пациентов с опиоидной зависимостью, серповидно-клеточным кризом и костно-мышечной болью [31].

Риск развития почечной недостаточности и желудочно-кишечного кровотечения можно снизить при ограничении применения препарата периодом менее 5 дней и снижением дозы у пациентов пожилого возраста и лиц, страдающих хронической болезнью почек. Несмотря на возможные побочные эффекты, результативность кеторолака (Кеторол®) при введении разными путями и польза при широком спектре патологических состояний делают его ценным обезболивающим препаратом в арсенале медицинских работников при многих неотложных состояниях [32].

Литература/References

1. Алексеев В.В. Нестероидный противовоспалительный препарат кетопрофен в лечении неврогенных болевых синдромов. Справ. поликлин. врача. 2007; 5 (7): 23–5. / Alekseev V.V. Nesteroidnyi protivovospalitel'nyi preparat ketoprofen v lechenii neurogennykh boleivykh sindromov. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 5 (7): 23–5. [in Russian]
2. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Острые болевые синдромы в неврологической практике. Эффективная фармакотерапия. 2014; 31: 40–5. / Kotova O.V., Akarachkova E.S. Ostrye boleвыe sindromы v nevrologicheskoi praktike. Effektivnaia farmakoterapiia. 2014; 31: 40–5. [in Russian]
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. BMJ 2004; 329: 15–8.

4. Котова О.В. Применение кеторолака при острых болевых синдромах. Фарматека. 2013; 13 (266): 41–4. / Kotova O.V. Primenenie ketorolaka pri ostrykh bolevykh sindromakh. Farmateka. 2013; 13 (266): 41–4. [in Russian]
5. Larkin GL, Peacock WF et al. Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ED treatment of acute renal colic. *Am J Emerg Med* 1999; 17 (1): 6–10.
6. Pérez-Urizar J, Granados-Soto V et al. Analgesic efficacy and bioavailability of ketorolac in postoperative pain: a probability analysis. *Arch Med Res* 2000; 31 (2): 191–6.
7. Barber FA, Gladu DE. Comparison of oral ketorolac and hydrocodone for pain relief after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1998; 14 (6): 605–12.
8. Watcha MF, Jones MB, Lagueruela RG et al. Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992; 76 (3): 368–72.
9. Dula DJ, Anderson R, Wood GC. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. *J Emerg Med* 2001; 20 (2): 121–4.
10. Henderson SO, Swadron S, Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. *J Emerg Med* 2002; 23 (3): 237–41.
11. Mroszczak EJ, Jung D, Yee J et al. Ketorolac tromethamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular, and oral administration in humans and animals. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (Pt. 2): 335–39S.
12. Boyer KC, McDonald P, Zoetis T. A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: preclinical safety evaluation. *Int J Toxicol* 2010; 29: 467–78.
13. Rooks WH II, Tomolonis AJ, Maloney PJ et al. The analgesic and anti-inflammatory profile of (+/-)-5-benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2a]pyrrole-1-carboxylic acid (RS-37619). *Agents Actions* 1982; 12 (5–6): 684–90.
14. Sorgiu ML, Biella G, Formaglio F, Marchettini P. Central effect of ketorolac involving NMDA receptors activity. *Brain Res* 1998; 813 (1): 223–6.
15. McAleer SD, Majid O, Venables E et al. Pharmacokinetics and safety of ketorolac following single intranasal and intramuscular administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 13–8.
16. Jung D, Mroszczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 423–5.
17. He A, Hersh EV. A review of intranasal ketorolac tromethamine for the short-term management of moderate to moderately severe pain that requires analgesia at the opioid level. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1873–80.
18. Litvak KM, McEvoy GK. Ketorolac, an injectable nonnarcotic analgesic. *Clin Pharm* 1990; 9: 921–35.
19. Forrest JB, Camu F, Greer IA et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88: 227–33.
20. Singla N, Singla S, Minkowitz HS et al. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1915–23.
21. Joishy SK, Walsh D. The opioid-sparing effects of intravenous ketorolac as an adjuvant analgesic in cancer pain: application in bone metastases and the opioid bowel syndrome. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 334–9.
22. Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS et al. Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (Pt. 2): 455–50S.
23. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53: 139–88.
24. Kenny GN, McArdle CS, Aitken HH. Parenteral ketorolac: opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patient. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (Pt. 2): 127S–131S.
25. Grimsby GM, Conley SP, Trentman TL et al. A double-blind randomized controlled trial of continuous intravenous Ketorolac vs. placebo for adjuvant pain control after renal surgery. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1089–97.
26. Yee MK, Evans WD, Facey PE et al. Gastric emptying and small bowel transit in male volunteers after i.m. ketorolac and morphine. *Br J Anaesth* 1991; 67: 426–31.
27. Eriksson H, Tenhunen A, Korttila K. Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 151–5.
28. Smith LA, Carroll D, Edwards JE et al. Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis. *Br J Anaesth* 2000; 84: 48–58.
29. Taggart E, Doran S, Kokotillo A et al. Ketorolac in the treatment of acute migraine: a systematic review. *Headache* 2013; 53: 277–87.
30. Olsen JC, McGrath NA, Schwarz DG et al. A double-blind randomized clinical trial evaluating the analgesic efficacy of ketorolac versus butorphanol for patients with suspected biliary colic in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 718–22.
31. Котова О.В. Опыт применения кеторолака в терапии острой боли. Фарматека. 2012; 9 (242): 52–5. / Kotova O.V. Opyt primeneniia ketorolaka v terapii ostroi boli. Farmateka. 2012; 9 (242): 52–5. [in Russian]
32. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD et al. Ketorolac tromethamine – routes and clinical implications. *Pain Pract* 2015; 15 (2): 175–93. Doi: 10.1111/papr.12198. Epub 2014 Apr 16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-невролог ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ol_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., врач-невролог ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова