

СУЧАСНІ ПРЕПАРАТИ ТА ТЕХНОЛОГІЇ

©

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: ФОКУС НА КЕТОРОЛАК

А.Н. Беловол, чл.-корр. НАМН Украины, д. мед. н., профессор; **И.И. Князькова**, д. мед. н., доцент
/Харьковский национальный медицинский университет/

В практике врачей разных специальностей больные с болевым синдромом встречаются достаточно часто. Так, анализ всех случаев обращений в 21 103 отделения неотложной помощи, проведенный S. McLean и соавторами [1], показал, что среди 14,5 млн экстренных обращений умеренный болевой синдром был выявлен у 2 млн (14%) пациентов, выраженный – у 2,9 млн (20%). По данным W. Cordell и соавторов [2], в 52% случаев именно боль является причиной обращения пациентов за неотложной медицинской помощью. В то же время, клинические наблюдения свидетельствуют о существовании проблемы адекватности анальгезии. Так, по данным Британской ассоциации боли (UK Pain Association) только 1 из 25 госпитализированных пациентов с травмами удовлетворен обезболиванием на догоспитальном этапе. В исследовании, проведенном в США (University of Washington researchers) при участии 3000 пациентов с травмой, установлено, что 62% из них не удовлетворены обезболиванием на догоспитальном этапе, что повлекло за собой хронизацию болевого синдрома.

Важно подчеркнуть, что болевой синдром – системный патологический процесс,

включающий в себя местную реакцию на повреждение, передачу и восприятие болевого импульса, его психоэмоциональную оценку и ответную вегетативную и поведенческую реакцию организма. Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, хирургическим вмешательством, воспалением, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц и др. [3].

Современная концепция рациональной анальгетической терапии предусматривает влияние на различные звенья патогенеза болевого синдрома. Первый ее этап – устранение воздействия повреждающего фактора (если это возможно), а также подавление локальной реакции организма на повреждение с использованием препаратов, блокирующих синтез медиаторов боли и воспаления [4]. Среди этих медиаторов очень важное место принадлежит простагландинам, которые активно синтезируются в области повреждения при участии фермента циклооксигеназы-2 – ЦОГ-2 (рисунок) [5]. Простагландины

ответственны за развитие локального отека, повышение проницаемости сосудов, нарушение микроциркуляции, хемотаксис клеток воспалительного ответа и т.д. и непосредственно влияют на процесс возникновения и передачи болевого импульса, вызывая повышение чувствительности периферических ноцицепторов и афферентных нейронов задних рогов спинного мозга [6]. Этот механизм носит универсальный характер в патогенезе болевого синдрома независимо от причины, вызвавшей локальное повреждение, и является обоснованием для применения в комплексной анальгетической терапии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Основной механизм действия НПВП – угнетение синтеза простагландинов путем торможения каскада арахидоновой кислоты, ингибируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ-1 или ЦОГ-2) [8]. Противовоспалительное действие НПВП также связано с торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией лизосомальных мембран (что препятствует выходу лизосомальных ферментов и предупреждает повреждение клеток), торможением процессов образования макроэргических соединений в процессе окис-

лительного фосфорилирования (снижение энергообеспечения воспалительного процесса и торможение хемотаксиса клеток в очаг воспаления), торможением агрегации нейтрофилов (нарушается высвобождение из них медиаторов воспаления), угнетением синтеза, взаимодействия с рецепторами, инактивацией других медиаторов воспаления (брадикинин, лимфокины, лейкотриены, факторы комплемента), торможением пролиферативной фазы воспаления за счет ингибирования трансформации лимфоцитов [5, 9]. При выраженном болевом синдроме большое значение придается назначению традиционных НПВП, в частности кеторолака. Его основная клиническая ценность связана с мощным анальгезирующим действием, по степени которого он превосходит другие НПВП [10].

Кеторолак – производное арилуксусной кислоты, неселективный ингибитор ЦОГ, т.е. одинаково подавляет активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Он используется в виде трометаминной соли, что повышает растворимость препарата в воде, при этом трометаминная соль легко расщепляется, высвобождая кеторолак. Хотя в последнее время появилось много новых высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, в практической медицине интерес к кеторолаку по-прежнему сохраняется [11]. Биодоступность кеторолака, назначаемого перорально, составляет 80–100% и подобна внутримышечному и внутривенному введению [12]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–60 минут после однократного приема внутрь, ректального, подкожного или внутримышечного введения [13]. Прием пищи снижает скорость, но

не влияет на степень абсорбции [14]. Фармакокинетика кеторолака имеет линейный характер при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении.

Кеторолак почти полностью (>99%) связывается с белками плазмы. Он метаболизируется в печени путем конъюгации и парагидроксилирования и выводится из организма через почки. Метаболиты не оказывают существенного анальгетического действия [12]. Период полувыведения после однократного приема составляет около 5 часов, но удлиняется до 6–7 часов у лиц пожилого возраста и до 9–10 часов у пациентов с почечной недостаточностью [13]. Таким образом, при назначении кеторолака пациентам пожилого возраста и лицам с почечной недостаточностью следует уменьшить дозу, а у последних – требуется контроль уровня креатинина крови. Продолжительность действия кеторолака составляет от 6 до 10 часов. При различных способах применения 90% выводится с мочой, 10% – с калом [15]. При этом 58% выводится в неизменном виде, в виде Р-гидроксикеторолака – 11%, в виде полярных метаболитов – 31% [16]. Кумуляции кеторолака после многократного введения не наблюдается [17].

В эксперименте на моделях животных установлено, что по обезболивающему действию активность кеторолака в 800 раз превосходила болеутоляющее действие ацетилсалициловой кислоты (АСК). Была выведена сравнительная характеристика анальгезирующего действия наиболее часто используемых в клинике НПВП (Drugs of Choice from the Medical Letter, 1995):

кеторолак 30 мг > (кетопрофен 25 мг = ибупрофен 400 мг; флурбипрофен 50 мг) > (АСК

650 мг = парацетамол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = этодолак 200 мг = диклофенак 50 мг = мефенамовая кислота 500 мг) > набуметон 1000 мг.

Кеторолак по анальгезирующему эффекту заметно выделяется среди НПВП [18–21] и сопоставим по силе обезболивания с сильными опиоидными анальгетиками, в частности морфином [22] и кодеином, но не действует на опиатные рецепторы и не вызывает побочных реакций со стороны центральной нервной системы (ЦНС), угнетения дыхания и переза гладких мышц.

Установлено, что у пациентов после обширных операций анальгетическая эффективность однократной внутримышечной инъекции кеторолака в дозе 10 мг и 30 мг сравнима с 12 мг морфина или 50 мг меперидина [23–26] и достоверно превышает действие морфин в дозе 6 мг [22]. Отмечено, что при парентеральном введении кеторолака скорость наступления эффекта сравнима с таковой у морфина, но с большей продолжительностью противоболевого действия. Обезболивание носит четкий дозозависимый характер. При этом у больных в послеоперационный период кеторолак в некоторых случаях был даже эффективнее морфина и меперидина [19].

В сравнительном исследовании с многократным внутримышечным введением кеторолака в дозе 30 мг (324 больным), 6 мг и 12 мг морфина (110 и 108 больным соответственно) продемонстрирована одинаковая эффективность кеторолака и морфина в дозе 12 мг [27]. Исключения из исследования в связи с недостаточным обезболивающим действием для кеторолака составили 29%, для морфина (6 мг и 12 мг) соответственно 34% и 19%. По всем использованным оценочным критериям [28, 29] кеторолак, вводимый внутримышечно в дозе 30 мг, оказался более эффективным, чем 50 мг и 100 мг петидина.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом с параллельными группами исследовании [30], включавшем 160 пациентов с умеренной и тяжелой послеоперационной болью, проведено сравнение эффективности анальгезирующего эффекта однократного приема внутрь кеторолака в дозе 10 мг, или комбинации ибупрофена 400 мг с парацетамолом 325 мг, или комбинации декстропропоксифена 65 мг и парацетамола 400 мг. Интенсивность боли оценивалась в начале исследования, через 30 минут и каждый час в течение 6 часов. Установлено, что до конца первого часа обезболи-

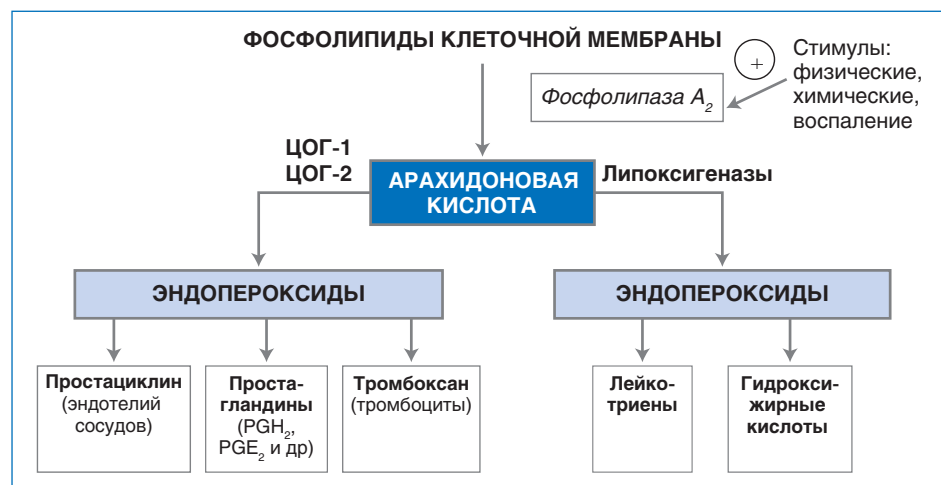


Рисунок. Упрощенная схема метаболизма арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному путям [7]

вание было подобным на фоне всех лечебных протоколов. Далее и до конца исследования анальгезирующее действие кеторолака было более выраженным по сравнению с остальными режимами терапии. При этом разницы в отношении болевого синдрома между протоколами комбинированной терапии не отмечено. Частота побочных эффектов во всех группах была подобной. Авторы заключили, что по анальгезирующему действию кеторолак при приеме внутрь в дозе 10 мг превосходил комбинированное применение ибупрофена и парацетамола, а также декстропропоксифена и парацетамола в лечении послеоперационной боли.

В рандомизированном двойном слепом исследовании [31], включавшем 85 пациентов с послеоперационной болью после операции по эндопротезированию тазобедренного сустава, сравнивалась эффективность трех режимов терапии: внутримышечного введения 30 мг кеторолака с последующим введением до 90 мг/15,5 час; инъекции диклофенака в дозе 75 мг с последующим введением 75 мг/15,5 час или кетопрофена 100 мг с повторным введением 100 мг/15,5 час. продемонстрировано, что у больных в послеоперационный период на фоне введения кеторолака потребность в дополнительном назначении наркотических анальгетиков значительно снижалась по сравнению с остальными режимами терапии. Побочных эффектов в указанных протоколах лечения не отмечено. По данным F.A. Barber и D.E. Gladu [32], кеторолак при внутримышечном введении по эффективности сравним с кодеином, но реже вызывает явления диспепсии. Аналогичные результаты получены и в ряде других исследований [33, 34].

Большая доказательная база, подтверждающая целесообразность и необходимость включения кеторолака, обладающего высокой биодоступностью и способностью быстро создавать пиковую концентрацию в плазме крови после парентерального введения, способствовала включению этого препарата в программу обезболивания в хирургии, онкологии, гинекологии, травматологии и в urgentных ситуациях.

Особое значение имеют НПВП при остром болевом синдроме в терапевтической практике (острая скелетно-мышечная боль, боль при острой желчной или почечной колике, ЛОР-заболевания и др.). Кеторолак считается препаратом выбора для купирования интенсивной боли, особенно при травме,

однако кратковременное его использование возможно и при обострении хронической боли – у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом, остеоартрозом и т.д. При боли высокой интенсивности анальгезия проводится препаратами, по силе и скорости анальгезирующего эффекта сопоставимыми с наркотическими анальгетиками (морфином). Так, в рандомизированном двойном слепом проспективном исследовании [35], включавшем 155 пациентов в возрасте старше 18 лет с тяжелой формой мышечной боли в области поясницы, оценивалась эффективность внутримышечной инъекции кеторолака в дозе 60 мг и меперидина в дозе 1 мг/кг внутримышечно. Интенсивность боли оценивалась по шкале ВАШ в исходных условиях и через 60 минут от начала терапии. Одноразовая инъекция кеторолака по обезболивающему эффекту была сопоставима с введением однократной умеренной дозы меперидина (снижение боли отмечено у 63% больных на фоне кеторолака и у 67% в группе меперидина), но с меньшим седативным эффектом и побочными явлениями.

В канадском исследовании [36] 123 пациента (средний возраст – 34,5 лет) с острой болью в области поясницы были рандомизированы на прием кеторолака (по 10 мг каждые 4–6 часов по необходимости, до 4 раз в сутки) или комбинации парацетамол плюс кодеин (600 мг/60 мг каждые 4–6 часов по необходимости, до 6 раз в сутки). Оба режима терапии приводили к существенному уменьшению боли через 2,2 часа после приема внутрь. При этом по степени обезболивающего эффекта, функциональной способности различий между группами не отмечено. Вместе с тем, на фоне лечения парацетамолом с кодеином выявлены существенные побочные эффекты, потребовавшие в 7 случаях отмены терапии. Таким образом, у пациентов с острой болью в области поясницы предпочтительным оказалось назначение кеторолака в связи с лучшей переносимостью и сопоставимой эффективностью по сравнению с комбинацией парацетамол плюс кодеин.

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании [37], включавшем 119 больных, обратившихся в отделение неотложной помощи с умеренной и выраженной болью, однократное внутримышечное введение кеторолака в дозе 60 мг при острой боли не превышало по эффективности прием внутрь 800 мг ибупрофена.

В исследовании, проведенном А.Л. Верткиным и соавторами [38], включавшем 1011 больных, из которых 54,7% пациента обратились за неотложной помощью в связи со скелетно-мышечной болью, 24,1% – по поводу травмы, 21,2% – с почечной коликой, на догоспитальном этапе внутримышечно вводили метамизол натрия (2 мл 50% раствора внутримышечно – в/м), диклофенак (3 мл/75 мг в/м), или кеторолак (30 мг/1 мл в/м), или лорноксикам (8 мг/2 мл в/м). Установлено, что по скорости наступления отчетливого обезболивающего действия препараты распределились следующим образом: лорноксикам = кеторолак > диклофенак > метамизол.

Согласно оценке динамики боли с помощью шкалы ВАШ по силе обезболивающего действия при травме исследуемые препараты оказались в таком порядке: кеторолак > лорноксикам > диклофенак = метамизол [38]. Оценка интенсивности болевого индекса при почечной колике с использованием шкалы ВАШ также показала преимущество использования кеторолака перед метамизолом. Авторы сделали вывод о целесообразности использования кеторолака на догоспитальном этапе лечения острой боли, причем кеторолак оказался наиболее эффективным при травме и острой скелетно-мышечной боли. Применение метамизола не оправдано с позиции соотношения эффективность/безопасность [38].

Самая большая группа потребителей НПВП в современном мире – пациенты с воспалительными или дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Наиболее распространенным заболеванием в этой группе является остеоартроз – дегенеративное заболевание суставов с хроническим прогрессирующим течением и болевым синдромом различной степени выраженности [9]. Современные методы лечения ревматических заболеваний, направленные на достижение системного и локального противовоспалительного действия, использование базисных противовоспалительных препаратов при артропатиях воспалительного генеза и хондропротекторов при остеоартрозе, позволяют не только добиться замедления прогрессирования заболевания, но и получить выраженный анальгетический эффект [39]. Тем не менее, применение симптоматических обезболивающих препаратов является важнейшей составляющей комплексной противоревматической терапии.

В многоцентровом открытом контролируемом рандомизированном исследовании [40],

включавшем 109 пациенток с остеоартрозом с преимущественным поражением коленных суставов, изучена клиническая эффективность и переносимость двух лекарственных форм кеторолака (таблетки и раствор для инъекций) по сравнению с аналогичными формами диклофенака натрия. Основную группу составили пациентки с гонартрозом ($n=51$), получавшие терапию кеторолаком (25 – в таблетированной форме и 26 – в инъекционной форме). В контрольную группу вошло 58 больных, которым назначали диклофенак натрия (29 – таблетированная форма, 29 – раствор для инъекций). Длительность терапии кеторолаком составляла 5 дней. Обе инъекционные формы использовали только в течение 2 суток, затем больных переводили на таблетированную форму препаратов. Установлено, что по краткосрочной эффективности (выраженность купирования болевого синдрома) кеторолак превосходит диклофенак на 25–30%. При сравнении результатов лечения в основной и контрольной группах отмечено достоверно более эффективное купирование болевого синдрома у пациентов, получающих таблетированную форму препарата. Обе формы кеторолака снизили индекс тяжести на 25%, а диклофенака – только на 15–18%. Такая же картина наблюдалась и при оценке общего состояния здоровья по мнению врача. Анализ динамики индекса WOMAC показал, что к окончанию исследования процент улучшения при приеме кеторолака был значительно выше для обеих форм (31% – для таблетированной и 33% – для инъекционной), чем при назначении диклофенака (18% и 6% соответственно). При попарном сравнении оказалось, что, по мнению врачей, эффективность таблетированной формы кеторолака достоверно выше, чем таковой диклофенака, а эффективность инъекционных форм сопоставима. Однако средняя продолжительность действия инъекционной формы кеторолака была в 2 раза больше ($p=0,003$), чем аналогичной формы диклофенака ($426,3\pm 153,2$ мин против $288,3\pm 173,1$ мин). В исследовании не отмечено побочного действия кеторолака на функцию почек, печени, пищевого канала (не было выявлено признаков скрытого кровотечения). Авторы заключили, что кратковременное использование кеторолака при интенсивной боли, вызванной гонартрозом, приводит к более выраженному улучшению, чем применение диклофенака.

Сравнение анальгезирующей эффективности и переносимости кеторолака (при внутри-

венном введении в дозе 30 мг) с опиоидным анальгетиком меперидином (50 мг внутривенно) проведено в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании [41] с участием 324 пациентов с симптомами острой желчной колики. Продемонстрирована сходная степень уменьшения боли при лечении обоими препаратами, но с лучшей переносимостью в группе кеторолака.

В испанском исследовании [42] у пациентов с симптомами острой почечной колики обезболивающее действие кеторолака (30 мг препарата, разведенного в 100 мл физиологического раствора и вводимого внутривенно) оказалось сопоставимым с комбинацией 2,5 г дипирона (метамизола натрия) и спазмолитического средства, но с меньшим числом побочных явлений. В другом исследовании [43], включавшем 57 больных с почечной коликой, продемонстрировано, что внутримышечное введение 30 мг кеторолака или 75 мг диклофенака оказалось одинаково эффективным в уменьшении болевого синдрома и не отличалось по числу побочных эффектов. Аналогичные данные получены в двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном A. Stein и соавторами [44], однако доза кеторолака, эквивалентная по обезболивающему действию 75 мг диклофенака, составила 60 мг. По данным J.A. Nicolas Torralba и соавторов [45], у 48 пациентов с почечной коликой введение кеторолака (30 мг в/м) и трамадола (1 мг/кг подкожно) было одинаково эффективным в начальной стадии лечения больных. Однако наступление болеутоляющего действия кеторолака отмечалось раньше, чем у трамадола. В эксперименте [46] у собак с односторонней обструкцией мочеточника установлено, что кеторолак, блокируя синтез простагландинов в почке, уменьшает перистальтику мочевых путей и спазм, снижает давление в них, а также уменьшает почечный кровоток.

Оборотной стороной высокого лечебного потенциала НПВП является повышение риска побочных эффектов, наиболее частые из которых – поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, отрицательное влияние на систему кровообращения – относятся к числу класс-специфических и связаны с подавлением активности физиологического изомера ЦОГ (ЦОГ-1) [47]. Ведущие эксперты в отношении безопасности применения НПВП четко определили: подавляющее большинство эпизодов серьезных побочных эффектов

развивается у пациентов с так называемыми факторами риска, к которым относят язвенный анамнез (особенно наличие в анамнезе язв, осложненных кровотечением или перфорацией), пожилой возраст (65 лет и старше), прием высоких доз НПВП, двух или более препаратов этой группы (включая низкие дозы АСК), сопутствующий прием антикоагулянтов и глюкокортикоидов [48]. Ряд авторов [49] выделяет также такие дополнительные факторы риска, как курение, прием алкоголя, тяжелая сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы, симптомы диспепсии, а также инфицированность *H. pylori*. Современная концепция безопасного использования НПВП предполагает исключение грубых ошибок при назначении этих препаратов (превышение терапевтических доз и неблагоприятные лекарственные комбинации) и выделение групп пациентов с основными факторами риска, которым НПВП должны назначаться только при условии соблюдения эффективных методов профилактики НПВП-гастропатии [39].

Данные большинства исследований подтверждают, что кратковременное применение НПВП для послеоперационного обезболивания достаточно редко сопровождается серьезными побочными эффектами. Так, в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании [50] изучена частота побочных эффектов трех наиболее популярных в Европе ненаркотических анальгетиков – кеторолака, кетопрофена и диклофенака – после «больших» хирургических операций (в том числе абдоминальных и кардиохирургических). Исследуемую группу составили 11 245 больных, из которых 5634 получали кеторолак (1–2 дня парентерально до 90 мг в сутки, затем 1–7 дней перорально до 40 мг в сутки). Длительность наблюдения составила 30 дней после операции. Достоверной разницы в частоте побочных эффектов между различными препаратами не выявлено. Серьезные побочные эффекты отмечались всего у 155 (1,38%) больных, из которых наиболее частым явилось послеоперационное кровотечение – у 117 (1,04%); аллергические реакции отмечались у 12 (0,12%), острая почечная недостаточность – у 10 (0,09%). Наиболее редким осложнением оказалось желудочно-кишечное кровотечение – у 4 (0,04%) больных, причем среди них никто не получал кеторолак.

V.L. Strom и соавторы [51] при анализе риска послеоперационных кровотечений, связанных с использованием кеторолака,

установили повышение риска кровотечения из послеоперационной раны и желудочного кровотечения, и этот риск повышался с увеличением дозы препарата и продолжительности лечения свыше 5 дней. Такие эффекты кеторолака могут быть связаны с его влиянием на свертывание крови. В исследовании A.J. Singer и соавторов [52] у 20 здоровых добровольцев изучено влияние кеторолака на время кровотечения. Через 4 часа после единственной внутримышечной инъекции 60 мг наблюдалось увеличение этого показателя на 50%. Вместе с тем, клиническое значение полученных результатов у пациентов остается неясным. По данным T.T. Niemі и соавторов [53], внутривенное введение кетопрофена, кеторолака или диклофенака вызывает обратимую дисфункцию тромбоцитов, однако на фоне терапии кеторолаком этот эффект сохранялся наиболее длительно (в течение 24 часов после инъекции).

В многоцентровом исследовании, проведенном в США [54], включавшем более 20 364 пациентов, изучена частота развития острой почечной недостаточности, ассоциированной с терапией кеторолаком или опиатами. Общая частота развития острой почечной недостаточности на фоне терапии кеторолаком или опиоидами составила 1,1%. Показано, что риск развития почечной недостаточности невысокий при продолжительности лечения кеторолаком менее 5 дней, но возрастает при более длительном лечении.

R.L. Corelli и K.R. Gericke [55] провели ретроспективный анализ случаев нефротоксического действия кеторолака. Они выделили 6 пациентов с доказанной ролью терапии кеторолаком в развитии почечной недостаточности, у 5 из которых отмечены сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Во всех случаях почечная функция нормализовалась в среднем через $2,3 \pm 0,5$ дня после прекращения терапии препаратом. В мета-анализе, проведенном A. Lee и соавторами [56], включавшем 8 рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований, проводилась оценка эффектов НПВП (включая кеторолак), которые назначались в течение трех дней, на функцию почек в послеоперационный период. Установлено, что этот класс лекарственных средств вызывает статистически значимое, но клинически невыраженное преходящее нарушение почечной функции. Авторы считают, что у пациентов с нормальной функцией почек не следует избегать назначения НПВП из-за опасений

по поводу послеоперационной почечной дисфункции. Таким образом, во избежание развития серьезных осложнений кеторолак должен применяться в наименьшей дозе, позволяющей контролировать боль, и столь кратковременно, насколько это возможно [57].

Применение кеторолака противопоказано при реакциях гиперчувствительности, гиповолемии, тяжелой почечной и печеночной недостаточности, пептической язве, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушениях гемостаза, в период беременности, родов и кормления грудью, детям в возрасте до 16 лет.

Суммируя вышеизложенное, показанием к назначению кеторолака является болевой синдром различного генеза (в послеоперационный период, обезболивание некоторых хирургических манипуляций, в гинекологии, травматологии, онкологии, неврологии, при выраженном суставном синдроме и др.).

Заслуживает особого внимания кеторолак отечественного производства – Кетолонг-Дарница, для которого характерны ряд отличительных особенностей. Наиболее важным среди них является пролонгированное действие, обусловленное высокомолекулярной полимерной основой – повидоном (поливинилпирролидон). Так, при внутримышечном введении препарата происходит медленное распределение активной субстанции между полимерным носителем (повидоном) и мышечной тканью, что обеспечивает стабильный более продолжительный анальгетический эффект (до 10–12 часов). В то время как длительность непродолжительных форм кеторолака значительно меньше (см. выше), что требует введения до 3–4 раз в сутки и ведет к превышению максимальной суточной дозы (90 мг) и, таким образом, увеличивает риск возникновения побочных явлений. В то же время, длительный непрерывный контроль боли, свойственный препарату Кетолонг-Дарница, вследствие снижения риска побочных явлений повышает безопасность терапии. Выпускается в двух формах: таблетки для приема внутрь и раствор для парентерального введения в ампулах, что позволяет проводить ступенчатую терапию.

Острая боль является чрезвычайно распространенной причиной обращения больных за неотложной медицинской помощью, что делает крайне важным проведение своевременного адекватного, безопасного и экономически эффективного обезболивания. В настоящее время накоплен большой кли-

нический опыт эффективного применения кеторолака при болевом синдроме в клинике внутренних болезней. Учитывая выраженный анальгетический эффект препарата, часто сравнимый с таковым опиоидных анальгетиков, Кетолонг-Дарница является средством выбора при остром болевом синдроме, особенно средней и высокой интенсивности.

Литература

- McLean S.A., Maio R.F., Domeier R.M. The epidemiology of pain in the prehospital setting // *Prehosp. Emerg. Care.* – 2002. – Vol. 6, №4. – P. 402–405.
- Cordell W.H., Keene K.K., Giles B.K. et al. The high prevalence of pain in emergency medical care // *Am. J. Emerg. Med.* – 2002. – Vol. 20, №3. – P. 165–169.
- Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // *Региональная анестезия и лечение острой боли.* – 2006. – №1. – С. 61–75.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике // *Ліки України.* – 2007. – №115–116. – С. 14–20.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). – М.: Анко, 2000. – 143 с.
- Клінічна фармакологія / За ред. О.Я. Бабака, О.М. Білова, І.С. Чекмана–К.: Медицина, 2008. – 768 с.
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П., Проценко Г.А. Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины // *Укр. ревматол. журн.* – 2006. – №1 (23). – С. 17–29.
- Беловол А.Н., Князькова И.И. Анализ современной лечебной тактики при заболеланиях суставов // *Здоров'я України.* – 2007. – №21/1. – С. 71–72.
- Шостак Н.А. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика, лечение // *Современная ревматология.* – 2009. – №1. – С. 8–13.
- Cassinelli E.H., Dean C.L., Garcia R.M. et al. Ketorolac use for postoperative pain management following lumbar decompression surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // *Spine.* – 2008. – №33 (12). – С. 1313–1317.
- Brooks, D.R., Jamali F. Clinical Pharmacokinetics of Ketorolac tromethamine // *Clin. Pharmacokin.* – 1992. – Vol. 23. – P. 415–427.
- Gillis J.C., Brogden R.N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management // *Drugs.* – 1997. – Vol. 53 (1). – P. 139–188.
- Bloomfield S.S., Cissell G., Peters N. et al. Ketorolac analgesia for postoperative pain // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1988. – Vol. 43. – P. 160.
- Mroszczak E.J., Jung D., Yee J. et al. Ketorolac tromethamine pharmacokinetics and metabolism after intravenous, intramuscular, and oral administration in humans and animals // *Pharmacotherapy.* – 1990. – Vol. 10 (Pt 2). – P. 33S–39S.

Полный список литературы, включающий 57 пунктов, находится в редакции.