

УДК

## Эффективность и безопасность кеторолака при обезболивании артроскопических операций

**Резюме.** В обзоре приведены данные литературы, подтверждающие эффективность и безопасность применения кеторолака (Медролгин) для пери- и послеоперационного обезбоживания при артроскопических оперативных вмешательствах. Показано, что кеторолак во всех лекарственных формах оказывает достоверно выраженное обезбоживающее действие и может с успехом использоваться как в амбулаторной, так и в стационарной травматологической практике.

**Ключевые слова:** артроскопия; послеоперационная боль; обезбоживание; кеторолак

Болезни костно-мышечной системы по распространенности занимают четвертое место в мире [1]. В общей структуре заболеваемости данная патология занимает третье место после болезней органов кровообращения и пищеварения, а в структуре первичной инвалидности — лидирующие позиции (II место) [2, 3]. Боли в суставах — достаточно частая причина обращения пациентов как к врачам общей практики, так и к специалистам узкого профиля. Статистические данные свидетельствуют о том, что у каждого пятого обратившегося за медицинской помощью наблюдается суставной синдром той или иной степени выраженности [4]. Как правило, своевременная и правильная интерпретация суставного синдрома, назначение адекватного лечения во многом определяют дальнейший прогноз и течение заболевания, качество жизни пациента, сохранение его физической активности.

На современном этапе основным методом хирургического лечения патологии суставов являются артроскопические оперативные вмешательства. Достаточно часто пациенты обращаются за специализированной помощью в остром периоде, когда имеются различной степени выраженности воспалительные проявления (болевого синдрома, отека, синдрома местной гипертермии и нарушение функции). Пациенты в этих случаях ставят перед ортопедом-травматологом задачу: любой ценой как можно быстрее уменьшить боль, отечность и восстановить функцию сустава; таким образом, главная задача состоит в быстрейшей и полной ликвидации болевых и воспалительных проявлений. Выход из обозначенной выше проблемной ситуации можно найти в решении двух задач — минимально травматичное устранение причин воспалитель-

ного процесса (артроскопическая хирургия) и ранняя мобилизация пациента с восстановлением объема движений в суставе.

Максимально раннее начало движений в послеоперационном периоде приводится многими авторами как эффективное средство профилактики артрофиброза и стойкой контрактуры [5, 6]. Однако при сохраняющемся болевом синдроме после данного вмешательства эти требования труднодостижимы. В связи с этим одной из составляющих успеха ранней мобилизации является адекватное пери- и послеоперационное обезбоживание.

Адекватность управления послеоперационной болью является одним из наиболее важных факторов в определении того, когда пациент может безопасно выписаться из травматологического отделения, и имеет большое влияние на способность пациента возобновить нормальную повседневную деятельность [3, 9]. Периоперационное обезбоживание традиционно представлено опиоидными анальгетиками. Тем не менее широкое использование опиоидов связано с различными побочными эффектами, такими как угнетение дыхания, сонливость и седативный эффект, тошнота и рвота, зуд, задержка мочи, непроходимость кишечника и запоры, которые могут задержать выписку из стационара и делают их применение недопустимым в амбулаторных условиях [8, 12]. Поэтому анестезиологи и ортопеды-травматологи при проведении артроскопических операций все чаще обращаются к ненаркотическим обезбоживающим средствам в качестве адъювантов для управления болью в периоперационном периоде, чтобы минимизировать негативные последствия наркотических анальгетиков [16, 17]. Мульти-

модальные или сбалансированные методы анальгезии с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) становятся все более популярными для профилактики боли после операций и травм [6, 10, 11].

### **Кеторолак (Медролгин) — ургентный НПВП для пери- и послеоперационного обезболивания при артроскопии**

Представителем ургентных НПВП является кеторолак (Медролгин). Впервые он был опробован в качестве парентерального анальгетика в США — стране, имеющей сложную многоступенчатую систему проверки клинических достоинств и безопасности лекарственных средств. В США кеторолак зарегистрирован в 1989 г., в широкой клинической практике стал применяться с 1990 г. При этом важнейшей областью его использования сразу же стала анестезиология. Буквально через год кеторолак перебрался в Европу, составив серьезную конкуренцию двум наиболее популярным в этой части света парентеральным НПВП — диклофенаку и кетопрофену [7].

Кеторолак является НПВП с выраженным анальгезирующим эффектом (Медролгин, World Medicine). При сравнительных исследованиях кеторолака с кетопрофеном, ибупрофеном, диклофенаком была установлена превосходящая анальгезирующая активность кеторолака. Также он оказывает жаропонижающее и противовоспалительное действие.

Действие кеторолака не ограничивается только подавлением циклооксигеназы и, соответственно, продукции простагландинов на периферии. Так, установлено, что при введении совсем небольшой дозы кеторолака (1 мг) уровень простагландина E<sub>2</sub> не снижается, однако анальгезия наступает. Это позволило предположить наличие дополнительных центральных механизмов действия препарата. Существуют данные о том, что анальгетический эффект кеторолака опосредуется в том числе блокадой спинальной циклооксигеназы-1, участвующей в процессах формирования боли и сенситизации, поэтому его введение перспективно в послеоперационном обезболивании (Zhu, 2002). Высказывается также предположение, что, изменяя цитокиновый ответ, кеторолак может способствовать улучшению иммунной функции, что кардинально отличает его от опиоидов, угнетающих иммунитет после хирургических вмешательств.

Кроме того, неоспоримым преимуществом кеторолака в сравнении с опиоидами является отсутствие таких побочных эффектов, как угнетение сознания и дыхания, тошнота, рвота, парез желудочно-кишечного тракта, задержка мочеиспускания, подавление иммунитета [8].

Активное действующее вещество препарата — кеторолака трометамин, который представляет собой рацемическую смесь (–)S- и (+)R-энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено преимущественно (–)S-формой. Препарат харак-

теризуется высокой биодоступностью (80–100 %), быстро поступает в сосудистое русло как при пероральном, так и парентеральном введении, что обеспечивает быстрое наступление анальгезии. Так, после приема внутрь 10 мг препарата эффект развивается через 10–60 минут, после внутримышечного введения 30 мг — через 15–75 минут. При приеме внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается быстро и практически полностью [8].

Показанием к применению кеторолака трометамин является купирование острой боли, при которой необходимо обезболивание на уровне опиоидных препаратов, в том числе послеоперационной боли.

### **Анальгетический потенциал кеторолака при артроскопических оперативных вмешательствах в сравнении с опиатами**

На сегодняшний день кеторолак в целом ряде стран широко применяется для купирования острого болевого синдрома, обусловленного различными патологическими состояниями, в частности для устранения боли после артроскопического оперативного вмешательства. Общеизвестным эталоном обезболивающего эффекта являются опиоиды, которые прямо воздействуют на ноцицептивную систему. Теоретически периферические анальгетики, влияющие на отдельные звенья патогенеза боли, не могут оказаться более действенными. Тем не менее существуют серьезные доказательства, позволяющие утверждать, что эффективность кеторолака и наркотических анальгетиков вполне сопоставима.

Так, в исследовании D.A. McGuire и соавт. [13] было показано, что анальгетическое действие парентеральных форм кеторолака после артроскопических вмешательств сопоставимо с действием морфина и меперидина. Это подтверждают данные исследования J. Calmet и соавт. [14], в котором после артроскопической менискэктомии внутрисуставное введение 60 мг кеторолака давало более выраженный анальгетический эффект, чем внутрисуставное введение 0,25% бупивакаина или морфина.

Etches с соавт. изучили эффективность и переносимость кеторолака в виде внутривенного болюсного введения с последующей непрерывной инфузией после оперативного вмешательства на тазобедренном суставе. После проведенной операции пациенты получали плацебо или кеторолак 30 мг внутривенно в виде болюса в течение 15–30 мин с последующей непрерывной внутривенной инфузией кеторолака 5 мг/ч в течение 24 часов. Все пациенты получали морфин на фоне инфузии. Состояние пациентов оценивалось через 2, 4, 6 и 24 часа после операции в плане анальгезии, потребления морфина, побочных эффектов и потери крови. Пациенты, получавшие кеторолак, были менее седированы, и им требовалось меньшее количество противорвотных препаратов. У них наблюдалось лучшее обезболивание и использовалось меньшее количество

морфина (на 35 %), чем в группе плацебо. Разницы в величине кровопотери между группами не наблюдалось [11].

Оценивая анальгезирующий эффект и переносимость кеторолака по сравнению с опиоидами, важно отметить, что существует опыт применения препарата и в педиатрической практике — у детей в возрасте 6–18 лет, подвергшихся хирургическому ортопедическому или артрологическому вмешательству на крупных костях [8]. Результаты открытого исследования показали, что применение кеторолака (1,0 мг/кг массы тела парентерально — нагрузочная доза, в последующем — 0,5 мг/кг каждые 6 ч на протяжении суток) позволяет устранить болевые ощущения и достоверно снизить потребность в дополнительном приеме обезболивающих препаратов. В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 102 ребенка, однократное введение кеторолака не уступало по обезболиванию действию морфину [8].

Было изучено внутрисуставное введение кеторолака при артропластике коленного сустава. Совместное применение 30 мг кеторолака и 3 мг морфина данным способом позволяет получить значительно лучшую анальгезию в сравнении с плацебо и каждым из препаратов в отдельности, что может быть доказательством их синергического эффекта [15]. В исследовании P.N. Convery с соавт. (1998) [16] внутрисуставное введение кеторолака трометамин в дозе 5 мг повышало комфорт пациентов при амбулаторной артроскопии коленного сустава.

### **Сравнительные исследования эффективности кеторолака при артроскопических оперативных вмешательствах с другими НПВП**

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании (Barber F.A., 1998) по изучению эффективности кеторолака, ацетаминофена и гидрокодона после артроскопической пластики крестовидных связок коленного сустава была показана большая эффективность кеторолака в раннем послеоперационном периоде, чем препаратов сравнения [12].

В исследовании J.M. Smallman и соавт. была выявлена лучшая эффективность кеторолака при послеоперационном обезболивании в сравнении с ацетаминофеном и декстропропоксифеном у пожилых пациентов (старше 65 лет) [20].

В работе шведских авторов проводилось сравнение кеторолака трометамин перорального 10 мг с комбинированным анальгетиком долероном (150 мг декстропропоксифена напсилата + 350 мг аспирина + 150 мг феназона) 2 таблетки. В течение 6 часов после приема кеторолака и долерона 80 и 82 % больных соответственно были адекватно обезболены. 82 % больных в группе кеторолака и 76 % в группе долерона не испытывали побочных эффектов. Препараты признаны одинаково эффективными для обезбоживания средней и сильной послеоперационной боли после артроскопических операций [17]. Показана также эффективность перо-

рального кеторолака 10 мг при обезболивании после менискэктомии у больных, у которых отмечалась по крайней мере боль средней интенсивности, в сравнении с дифлунизалом 500 мг [17].

У больных после артроскопии (n = 71), по данным В.С. Mогrow и соавт. [19], в/м введение 30 мг кеторолака обеспечивало более эффективное обезбоживание, чем 75 мг диклофенака. В частности, среди получавших кеторолак потребность в применении наркотиков в послеоперационном периоде возникла лишь в 1 случае, тогда как на фоне приема диклофенака — в 6.

В исследовании М.А. Тамкаевой и соавт. изучалась эффективность диклофенака и кеторолака при послеоперационном обезболивании суставов. Результаты исследования показали, что после инъекции диклофенака заметное уменьшение боли отмечалось через  $20,6 \pm 0,9$  мин, что заметно уступало обезболивающему эффекту кеторолака — в среднем через  $13,1 \pm 0,6$  мин.

При оценке динамики боли с помощью визуальной аналоговой шкалы и шкалы облегчения боли авторами был сделан вывод, что кеторолак обладает лучшим обезболивающим эффектом, чем диклофенак [18].

### **Безопасность применения кеторолака для послеоперационного обезбоживания**

Наиболее важной работой, посвященной изучению переносимости короткого курса кеторолака, несомненно, является масштабное исследование, проведенное J. Forrest et al. [22], результаты которого опубликованы в 2002 г. В этом общеевропейском исследовании участвовало 49 госпиталей из Бельгии, Финляндии, Ирландии, Италии, Португалии, Испании, Швейцарии и Великобритании. В нем оценивались нежелательные эффекты кеторолака, используемого в качестве анальгетика после различных оперативных вмешательств, в сравнении с диклофенаком и кетопрофеном. Исследуемую группу составили 11 245 больных, из которых 5634 пациента получали кеторолак, остальные — диклофенак и кетопрофен

В ходе исследования было показано, что парентеральное и пероральное введение кеторолака, кетопрофена и диклофенака является одинаково безопасным для лечения боли после обширного хирургического вмешательства. При назначении кеторолака не было зафиксировано ни одного случая желудочно-кишечного кровотечения. Остальные побочные эффекты возникали не чаще, чем на фоне приема других НПВП.

В этом же исследовании J. Forrest и соавт. [22] проводилась оценка функции почек при приеме кеторолака, диклофенака и кетопрофена. Было выявлено, что назначение кеторолака вызывало нарушение функции почек не чаще, чем лечение препаратами сравнения.

Подобные результаты были получены и в исследовании Н.И. Feldman и соавт. [23]. В нем оценивали частоту нарушения функции почек на фоне 10 219 курсов приема кеторолака, проведенных в 35 госпиталях Филадельфии. В группу контроля вошли пациенты, получавшие в качестве анальгетиков опиоиды. Нарушения

функции почек при использовании кеторолака выявлены у 1,1 % больных, и их частота не отличалась от таковой в контроле.

В последние годы пристальное внимание медицинской общественности оказалось приковано к проблеме негативного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы. Теоретически кеторолак должен быть более безопасен, чем другие НПВП, поскольку является неселективным ЦОГ-2-ингибитором. Подтверждением низкой кардиотоксичности препарата может быть масштабное исследование S.E. Kimmel и соавт. [24], которые оценивали частоту развития инфаркта миокарда у больных, получавших в послеоперационном периоде кеторолак (суммарно 10 219 курсов), по сравнению с леченными только опиоидами (10 145 курсов). Инфаркт миокарда развился у 18 (0,2 %) больных на фоне приема кеторолака и у 45 (0,4 %) больных, получавших опиоиды ( $p < 0,001$ ). Авторами сделан вывод о том, что кеторолак не только не повышает риск сердечно-сосудистых событий, но и обладает протекторным эффектом в отношении этой патологии.

Большой интерес при проведении оценки кардиологической безопасности кеторолака представляет исследование С. Avellaneda и соавт. [25], изучавших влияние в/в введения 30 мг кеторолака, 2000 г метамизола и 1000 мг пропачетамола на показатели артериального давления и сердечного выброса у больных после оперативных вмешательств. Отмечено, что анальгетический эффект препаратов не ассоциировался со значимыми изменениями гемодинамики.

## Выводы

Таким образом, проблема лечения послеоперационного болевого синдрома не теряет своей актуальности, а ключевой задачей, которая стоит перед врачом, является достижение максимального обезболивания при минимальном риске побочных эффектов. Решению этой задачи помогает применение кеторолака, являющегося мощным и эффективным анальгетиком. На сегодняшний день в арсенале врачей появился кеторолак европейского качества — Медролгин (World Medicine).

Кеторолак (Медролгин) продемонстрировал положительные результаты при лечении выраженной острой боли в послеоперационном периоде после артроскопических оперативных вмешательств. Он сочетается с наркотическими анальгетиками, что позволяет значительно снизить дозу опиоидов и минимизировать риск их побочных эффектов; по силе обезболивающего эффекта превосходит другие НПВП.

В терапевтических дозах и при кратковременном приеме кеторолак (Медролгин) достаточно безопасен в отношении гастроинтестинальных, почечных и кардиологических осложнений, не изменяет гемодинамику, что подтверждено большим количеством рандомизированных исследований.

Все это позволяет рекомендовать использование кеторолака (Медролгин) для купирования острой боли после проведенных артроскопических оперативных вмешательств.

## Список литературы

1. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова Н.Р., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. — К.: Книга-плюс, 2006. — 680 с.
2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматичні хвороби суглобів: медико-соціальні проблеми в Україні та шляхи їх вирішення // Укр. ревматол. журн. — 2003. — № 3(13). — С. 3-7.
3. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 4. — С. 4-9.
4. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 288 с.
5. Brian P. McKeon, James V. Bono, John C. Richmond. Knee Arthroscopy. — Springer Science & Business Media, 2009. — 244 p.
6. Vicente Sanchis-Alfons. Anterior Knee pain and patella instability. — Springer-Verlag London Limited, 2006. — 168 p.
7. Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management // Drug. — 1997. — 53. — P. 139-88.
8. Зайченко А.В., Супрун Э.В., Пиминов А.Ф. Клиническая фармакология кеторолака. Что нового? // Аптека. — 28.03.2016. — 1032(11).
9. Инструкция по применению препарата кеторолак.
10. Rainer T.H., Jacobs Ph., CNg Y., Cheung N.K, Tam M., Peggo K.W. Lam, Wong R., Cocks R.A. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomized controlled trial // BMJ. — 2000. — 321. — P. 32-47.
11. Etches R.C., Brian W.C., Badneretal N. Continuous Intravenous Administration of Ketorolac Reduces Pain and Morphine Consumption After Total Hip or Knee Arthroplasty // Clinical Orthopaedics & Related Research. — April 1996. — Vol. 325. — P. 302-312.
12. Barber F.A., Gladu D.E. Comparison of oral ketorolac and hydrocodone for pain relief after anterior cruciate ligament reconstruction // Arthroscopy. — 1998 Sep. — 14(6). — P. 605-612.
13. McGuire D.A., Sanders K., Hendricks S.D. Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control // Arthroscopy. — 1993. — 9. — P. 653-61.
14. Calmet J., Esteve C., Boada S. et al. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. — 2004. — 12. — P. 552-5.
15. Gupta A., Axelsson K., Allvin R., Liszka-Hackzell J., Rawal N., Althoff B., Augustini B.G. Postoperative pain following knee arthroscopy: the effects of intra-articular ketorolac and/or morphine // Reg. Anesth. Pain. Med. — 1999 May — Jun. — 24(3). — P. 225-30.
16. Convery P.N., Milligan K.R., Quinn P., Scott K., Clarke R.C. Low-dose intra-articular ketorolac for pain relief following arthroscopy of the knee joint // Anaesthesia. — 1998 Nov. — 53(11). — P. 1125-9.
17. Honig W.J., Van Ochten J. A multiple-dose comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in

postmeniscectomy pain // *J. Clin. Pharmacol.* — 1986 Nov — Dec. — 26(8). — P. 700-5.

18. Тамкаева М.А., Коцеланова Э.Ю., Сугаинов А.А., Шамуилова М.М. Эффективность кеторолака для купирования острых болевых синдромов // *Неотложная помощь.* — М.: МГМСУ.

19. Morrow B.C., Bunting H., Milligan K.R. A comparison of diclofenac and ketorolac for postoperative analgesia following day-case arthroscopy of the knee joint // *Anesthesia.* — 1993. — 48. — P. 585-7.

20. Smallman J.M., Powell H., Ewart M.C., Morgan M. Ketorolac for postoperative analgesia in elderly patients // *Anaesthesia.* — 1992 Feb. — 47(2). — P. 149-52.

21. Kimmel S.E., Berlin J.T., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction // *Pharm. Drug. Saf.* — 2002. — 11. — P. 113-9.

22. Forrest J., Camu F., Greer I.A. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery // *Brit. J. Anaesth.* — 2002. — 88. — P. 227-33.

23. Feldman H.I., Kinnman J.L., Berlin J.A. et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — 127. — P. 493-4.

24. Kimmel S.E., Berlin J.T., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction // *Pharm. Drug. Saf.* — 2002. — 11. — P. 113-9.

25. Avellaneda C., Gomez A., Martos F. et al. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on hemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery // *Eur. J. Anesth.* — 2000. — 17. — P. 85-90.

Підготувала  
Татьяна Чистик ■

Чистик Т.В.

### Ефективність і безпека кеторолаку при знеболюванні артроскопічних операцій

**Резюме.** В огляді наведено дані літератури, що підтверджують ефективність і безпеку застосування Кеторолаку (Медролгін) для пері- та післяопераційного знеболювання при артроскопічних оперативних втручаннях. Показано, що Кеторолак у всіх лікарських формах чинить вірогідно

виражену знеболюючу дію і може з успіхом використовуватися як в амбулаторній, так і в стаціонарній травматологічній практиці.

**Ключові слова:** артроскопія; післяопераційний біль; знеболювання; Кеторолак

T.V. Chystyk

### The effectiveness and safety of ketorolac in the pain management of arthroscopic surgeries

**Abstract.** The review contains literature data confirming the efficacy and safety of ketorolac (Medrolgin) for peri- and postoperative analgesia in arthroscopic surgical interventions. It is shown that ke-

torolac in all dosage forms has a significant analgesic effect and can be successfully used both in outpatient and inpatient trauma practice.

**Keywords:** arthroscopy; postoperative pain; anesthesia; ketorolac