

УДК 615.015-614.8004.14

МАКОГОНЧУК А.В.

Винницький національний медичинський університет ім. Н.И. Пирогова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КЕТОРОЛАКА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ОРТОПЕДА-ТРАВМАТОЛОГА

Резюме. В статье приведены данные литературы, а также результаты собственных наблюдений эффективности применения различных форм кеторолака в лечении болевого синдрома. Показано, что Кеторол во всех лекарственных формах оказывает достоверно выраженное обезболивающее действие и может быть с успехом использован для эффективного купирования выраженных болевых синдромов при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата как в стационарной, так и в амбулаторной травматологической практике.

Основным фактором, обеспечивающим успех лечения пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата в фазе обострения, является адекватный контроль болевого синдрома. Эффективное обезболивание улучшает психосоматическое состояние пациента и его функциональные возможности. Неконтролируемый болевой синдром является причиной тахикардии, артериальной гипертензии, аритмий и даже острой ишемии миокарда. Кроме того, интенсивная боль, особенно в послеоперационном периоде, может быть причиной уменьшения вентиляции легких и, как следствие, развития гипостатических пневмоний, пареза кишечника, гиперкоагуляции и формирования впоследствии хронических болевых синдромов [4]. Поэтому значение эффективной анальгезии при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата трудно переоценить.

Несмотря на вроде бы очевидную необходимость в адекватном купировании болевого синдрома при острой травме опорно-двигательного аппарата на догоспитальном этапе и этапе первой врачебной помощи, а также довольно широкое использование различных анальгетиков, по данным S. McLean (2002), адекватное лечение проведено только у 21 % пациентов, которые нуждались в экстренном обезболивании. Даже в случаях, когда обезбоживание проводилось в рамках неотложной помощи, оно далеко не всегда было эффективным. Причинами этого являются применение малоэффективных лекарственных средств, устаревших схем их использования, рефрактерность пациентов, часто употребляющих анальгетики, побочные эффекты препаратов (гематотоксические, развитие анафилактического шока) и др.

В настоящее время для обезбоживания используются следующие основные группы препаратов:

наркотические анальгетики и их производные; ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС); местные анестетики. Последние используются для местной анестезии в неотложной медицине и имеют достаточно узкий спектр применения. Поэтому основное место в анальгезии занимают наркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства.

Периоперационное обезбоживание традиционно выполняют опиоидными анальгетиками. Несмотря на относительную дешевизну опиоидов, широкое их использование 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 [11]. Поэтому анестезиологи и ортопеды-травматологи все чаще обращаются к ненаркотическим обезболивающим средствам в качестве адъювантов для управления болью в периоперационном периоде, чтобы минимизировать негативные последствия наркотических анальгетиков [9, 10].

Основными требованиями к анальгетикам являются быстрое и мощное противовоспалительное и обезболивающее действие; проникновение через гематоэнцефалический барьер; минимальное токсическое действие на органы кроветворения и внутренние органы. В этом отношении несомненное преимущество

© Макогончук А.В., 2014

© «Травма», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

принадлежит НПВС, а именно инъекционным формам, разрешенным для внутривенного применения, обладающим способностью купировать боль в диапазоне от сильной до умеренной по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Одним из эффективных представителей этой группы является кеторолак (Кеторол, «Доктор Реддис Лабораторис Лтд.», Индия). Кеторолак представляет собой препарат с сильным обезболивающим эффектом и умеренной противовоспалительной активностью. Его применяют в виде соли трометамин внутривенно, внутримышечно, перорально и местно в виде геля.

Кеторол активно применяется уже более 10 лет [1]. Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80–100 %). Кеторол связывается с белками плазмы — около 99 %; основной путь метаболизма кеторола — связывание с глюкуроновой кислотой; выводится почками (90 %) и кишечником (10 %). Продолжительность действия препарата — 6–10 часов. Выпускается в трех формах: таблетки для приема внутрь по 10 мг и раствор для парентерального введения, который можно вводить в/в и в/м, в ампулах по 30 мг/1 мл, а также в виде 2% геля.

Во время его применения возможны побочные реакции, как и у всех НПВС, в том числе со стороны желудочно-кишечного тракта, поэтому, за исключением геля, его следует принимать только для кратковременного купирования выраженного болевого синдрома, согласно инструкции.

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и суставов

Большинство пациентов с болью в спине можно успешно лечить путем применения основных анальгетиков, НПВС и опиоидов. Такие препараты, как миорелаксанты и антидепрессанты, имеют свою область применения, но должны рассматриваться как временные средства при лечении данных пациентов. Существует ряд исследований по изучению клинической эффективности различных анальгетиков в лечении болевого синдрома у пациентов с обострением дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов [6].

В отделе клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины было проведено исследование, доказывающее эффективность применения последовательной комбинации препаратов кеторолака и нимесулида в комплексном лечении синдрома боли в нижней части спины у пациентов старших возрастных групп по схеме: больные основной группы получали Кеторол в форме в/м инъекций по 30 мг 3 раза в сутки на протяжении первых 5 дней, потом переходили на пероральный прием нимесулида по 100 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 суток. Пациенты контрольной группы получали диклофенак натрия в форме таблеток *per os* по 50 мг 2 раза в сутки. Полный курс лечения и наблюдения составлял 3 недели. Полученные результа-

ты свидетельствуют, что комбинация кеторолака и нимесулида является более эффективной в сравнении с традиционной таблетированной формой диклофенака и позволяет достоверно улучшить состояние пациента уже через 5 дней от начала лечения, поддерживая этот эффект в течение всего курса терапии [3]. Побочных эффектов в группе пациентов, получавших кеторолак, отмечено не было.

Не менее многочисленную группу пациентов, нуждающихся в эффективном купировании болевого синдрома, представляют пациенты с остеоартрозом крупных суставов в фазе обострения. В клинике НИИ травматологии и ортопедии ДонНМУ им. М. Горького было проведено клиническое исследование эффективности комбинации пероральной формы кеторолака и формы для местного применения в виде геля [2].

Пациенты обеих групп перорально принимали 30 мг кеторолака (по 10 мг 3 раза в день) на протяжении 7 дней. Пациенты основной группы получали еще и местное лечение Кеторол гелем в соотношении 1 : 1, кратность применения — 4 раза в сутки, длительность 7 дней. Результаты оценивались через 2 часа после первого приема препарата, через сутки, через 3 суток и на 7-е сутки.

Уже в первые сутки после применения препарата наблюдалось достоверное снижение интенсивности болевого синдрома по сравнению с контрольной группой, не использовавшей Кеторол гель. Причем у пациентов, принимавших Кеторол перорально в комбинации с гелем, это снижение было более значимым как в первые, так и в последующие 6 суток применения препарата (рис. 1).

Острая травма

При болевом синдроме любого генеза важным моментом для пациента и врача является быстрое и надежное купирование боли. При травмах опорно-двигательного аппарата к анальгетикам предъявляется целый ряд требований, среди которых ведущими являются быстрота действия, длительность обезболивающего

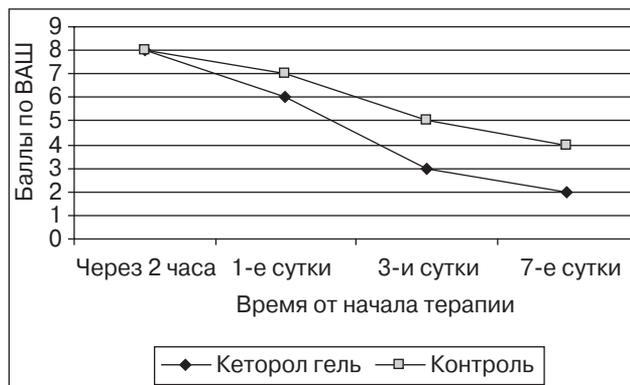


Рисунок 1. Динамика болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом коленных суставов на фоне применения пероральной и местной форм кеторола (Кеторол гель) по сравнению с применением только пероральной формы кеторола (контроль)

эффекта и безопасность. Как правило, потерпевшие с острой травмой нуждаются в относительно коротком курсе анальгетика. При этом препарат должен быть достаточно мощным. Классическим средством в неотложной медицине являются наркотические анальгетики, которые при меньшей стоимости все-таки имеют ряд нежелательных, а в ряде случаев и опасных побочных эффектов. Среди НПВС по силе анальгетического эффекта и скорости действия на первом месте стоит кеторолак. Кеторолак может применяться внутривенно, что крайне важно в неотложной медицине.

В 2000 году Rainey с соавт. на базе отделения неотложной помощи университетского госпиталя провели двойное слепое рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности кеторолака и морфина. В исследовании участвовало 148 взрослых пациентов с изолированными травмами конечностей. Достоверной разницы во времени, необходимом для достижения болеутоляющего эффекта в покое между группой, получавшей кеторолак, и группой, получавшей морфин, не было, было отмечено снижение медианы интенсивности болевого синдрома (по ВАШ) в группе кеторолака на 1,09 в час (95% доверительный интервал от 1,05 до 2,02) по сравнению с 0,87 (от 0,84 до 1,06) в группе морфина ($P = 0,003$). Вероятность возникновения побочных эффектов была 144,2 (от 41,5 до 501,6), то есть побочные эффекты возникали чаще в группе морфина, чем в группе кеторолака. Средняя стоимость лечения 1 пациента составила \$ НК44 (\$ 5,6) в группе кеторолака и \$ НК229 — в группе морфина ($P < 0,0001$). Средний балл удовлетворенности пациентов был 6,0 для кеторолака и 5,0 — для морфина ($P < 0,0001$). Таким образом, кеторолак является более экономически эффективным анальгетиком, чем морфин, и его использование может рассматриваться в качестве доминирующей стратегии [12].

Для изучения эффективности и безопасности Кеторола у пациентов с болевым синдромом при травмах на базе кафедры травматологии и ортопедии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова было проведено открытое клиническое исследование. В исследование были включены 115 пациентов (60 мужчин и 55 женщин) в возрасте от 30 до 60 лет (табл. 1). Диагнозы были верифицированы на основании клинических и рентгенологических данных.

Общая длительность лечения больного в исследовании составила три дня. На первом этапе лечения

больным назначался Кеторол в виде двукратной внутривенной инъекции в дозе 60 мг, затем внутримышечно (30 мг 2 раза в сутки) в течение вторых суток, на третьи сутки — в таблетированной форме в суточной дозе 20–30 мг (по 10 мг 2–3 раза в сутки). Во время исследования прием других НПВС, анальгетиков исключался.

Для оценки эффективности препарата и объективизации оценки болевого синдрома применялась числовая рейтинговая шкала (Numeric Rating Scale, NRS).

После применения первой дозы парентеральной формы препарата Кеторол выраженность болевого синдрома по NRS значительно снизилась ($p < 0,001$) и составила в среднем 0,9 балла, что вызвано внутривенным введением препарата. Затем боль возобновилась до уровня «слабой», после чего наблюдалось стабильное уменьшение интенсивности болевого синдрома практически до полного его исчезновения в течение 3 суток (рис. 2).

Таким образом, предложенная нами схема обезболивания пострадавших с острой травмой (рис. 3) показала достаточную эффективность в лечении болевого синдрома у пациентов с переломами костей скелета.

Купирование послеоперационной боли

Послеоперационная боль является наиболее распространенной проблемой для пациентов после хи-

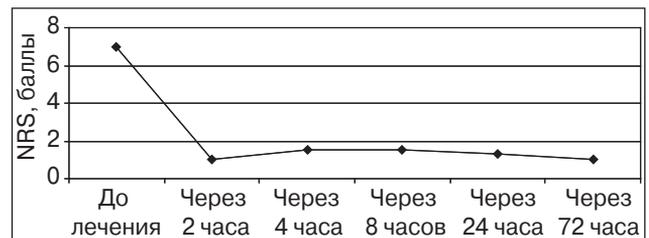


Рисунок 2. Эффективность применения Кеторола при болевом синдроме, вызванном травмой конечностей

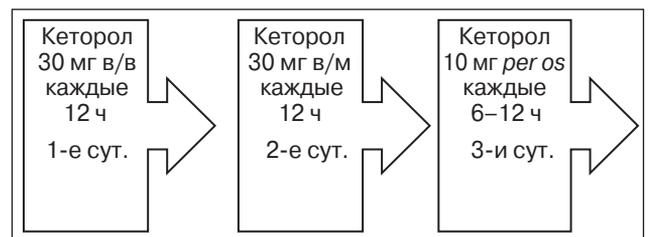


Рисунок 3. Схема применения Кеторола при переломах костей скелета

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и локализации травм

Локализация	Пол	Мужчины	Женщины
Плечевая кость		8	10
Лодыжка		15	12
Повреждения кисти		12	15
Кости стопы		9	6
Большеберцовая кость		9	7
Кости предплечья		7	5

рургических вмешательств. P.N. Norgman с соавторами была изучена эффективность применения кеторолака у пациентов с переломами лодыжек, лечившихся хирургическими методами. Кеторолак в дозе 30 мг вводили внутривенно до наложения жгута на оперируемую конечность на операционном столе. Пациенты, оперированные по поводу переломов лодыжек, были разделены на 2 группы — основную, получавшую кеторолак до операции, и контрольную, получавшую препарат после операции. Интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ. Результаты исследования продемонстрировали убедительное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов основной группы уже в течение первых 4 часов после остеосинтеза. В дальнейшем различия между группами были не столь существенными, что, по мнению авторов, вызвано применением опиоидов. Назначение опиоидов было вызвано необходимостью соблюдения существующих стандартов для недопущения недостаточной анальгезии. Но несмотря на это, использование кеторолака перед оперативным вмешательством показало убедительное преимущество данной схемы лечения [10].

Парентеральное использование кеторолака в послеоперационном периоде также является достаточно эффективным в том случае, если применение жгута невозможно, например при оперативных вмешательствах на плечевом и тазобедренном суставах.

Так, Etches с соавт. изучили эффективность и переносимость кеторолака в виде внутривенного болюсного введения с последующей непрерывной инфузией после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. После общей анестезии 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. Пациенты оценивались 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 требовали меньшего количества 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 [9].

При малоинвазивных вмешательствах, таких как артроскопия, для адекватного обезболивания вполне достаточно парентеральной формы кеторолака. Как правило, препарат применяется в дозе 10–20 мг каждые 4 часа в течение первых 3 суток. Двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности кеторолака, ацетаминофена и гидрокодона после артроскопической пластики крестовидных связок коленного сустава показало большую эффективность пероральной формы кеторолака в раннем послеоперационном периоде [5].

Местное применение кеторолака

Разработка местных форм НПВС дает врачу прекрасную возможность обезболивания с минимальным количеством побочных эффектов. При острых травмах местные формы дают не меньший анальгетический эффект, чем пероральные, концентрация в зоне воспаления, синовиальных оболочках и синовиальной жидкости даже выше [1]. На данный момент Кеторол гель — единственный в Украине гель, содержащий кеторолак. Наличие димексида потенцирует эффект препарата в форме геля [13].

Показаниями для применения Кеторол геля являются посттравматическое воспаление и боль в мышцах, связках, суставах, повреждение мягких тканей, растяжения, вывихи, бурситы, эпикондилиты, воспаление синовиальной оболочки, остеоартриты.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности и безопасности кеторолака трометамина в форме для местного применения оценивались противовоспалительный и анальгетический эффект геля кеторолака у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава. 2% кеторолак гель сравнивали с гелем этофенамата и плацебо в течение 15 дней. В исследовании участвовало 37 пациентов: 13 получали кеторолак, 12 — плацебо и 12 — этофенамат. Снижение боли по ВАШ в состоянии покоя было более выраженным в группе кеторолака, чем в любой другой группе. На 4-й день исследования различия между кеторолаком и каждой из других групп были статистически значимыми. Снижение боли по ВАШ при движении было также большим для группы кеторолака. Кроме того, в группе кеторолака наблюдался более выраженный анальгетический эффект в ночное время [7].

Комплексный регионарный болевой синдром

Ортопеды-травматологи прекрасно знают, насколько трудно поддается лечению данная патология. Одним из методов комплексного лечения, позволяющим более или менее эффективно купировать болевой синдром, являются регионарные блокады. Как правило, для этого используют местные анестетики. В 2011 году Eckmann с соавторами было предложено использовать лидокаин с кеторолаком для внутривенных регионарных блокад. Эффективность такого сочетания был изучена у 12 взрослых пациентов с односторонним посттравматическим комплексным регионарным болевым синдромом нижних конечностей. Пациентам выполнялось 4 последовательных регионарных внутривенных блокады (50 мл 0,5% лидокаина + 120 мг кеторолака) в течение 7 дней. В этом же промежутке времени оценивались интенсивность болевого синдрома, выраженность отека, местная кожная температура и объем движений в голеностопном суставе. Было отмечено существенное снижение интенсивности болевого синдрома и увеличение амплитуды движений уже после 2-й блокады. Статистически достоверного уменьшения отека не наблюдалось, хотя тенденция к его уменьшению была (снижение на 2 %, $P = 0,6$) [8].

Выводы

Таким образом, кеторолак во всех лекарственных формах оказывает достоверно выраженное обезболивающее действие и может быть с успехом использован для эффективного купирования выраженных болевых синдромов при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата как в стационарной, так и в амбулаторной травматологической практике.

Список литературы

1. Копенкин С.С., Талицкий К.А. Местное применение нестероидных противовоспалительных средств в травматологии и ортопедии // Хирургия. — 2008. — С. 25-31.
2. Пастернак Д.В., Солоницын Е.А., Боровой И.С., Герусов М.А. Комбинированное применение местной и пероральной формы кеторола в комплексном лечении болевого синдрома травматического и дегенеративно-воспалительного генеза // Травма. — 2014. — Т. 15, № 1. — С. 125-128.
3. Поворознюк В.В., Макогончук А.В. Ефективність препаратів кеторол та найз у лікуванні пацієнтів з болем у нижній ділянці спини // Український ревматологічний журнал. — 2008. — № 3 (33). — С. 71-74.
4. Apfelbaum J.L., Chen C., Mehta S.S., Gan T.J. Post-operative pain experience: results from anational survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // Anesth. Analg. — 2003. — Vol. 97. — P. 534-540.
5. 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.
6. Di Palma J.R., Di Gregorio G.J. Management of low back pain by analgesics and adjuvant drugs // The Mount Sinai Journal of Medicine. — 1991. — 58(2). — P. 101-108.
7. Diebschlag W., Nocker W., Bullingham R. A Double-Blind Study of the Efficacy of Topical Ketorolac Tromethamine Gel in the Treatment of Ankle Sprain, in Comparison to Placebo and Etofenamate // The Journal of Clinical Pharmacology. — January 1990. — Vol. 30, Issue 1. — P. 82-89.
8. Eckmann M.S., Ramamurthy S., Griffin J. Intravenous Regional Ketorolac and Lidocaine in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome of the Lower Extremity: A Randomized, Double-blinded, Crossover Study // Clinical Journal of Pain. — March/April 2011. — Vol. 27, Issue 3. — P. 203-206.
9. 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.
10. Norman P.H., Daley M.D., Lindsey R.W. Preemptive Analgesic Effects of Ketorolac in Ankle Fracture Surgery // Anesthesiology. — 2001. — 94. — P. 599-603.
11. Philip B.K., Reese P.R., Burch S.P. The economic impact of opioids on postoperative pain management // Journal of Clinical Anesthesia. — August 2002. — Vol. 14, Issue 5. — P. 354-364.
12. 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.
13. Young Ah Cho, Hye Sun Gwak. Transdermal Delivery of Ketorolac Tromethamine: Effects of Vehicles and Penetration Enhancers // The Journal of Clinical Pharmacology. — 2004. — Vol. 30, № 6. — P. 557-564.

Получено 15.05.14 ■

Макогончук А.В.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ ФОРМ КЕТОРОЛАКУ В ЛІКУВАННІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ПРАКТИЦІ ОРТОПЕДА-ТРАВМАТОЛОГА

Резюме. У статті наведено дані літератури, а також результати власних спостережень ефективності застосування різних лікарських форм кеторолаку в лікуванні болювого синдрому. Показано, що Кеторол у всіх лікарських формах справляє вірогідно виражену знеболюючу дію і може бути з успіхом використаний для ефективного лікування виражених болювих синдромів при травмах і захворюваннях опорно-рухового апарату як в стаціонарній, так і в амбулаторній травматологічній практиці.

Makogonchuk A.V.
Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov,
Vinnitsa, Ukraine

EFFECTIVENESS OF DIFFERENT FORMS OF KETOROLAC FOR THE TREATMENT OF PAIN SYNDROME IN ORTHOPEDIC AND TRAUMATOLOGY PRACTICE

Summary. The article presents the literature data, as well as the results of own observations of the effectiveness of using various forms of ketorolac in the treatment of pain syndrome. It is shown that Ketorol in all forms has significantly pronounced analgesic effect and can be successfully used for the effective relief of severe pain syndrome in patients with injuries and diseases of the musculoskeletal system in both inpatient and outpatient traumatologic practice.