



БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Частота нежелательных реакций при использовании кеторолака в реальной клинической практике России: анализ спонтанных сообщений врачей по данным системы Фармаконадзора за 2011-2016 гг.

А.Е. Каратеев¹, М.В. Журавлева²

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Цель. Изучение частоты и характера нежелательных реакций (НР), связанных с применением кеторолака в реальной клинической практике.

Материал и методы. Источником информации о НР были спонтанные сообщения российских врачей, направленные в Росздравнадзор за период с 2011 по 2016 гг.

Результаты. Всего было зарегистрировано 174 НР, возникших у 161 пациента, получавшего кеторолак внутрь или парентерально. Большинство из них (69,5%) составили аллергические реакции разной степени выраженности — от крапивницы до анафилактического шока. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта встречались гораздо реже (12,1% от общего числа сообщений). При этом желудочно-кишечные кровотечения были отмечены лишь у 5 больных. С 2011 по 2016 гг. в России было реализовано более 115 млн упаковок (таблетки и инъекционная форма) наиболее популярного генерика кеторолака — Кеторола®. Согласно приблизительным расчетам, одно спонтанное сообщение о НР приходится на 560 тыс курсов лечения кеторолаком, а спонтанное сообщение о желудочно-кишечном кровотечении — на 18 млн курсов.

Заключение. В реальной клинической практике частота НР при применении кеторолака была низкой, однако при использовании этого препарата, как и других НПВП, всегда следует учитывать возможный риск осложнений. Применение любых НПВП предполагает обязательный контроль и профилактику НР.

Ключевые слова. НПВП, кеторолак, нежелательные реакции, аллергические реакции, желудочно-кишечный тракт, кровотечение.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 72-79.

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А

Кеторолак — препарат из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), который широко используется во многих странах мира для кратковременного лечения интенсивной острой боли [1,2]. Он был впервые зарегистрирован в США и начал использоваться в 1989 г., вначале для анестезиологической практики. Кеторолак быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика. Согласно выводам обзора J. Gillis и R. Brogden при умеренно выраженной боли препарат по эффективности сопоставим с морфином, но оказывает более длительное действие. При выраженной боли кеторолак уменьшает потребность в назначении опиоидных анальгетиков на 25-50%, что существенно снижает вероятность развития осложнений, связанных с использованием последних [3].

В качестве парентерального обезболивающего средства кеторолак активно применяется (как внутримышечно, так и внутривенно) как важный компонент мультимодальной анальгезии при “больших” хирургических операциях и серьезных травмах. Монотерапия кеторолаком с успехом контролирует боль после амбулаторных хирургических вмешательств (например, в стоматологии), при травматических медицинских манипуляциях и болезненных процедурах. Этот препарат применяется также для купирования почечной и билиарной колики, острой боли в спине, головной боли напряжения и мигрени, при дисменорее и т.д. Кеторолак отличается удобством применения. Так, для одного из наиболее популярных в России генериков этого препарата — Кеторола® существует полная “линейка” фармакологических форм (инъекционная, таблетки для перорального приема, трансдермальная

система), что облегчает подбор необходимого режима использования препарата в разных клинических ситуациях.

Кеторолак, как и все другие НПВП, способен вызывать ряд “класс-специфических” нежелательных реакций (НР), среди которых основное внимание уделяется риску поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Конечно, применение НПВП может сопровождаться и другими НР, но именно патология органов пищеварительной системы относится к числу наиболее частых проблем, возникающих при кратковременном использовании этих обезболивающих средств. В развитых странах мира большая часть эпизодов такого грозного осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение, связана с приемом НПВП и низких доз аспирина. Поэтому данный аспект применения кеторолака вызывает наибольший интерес у практикующих врачей и организаторов здравоохранения [4-6].

Одним из важных элементов оценки безопасности того или иного препарата является анализ спонтанных сообщений врачей, наблюдавших связанные с ним НР в реальной клинической практике. Как известно, информирование контролирующих органов (в нашей стране это Росздравнадзор) о каждом подобном случае путем заполнения соответствующего официального бланка относится к прямым обязанностям медицинских работников. К сожалению, многие врачи в силу своей занятости или желания избежать ответственности за возможные ошибки не придерживаются данной процедуры. Из-за этого многие случаи лекарственных осложнений выпадают из поля зрения организаторов здравоохранения. Тем не менее, даже при имеющихся ограничениях этот путь сбора данных дает весьма ценную информацию о потенциально опасных, но достаточно редких НР [7,8].

Целью исследования было изучение частоты и характера НР, связанных с применением кеторолака в реальной клинической практике, на основе анализа спонтанных сообщений врачей, полученных Росздравнадзором за период с 2011 по 2016 гг.

Материал и методы

Нами был выполнен анализ серии спонтанных сообщений российских врачей о НР, связанных с использованием наиболее популярного в нашей стране генерика кеторолака — препарата Кеторол® (компания “Доктор Редди’с”). Эти данные были любезно предоставлены Росздравнадзором в виде двух сводных электронных таблиц, содержащих информацию о спонтанных сообщениях за период с мая 2011 г. по апрель 2016 г. Каждое из этих сообщений содержало пол и возраст пациента, краткое описание НР или случая неэффективности лечения, название препарата (или препаратов, если проводилась комбинированная терапия) и лекарственной формы, которые могли стать причиной данного осложнения. Был представлен исход НР (“выздоровление без последствий”, “улучшение”, “без изменений”, “выздоровление с последствиями”, “смерть”, “неизвестно” и “неприменимо”), оценка ее серьезности (“смерть”, “угроза жизни”, “госпитализация или ее продление”, “врожденные аномалии”, “инвалидность/нетрудоспособность” и “неприменимо”), а также причинно-следственная связь

между НР и приемом препарата (“определенная”, “вероятная”, “возможная”, “условная” и “сомнительная”).

На основе этих данных была составлена собственная электронная база данных, которая позволила провести анализ и статистическую обработку первичного материала.

Результаты

За последние 6 лет (с 2011 по 2016 гг.) Росздравнадзор получил спонтанные сообщения о развитии НР, предположительно связанных с системным применением кеторолака, у 161 российского пациента (59,1% женщин, средний возраст — $46,7 \pm 18,2$ года). Возраст больных варьировался в широких пределах. Самому старшему пациенту, у которого отмечалось развитие осложнений при использовании кеторолака, был 91 год. Были зарегистрированы два сообщения о НР (в обоих случаях — кожная аллергическая реакция) при использовании кеторолака у детей в возрасте 10 и 13 лет. Необходимо отметить, что системное применение кеторолака противопоказано у детей и подростков в возрасте до 16 лет, однако в обоих представленных случаях речь шла о самолечении.

Большинство эпизодов НР отмечены при внутримышечном введении кеторолака — 100 случаев (62,1%). Реже НР возникали на фоне перорального приема — 62 случая (38,5%) и лишь два эпизода — при внутривенном введении (1,2%). Следует отметить, что существенная часть эпизодов НР при использовании кеторолака (всего 48 случаев) наблюдалась при самолечении, когда пациенты принимали этот препарат без назначения врача (рис. 1).

Структура НР при использовании кеторолака представлена в табл. 1. Подавляющее большинство эпизодов (69,5%) от общего числа НР представляли собой аллергические реакции. Среди последних чаще всего наблюдались кожные реакции — крапивница или другие кожные высыпания с зудом или без зуда. Однако в нашем распоряжении имеется информация и о значительно более опасных осложнениях, таких как бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок (развитие которого в одном случае привело к летальному исходу), а также один эпизод эпидермального некролиза (синдром Лайелла).

Частота НР со стороны ЖКТ при использовании кеторолака была относительно невысокой: суммарно 21

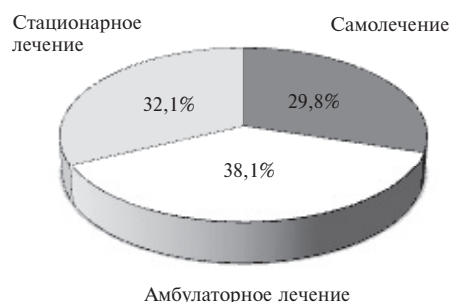


Рис. 1. Частота спонтанных сообщений о НР, связанных с кеторолаком, в зависимости от области применения

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 1. Структура НР при использовании кеторолака (Кеторол®), зафиксированных российскими врачами за период с 2011 по 2016 гг.

НР	абс.
Аллергия	
Кожная реакция	64
Бронхоспазм	11
Ангионевротический отек	35
Анафилактический шок	10
Синдром Лайела	1
ЖКТ	
Гастралгии, диспепсия	8
Язвы	6
Кровотечение	5
Диарея	2
Нарушение функции почек	7
Повышение АЛТ/АСТ, лекарственный гепатит	4
Острая печеночная недостаточность	1
Головокружение	5
Снижение артериального давления	4
Неэффективность лечения	3
Гематологические нарушения	2
Общая слабость	2
Послеинъекционные осложнения (боль, абсцесс)	2
Кровоточивость	1
“Общее онемение”	1
Всего	174

Примечание: общее количество НР превышает число пациентов (161), поскольку у одного пациента могло наблюдаться более одной НР

эпизод (12,1%). При этом желудочно-кишечные кровотечения зарегистрировали всего у 5 пациентов: у 3 – кровотечение из язв желудка, у 1 – кровотечение из язвы толстой кишки и у 1 – мелена (источник кровотечения не указан). Следует отметить, что в одном случае причинно-следственная связь между желудочно-кишечным кровотечением и приемом кеторолака была расценена как “сомнительная”. Неосложненные язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 6 пациентов. Причиной эндоскопии послужило, вероятно, появление гастралгии или иных диспепсических явлений. Все случаи желудочно-кишечных осложнений, представленные в спонтанных сообщениях, закончились выздоровлением или улучшением состояния больных.

Другие НР при применении кеторолака отмечались российскими врачами только в виде единичных эпизодов. Среди них наиболее частым осложнением было нарушение функции почек, которое наблюдалось у 7 пациентов и обычно проявляясь задержкой жидкости и повышением сывороточного уровня креатинина. Лишь в одном случае был диагностирован “интерстициальный нефрит” (подробное описание отсутствует). Сообщений о развитии острого повреждения почек (ОПП) не было. Все эпизоды нарушения функции почек закончились выздоровлением или улучшением состояния пациентов.

Развитие осложнений со стороны печени было отмечено у 5 больных, причем в 4 случаях речь шла, по всей видимости, о бессимптомном повышении аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ/АСТ). Лишь в одном случае сообщалось о развитии клинически выраженной гепатотоксической реакции – острой пече-

ночной недостаточности.

Спонтанных сообщений о серьезных осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы не было. Любопытно, что среди НР при применении кеторолака не отмечено эпизодов развития артериальной гипертонии; более того, в 4 случаях наблюдалось снижение АД. В 5 случаях сообщалось о появлении головокружения, однако дополнительной информации о возможной причине этого симптома (изменение гемодинамики или неврологическое нарушение) нет.

Хотя кеторолак очень часто применяется парентерально, было зафиксировано всего 2 сообщения о местных осложнениях, возникших после введения этого препарата (боль в месте инъекции и развитие абсцесса, локализация которого не была указана).

К числу НР были также отнесены 3 сообщения об отсутствии улучшения состояния больных после применения кеторолака в терапевтической дозе. Трудно оценить, насколько недостаточное обезболивающее действие (или даже полное отсутствие эффекта) может рассматриваться как “вина” самого препарата. Ведь совершенно очевидно, что любые лекарственные средства далеко не всегда обеспечивают ожидаемый терапевтический результат, особенно в сложных клинических случаях. В качестве примера можно привести краткое описание одного из спонтанных сообщений о неэффективности кеторолака, отмеченной у 66-летнего мужчины: “Боль в результате опухолевого процесса, неэффективность лекарства, применение ЛС в дозе, превышающей допустимую инструкцией”.

Подавляющее большинство НР, связанных кеторолаком (88,4%) закончились выздоровлением или улучшением состояния пациентов (рис. 2). Только 3 эпизода привели к летальному исходу: анафилактический шок после внутривенного введения препарата, острая печеночная недостаточность и гематологические осложнения (лейкопения, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом). В случае острой печеночной недостаточности связь между применением кеторолака и развитием осложнения была оценена как “сомнительная”, а

**Рис. 2. Исходы НР, связанных с кеторолаком, %**

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ



Рис. 3. Причинно-следственная связь между приемом кеторолака и развитием НР, %

пациенту, погибшему от гематологических осложнений, внутримышечно вводили не только кеторолак, но и другой НПВП – диклофенак.

Оценка причинно-следственной связи между развитием НР и использованием кеторолака представлена на рис. 3. В подавляющем большинстве случаев (80,7%) речь шла о “возможной” или “вероятной” связи. Лишь в очень небольшом числе сообщений (6,8%) связь между приемом кеторолака и развитием НР не вызывала сомнений и трактовалась как “определенная”. Около 10% врачей, отправлявших сообщения о НР, не смогли определить степень связи между осложнением и приемом препарата и не стали заполнять соответствующую графу.

Обсуждение

Все эффективные лекарственные средства могут вызывать НР, и кеторолак не является исключением из этого правила. Но профиль безопасности препарата определяется не абстрактной возможностью развития тех или иных осложнений, а их реальной частотой в соответствующей популяции. В этом плане интересно сопоставить данные о числе спонтанных сообщений о НР при приеме кеторолака с объемом его использования в России. Так, согласно информации, представленной компанией Доктор Редди’с, в России с 2011 по 2016 гг. было реализовано 115 166 710 упаковок Кеторола® – 100 808 253 упаковок таблеток и 14 358 457 упаковок ампул с раствором для инъекций (рис. 4). Кеторолак предназначен лишь для кратковременного применения, поэтому одна реализованная упаковка препарата теоретически должна соответствовать одному лечебному курсу. В действительности ситуация может быть несколько иной. Как указано выше, многие пациенты принимали кеторолак самостоятельно без рекомендации врача и даже использовали его у детей, хотя этот препарат не разрешен для педиатриче-

ской практики. Поэтому нельзя исключить, что часть “потребителей” принимали кеторолак более длительно, чем указано в инструкции (речь, конечно же, идет о таблетках). Это означает, что лечебный курс будет соответствовать не одной, а нескольким упаковкам препарата. С другой стороны, часть упаковок кеторолака, приобретенная лечебными учреждениями или самими пациентами “про запас”, могла быть не использована и впоследствии утилизирована по окончании срока годности. Четких данных по длительному применению и нецелевым “потерям” приобретенного кеторолака мы не имеем, поэтому будет разумным считать их равными не более 20% от общего числа проданных упаковок. Исходя из этого, за последние 6 лет в России могло быть проведено около 90 млн курсов лечения кеторолаком. Соответственно, одно спонтанное сообщение о НР приходится на 560 тыс., а спонтанное сообщение о желудочно-кишечном кровотечении – на 18 млн курсов приема этого препарата.

Наибольшее число спонтанных сообщений о НР, связанных с кеторолаком, представляло описание аллергических реакций. Это осложнение наблюдается, хотя и относительно редко, при использовании любых препаратов данной лекарственной группы. Развитие кожных реакций, анафилаксии и бронхоспазма при лечении НПВП связано с двумя основными патологическими механизмами. Первый из них предполагает классическую идиосинкразию, т.е. реакцию, обусловленную иммунологическими процессами, такими как IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток или формирование иммунных комплексов, в которых молекула НПВП выступает как составная часть антигена [9,10]. Другой путь связан с т.н. “псевдоаллергическими” реакциями и специфичен для НПВП. Как известно, основное фармакологическое действие этих препаратов связано с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) и подавлением синтеза простагландинов. При этом повышается концентрация предшественников последних – эйкозаноидов (метаболитов полиненасыщенных жирных кислот), которые служат субстратом для другого фермента – 5-липоксигеназы. В результате смещается метаболизм эйкозаноидов в сторону синтеза

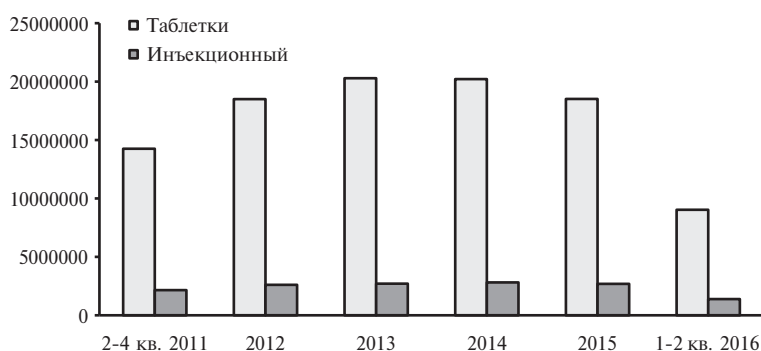


Рис. 4. Объем продаж Кеторола® в России: 2-4 квартал 2011 г. – 1-2 квартал 2016 г. (число упаковок)

лейкотриенов, которые являются важнейшими медиаторами аллергических реакций. Лейкотриены вызывают бронхоспазм и участвуют в развитии кожных реакций, повышая проницаемость сосудов и вызывая хемотаксис лейкоцитов. Реализация этого механизма в основном связана с блокадой “конститутивной” ЦОГ-1, поэтому развитие таких осложнений более характерно для неселективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится и кеторолак [11,12].

На уровне популяции НПВП, как наиболее “востребованный” класс лекарственных средств, достаточно часто становятся причиной развития аллергических (или псевдоаллергических) реакций. Это показывает, например, работа E. Faria и соавт. из Португалии, которые проанализировали характер и причины 313 случаев анафилаксии, отмеченных за четырехлетний период. В 92,2% случаев прием препарата вызывал поражение кожи и слизистых оболочек, в 80,4% – симптомы респираторных заболеваний. В большинстве случаев причиной аллергической реакции был прием НПВП (47,9%), на втором месте оказались антибиотики (35,5%), на третьем – местные анестетики (6,1%) [13].

Аналогичные данные были получены E. Jares и соавт., которые оценивали причины развития аллергических реакций, ставших причиной госпитализации 862 больных в отделения интенсивной терапии госпиталей 11 латиноамериканских стран. В большинстве случаев развитие этого осложнения было связано с применением НПВП (52,3%), на втором месте находились антибиотики (23,9%) [14]. Иные данные были получены J. Renaudin и соавт. из Франции, которые провели анализ 333 случаев тяжелых аллергических реакций, наблюдавшихся с 2002 по 2010 г. и включавших в себя анафилактический шок (76,6%), тяжелые системные реакции (10,5%), отек гортани (9,0%), серьезный бронхоспазм (2,1%) и смертельные случаи, связанные с анафилаксией (1,8%). НПВП заняли третье место среди причин этих осложнений (10,2%), средства, используемые в анестезиологии, мышечные релаксанты, анестетики и латекс – второе (15,0%), а антибиотики, наиболее часто амоксициллин – первое (49,6%) [15].

К нашему удивлению, осложнения со стороны пищеварительной системы относительно редко становились причиной спонтанных сообщений о негативном действии кеторолака. За 6 лет Росздравнадзор получил информацию лишь о 5 эпизодах желудочно-кишечных кровотечений, связанных с этим препаратом. Это ничтожное значение, учитывая количество реализованного за это время кеторолака и хорошо известную взаимосвязь между приемом НПВП и развитием желудочно-кишечных осложнений. Конечно, можно объяснить столь малое количество спонтанных сообщений пассивностью российских врачей, не желающих брать на себя лишнюю работу по информированию контролирующих органов. С другой стороны, желудочно-кишечное кровотечение является тяжелой патологией, не менее опасной, чем анафилаксия. Во многих случаях (хотя, конечно, далеко не во всех) роль приема

НПВП как причины желудочно-кишечного кровотечения не вызывает сомнения ни у врача, ни у пациента. Поскольку речь идет о явной лекарственной патологии, то необходимость информирования Росздравнадзора представляется очевидной, как и в случае развития аллергической реакции. И если бы желудочно-кишечные кровотечения при использовании кеторолака встречались в реальной практике очень часто, то спонтанных сообщений должно было быть гораздо больше.

Вопрос о реальном риске развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании кеторолака требует серьезного обсуждения. По распространенному мнению, этот препарат является одним из наиболее небезопасных в плане развития НПВП-гастропатии. Данное представление поддерживается результатами ряда эпидемиологических исследований, например, мета-анализа 28 популяционных исследований, в которых оценивалась связь между приемом НПВП и развитием желудочно-кишечного кровотечения (проект “SOS”). Согласно расчетам авторов, уровень риска для кеторолака был одним из наиболее высоких. Показатель относительного риска (ОР) для этого препарата составил 11,5 (95% доверительный интервал [ДИ] 5,56–23,78), а для диклофенака – 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99) [16].

Однако необходимо обратить внимание на очевидное расхождение результатов оценки частоты желудочно-кишечных осложнений кеторолака при анализе спонтанных сообщений или ретроспективном изучении популяционных выборок и в ходе проспективных контролируемых исследований. Так, с 1995 по 1998 г. в Италии были проведены 3 крупных популяционных исследования (случай-контроль), в которых оценивали относительный риск серьезных желудочно-кишечных осложнений при использовании различных НПВП. В работе G. Traversa и соавт. исследуемую группу составили 600 жителей Рима, у которых при эзофагогастродуоденоскопии были выявлены язвы или эрозии пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки, а контрольную группу – 6000 пациентов, соответствующих им по возрасту и полу. Факт приема НПВП определяли в соответствии с государственным реестром по выписке рецептов. Если проведение эзофагогастродуоденоскопии и назначение НПВП приходилось на один календарный месяц, то развитие патологии ЖКТ связывали именно с негативным влиянием этих препаратов. Риск развития эрозий и язв для всех НПВП в среднем составил (отношение шансов – ОШ) 1,9. На фоне приема кеторолака он оказался значительно выше (4,9), что позволило авторам сделать заключение об особой “гастротоксичности” этого препарата [17].

В 1998 г. F. Menniti-Ippolito и соавт. проанализировали частоту госпитализаций по поводу желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы среди 201357 жителей провинции Умбрия, которым в 1993–1994 г. назначали НПВП. Риск госпитализации (ОШ) на фоне приема НПВП в среднем составил 4,2, а при использовании кеторолака – 8,3. Последний показатель был существенно выше, чем при лечении всеми осталь-

ными НПВП, за исключением пироксикама (ОШ 7,0) [18].

В том же году были опубликованы данные L. Garcia-Rodriguez и соавт., которые оценивали риск госпитализации по поводу серьезных желудочно-кишечных осложнений в другом регионе Италии (Фриули – Венеция – Джулия). Исследуемую группу составили 1505 пациентов, которые были госпитализированы в период с 1991 по 1995 гг. по поводу желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы, контрольную группу – 20000 жителей того же региона. Прием НПВП определяли на основании регистра выписанных рецептов. Всего было зарегистрировано 119 госпитализаций, совпавших по времени с фактом приема НПВП. Средний риск желудочно-кишечных осложнений для всех НПВП оказался очень близким к таковому в исследовании F. Menniti-Ippolito и соавт. (ОШ 4,4), однако при применении кеторолака он был еще выше – 24,7 [19].

Эти данные, полученные в трех популяционных исследованиях, имеют очень важное значение, но вызывают определенные сомнения. Так, основным методом подтверждения “виновности” этого препарата было примерное совпадение сроков выписки рецепта и развития осложнения со стороны ЖКТ. Но, поскольку кеторолак назначают на короткий срок (во всех исследованиях – менее недели), то ошибка могла быть очень существенной. Следует также обратить внимание, что результаты этих исследований основаны на оценке очень небольшого абсолютного числа наблюдений. Так, в популяционных исследованиях F. Menniti-Ippolito и L. Garcia-Rodriguez L. (суммарно исследуемая популяция в двух регионах – 1 260 000 человек) ассоциированные с кеторолаком желудочно-кишечные осложнения были отмечены всего в 6 и 11 случаях, соответственно.

Совершенно иные данные в отношении риска желудочно-кишечных осложнений при использовании кеторолака были получены в проспективных исследованиях. Обширный материал для анализа дает масштабная работа B. Strom и соавт., в ходе которой за период с 1991 по 1993 гг. в 35 госпиталях Филадельфии (США) оценивали НР при проведении 10272 курсов лечения кеторолаком в послеоперационном периоде. Контролем служили 10247 курсов применения опиоидов с аналогичной целью в группе пациентов, не отличавшейся от основной группы по полу и возрасту. Риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема кеторолака оказался достаточно низким (ОШ 1,30), а риск кровотечения в области операционной раны вообще не отличался от такового при приеме опиоидов (ОШ 1,02). Частота кровотечений увеличивалась с возрастом (у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ОШ составило 1,66). Также была показана четкая связь между дозой препарата и развитием кровотечений – как из ЖКТ, так и из области послеоперационной раны ($p < 0,001$). Короткий курс лечения кеторолаком был более безопасным: при длительности анальгетической терапии менее 5 дней риск желудочно-кишечного кровотечения

(ОШ) составил 1,17, в то время как при приеме более 5 дней – 2,2. Ассоциации между длительностью приема препарата и риском послеоперационного кровотечения выявлено не было [20].

В пользу кеторолака свидетельствуют и данные знаменитого исследования J. Forrest и соавт., в котором приняли участие 49 госпиталей в Бельгии, Финляндии, Ирландии, Италии, Португалии, Испании, Швейцарии и Великобритании. Авторы оценивали нежелательные эффекты кеторолака, который применяли в качестве анальгетика после “больших” хирургических операций (в том числе абдоминальных и кардиохирургических). Исследуемую группу составили 11245 больных, 5634 из которых получали кеторолак (парентерально 1-2 дня в дозе до 90 мг/сут и затем 1-7 дней перорально в дозе до 40 мг/сут). Препаратами сравнения были НПВП, которые чаще всего применяются в Европе для ургентного обезболивания – диклофенак (парентерально 1-2 дня в дозе до 150 мг/сут и затем 1-7 дней перорально в дозе до 150 мг/сут) и кетопрофен (парентерально 1-2 дня в дозе до 200 мг/сут и затем перорально 1-7 дней в дозе до 200 мг/сут) [21]. Девятнадцать больных из исследуемой группы умерли. Ни в одном случае летальный исход нельзя было связать напрямую с неблагоприятным действием лекарств. Причинами смерти были остановка сердца у 10 больных, сепсис у 3, тромбоэмболия легочной артерии у 2, по одному случаю пришлось на интраоперационное кровотечение, ОПП на фоне сепсиса и метастазы карциномы. Серьезные НР были отмечены у 155 (1,4%) больных. Самым частым серьезным осложнением было послеоперационное кровотечение, которое развилось у 117 (1,04%) больных. Аллергические реакции отмечались у 12 (0,12%) пациентов, ОПП – у 10 (0,09%). Самым редким осложнением оказалось желудочно-кишечное кровотечение, которое возникло лишь у 4 (0,04%) больных, причем не было ни одного случая на фоне приема кеторолака. Достоверной разницы частоты смерти пациентов и НР между различными НПВП выявлено не было. Таким образом, проведенное исследование позволило утверждать, что короткий курс приема кеторолака очень редко сопровождается серьезными побочными эффектами, которые возникают не чаще, чем при лечении другими НПВП [21].

Недавно были опубликованы данные мета-анализа 27 рандомизированных клинических исследований ($n=2314$), в которых изучали безопасность кеторолака при периоперационном обезболивании. Полученные данные также подтверждают благоприятный профиль безопасности этого препарата. Послеоперационное кровотечение было отмечено у 33 (2,5%) больных, получавших кеторолак, и 21 (2,1%) больного из контрольной группы (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,61-2,06) [22].

Другие осложнения при использовании кеторолака отмечались в единичных случаях. Этот препарат, как и другие НПВП, может в ряде случаев негативно влиять на функцию почек. Однако этот побочный эффект, несмотря на отдельные сообщения о возможности раз-

вития ОПП даже после кратковременного использования кеторолака, никогда не вызывал, в отличие от желудочно-кишечных осложнений, серьезного беспокойства медицинской общественности. По данным исследования J. Foggest и соавт., нарушения функции почек у больных, получавших кеторолак, возникали не чаще, чем на фоне приема диклофенака и кетопрофена [21].

В рамках “Филадельфийского” исследования Н. Feldman и соавт. оценили частоту нарушений функции почек на фоне 10219 курсов лечения кеторолаком. Контрольную группу составили пациенты, получавшие в качестве анальгетиков опиоиды. Осложнения со стороны почек при использовании кеторолака были выявлены у 1,1% больных, а частота их развития не отличалась от контроля. Однако, при увеличении длительности приема препарата частота дисфункции почек возрастала (менее 5 дней – ОШ равнялось 1,00, более 5 дней – 2,08) [23].

А. Lee и соавт. провели мета-анализ 23 рандомизированных клинических исследований (всего 1459 больных), в которых имелись данные о влиянии различных НПВП, используемых в послеоперационном периоде, на функцию почек. Все изучаемые НПВП (кеторолак, диклофенак, кетопрофен и ибупрофен) иногда снижали экскрецию натрия и калия, а также клиренс креатинина, однако эти изменения не имели существенного клинического значения. Так, в анализируемых исследованиях не было отмечено ни одного случая развития ОПП, потребовавшего проведения диализа. Кроме того, при лечении любыми НПВП, включая кеторолак, не было зарегистрированного значимого повышения уровня креатинина по сравнению с плацебо [24].

Сообщений о гепатотоксичности кеторолака очень мало. В цитированном выше “Филадельфийском” исследовании (сравнение эффективности и безопасности 10272 курсов лечения кеторолаком и 10247 курсов приема опиоидов) частота осложнений со стороны печени составила 1,0% и 1,2%, соответственно, т.е. гепатотоксические осложнения реже возникали у больных, получавших кеторолак (ОШ 0,77) [25].

Важно отметить, что в структуре спонтанных сообщений не было эпизодов сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, этот аспект безопасности НПВП в последнее время привлекает пристальное внимание практикующих врачей и организаторов здравоохранения. Теоретически кеторолак должен быть безопаснее других НПВП, поскольку является неселективным ингибитором ЦОГ-2. Подтверждением этого может быть анализ S. Kimmel и соавт., выполненный в рамках “Филадельфийского” исследования. Авторы оценили частоту инфаркта миокарда у больных, получавших в послеоперационном периоде кеторолак (10219 курсов) и опиоиды (10145 курсов). Инфаркт миокарда развился у 18 (0,2%) и 45 (0,4%) больных, соответственно ($p < 0,001$). Это позволило авторам исследования сделать весьма оптимистичный вывод, что кеторолак не

только не повышает, но даже способен снижать риск развития сердечно-сосудистых катастроф [26].

Большой интерес в плане оценки кардиологической безопасности кеторолака представляет работа С. Avelaneda и соавт., которые изучали влияние внутривенного введения 30 мг кеторолака, 2000 г метамизола и 1000 мг пропакетамола на АД и сердечный выброс после кардиохирургических операций. Достижение анальгетического эффекта препаратов не ассоциировалось со значимыми изменениями гемодинамики [27].

В структуре спонтанных сообщений о НР при приеме кеторолака присутствуют два эпизода гематологических осложнений – лейкопения и сочетание лейкопении и тромбоцитопении с развитием геморрагического синдрома. Миелотоксичность относится к числу редких, но возможных осложнений НПВП и наиболее характерна для метамизола, индометацина и пиразолоновых производных [4]. При использовании кеторолака данные осложнения встречаются очень редко. В доступных литературных источниках нам удалось найти описание лишь двух подобных случаев [28,29].

Заключение

Анализ спонтанных сообщений российских врачей о НР, связанных с использованием Кеторола (МНН: кеторолак), свидетельствует о низкой частоте тяжелых осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема этого препарата. Большинство НР были представлены различными аллергическими реакциями, в том числе такими серьезными состояниями, как ангионевротический отек и анафилактический шок. Однако, учитывая чрезвычайно большой объем продаж кеторолака в нашей стране, исчисляющийся десятками миллионов упаковок в год, частота этих осложнений в популяции представляется незначительной. Другие серьезные НР со стороны почек, печени и кроветворной системы встречались в единичных случаях. Тем не менее, рациональное применение кеторолака, как и любых других НПВП, должно включать тщательный анализ факторов риска, обязательный контроль за состоянием пациента в процессе лечения, а также (при необходимости) медикаментозную профилактику возможных лекарственных осложнений.

1. Каратеев А.Е. Кеторолак в клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;4:81-5
2. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, et al. Ketorolac tromethamine – routes and clinical implications. Pain Pract 2015;15(2):175-93.
3. Gillis J, Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management. Drugs 1997;53:139-88.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации “Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике”. Современная ревматология 2015;1:4-24.
5. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci 2013;16(5):821-47.
6. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf 2015;7:31-41.
7. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С., Новоселова Т.М. Нежелательные лекарственные реакции у стационарных больных с ревматическими заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия 2004;2:68-70.
8. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Муравьев Ю.В. Основы изучения безопасности лекарственных средств. Спектр редких и неожиданных неблаго-

- приятных реакций бисфосфонатов. Современная ревматология 2011; 4:79-86.
9. Lerch M. Drug-induced angioedema. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:98-105.
 10. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7(Suppl 1): P. S10.
 11. Obase Y, Matsuse H, Shimoda T, et al. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma. *Treat Respir Med* 2005;4(5):325-36.
 12. Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biol* 2015;6:297-310.
 13. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, et al. Drug induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(1):40-8.
 14. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(3):282-9.
 15. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, et al. Severe drug induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 2013;68(7):929-37.
 16. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35(12):1127-46.
 17. Traversa G, Walker AM, Ippolito FM, et al. Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 1995;6:49-54.
 18. Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:393-7.
 19. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Tronconi MG, Agostinis L. Risk of hospitalizations for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998;158:33-9.
 20. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996;275:376-82.
 21. Forrest J, Camu F, Greer IA. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Brit J Anaesth* 2002;88:227-33.
 22. Gobble RM, Hoang HL, Kachniarz B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2014;133(3):741-55.
 23. Feldman HI, Kinnman JL, Berlin JA, et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997;127:493-4.
 24. Lee A, Cooper M, Craig J, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD002765.
 25. Hennessy S, Kinman JL, Berlin JA, et al. Lack of hepatotoxic effects of parenteral ketorolac in the hospital setting. *Arch Intern Med* 1997;157(21):2510-4.
 26. Kimmel SE, Berlin JT, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction. *Pharm Drug Saf* 2002;11:113-9.
 27. 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 Anesthesiol* 2000;17: 85-90.
 28. Aragoneses Isabel CM, Gejo Martínez MP, Roldán Montaud A. [Bone marrow toxicity caused by ketorolac]. [Article in Spanish] *An Med Interna* 1994; 11(12):617.
 29. Navarro-Martínez R, Chover-Sierra E, Cauli O. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis in a tertiary hospital. *Hum Exp Toxicol* 2016;35(3): 244-50.

Adverse drug reactions in patients treated with ketorolac in real life practice: analysis of spontaneous reports in 2011-2016

A.E. Karateev, M.V. Zhuravleva

Aim. To evaluate the occurrence and types of adverse drug reactions (ADRs) reported in patients receiving ketorolac in real life practice.

Material and methods. We studied the spontaneous reports of ADRs which were submitted to the Russian regulatory authorities from 2011 to 2016.

Results. There were 174 ADR in 161 patients who were treated with oral or parenteral ketorolac. The majority of them (69.5%) were mild to severe allergic reactions, e.g. from urticaria to anaphylactic shock. The gastrointestinal disorders were less common (12.1%). Only 5 patients developed gastrointestinal bleedings. From 2011 to 2016 over 115 mln packs of the most popular generic ketorolac (Ketorol[®]) were sold in Russia. Therefore, the calculated incidence of spontaneous reports of ADR was 1 per 560 000 courses of treatment with ketorolac, while the incidence of gastrointestinal bleeding reports was only 1 per 18 000 000 courses.

Conclusion. The rate of spontaneous ADR reports in patients receiving ketorolac in real life practice was low. However, a risk of adverse events should be carefully taken into account during treatment with ketorolac and any other NSAID.

Key words. NSAIDs, ketorolac, adverse drug reactions, allergic reactions, gastrointestinal bleedings.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 72-79.