

Кеторолак

Международное непатентованное наименование - Кеторолак

Лекарственная форма - раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

1 мл препарата содержит:

Активное вещество: кеторолака трометамин - 30,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид - 4,35 мг, динатрия эдетат - 0,5 мг, 1М раствор натрия гидроксида или 1М раствор хлористоводородной кислоты до pH 6,9-7,9, вода для инъекций - до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная, светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)

Фармакодинамика:

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием.

Механизм действия связан с неселективным угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) - ЦОГ-1 и ЦОГ-2, катализирующей образование простагландинов из арахидоновой кислоты, которые играют важную роль в патогенезе боли, воспаления и лихорадки. Кеторолак представляет собой рацемическую смесь [-]S и [+]R энантиомеров, при этом обезболивающее действие обусловлено [-]S формой. По силе анальгезирующего эффекта сопоставим с морфином, значительно превосходит другие НПВП.

Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием.

Начало обезболивающего действия отмечается через 0,5 ч, максимальный эффект достигается через 1-2 ч и длится около 4-6 часов.

Фармакокинетика:

Всасывание

Фармакокинетика кеторолака после разового и многократного внутривенного и внутримышечного введения носит линейный характер.

При внутримышечном введении абсорбция полная и быстрая.

Максимальная концентрация препарата (C_{max}) после внутримышечного введения 30 мг - 1,74-3,1 мкг/мл, 60 мг - 3,23-5,77 мкг/мл, время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) - 15-73 мин и 30-60 мин, соответственно. C_{max} после внутривенного введения 15 мг - 1,96-2,98 мкг/мл, 30 мг - 3,69-5,61 мкг/мл, T_{Cmax} - 0,4-1,8 мин и 1,1-4,7 мин соответственно.

Распределение

Связь с белками плазмы - 99%. Время достижения равновесных концентраций препарата (C_{ss}) при парентеральном введении 30 мг 4 раза в сутки - 24 ч; при внутримышечном введении 15 мг - 0,65-1,13 мкг/мл, 30 мг - 1,29-2,47 мкг/мл.

Объем распределения (V_d) при внутримышечном введении - 0,136-0,214 л/кг, при внутривенном - 0,166-0,254 л/кг. У больных с почечной недостаточностью объем распределения препарата может увеличиваться в два раза, а объем распределения его R-энантиомера - на 20%.

Проникает в грудное молоко при приеме матерью 10 мг кеторолака. C_{max} в молоке достигается через 2 ч после приема первой дозы и составляет 7,3 нг/мл, через 2 ч после применения второй дозы кеторолака (при использовании препарата 4 раза в сутки) - 7,9 нг/л. Около 10% кеторолак проходит через плаценту.

Метаболизм

Более 50% введенной дозы метаболизируется в печени с образованием фармакологически неактивных метаболитов. Главными метаболитами являются глюкурониды, которые выводятся почками, и фармакологически неактивный p-гидроксикеторолак.

Выводится на 91% почками (40% в виде метаболитов), 6% - через кишечник.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) у пациентов с нормальной функцией почек - 3,5-9,2 ч после парентерального введения 30 мг. $T_{1/2}$ возрастает у пожилых пациентов и укорачивается у молодых.

Изменения функции печени не оказывает влияния на $T_{1/2}$.

У пациентов с нарушением функции почек, при концентрации креатинина в плазме 19-50 мг/л (168-442 мкмоль/л), T_{1/2} - 10,3-10,8 ч, при более выраженной почечной недостаточности - более 13,6 ч.

При введении 30 мг кеторолака внутримышечно общий клиренс составляет 0,023 л/ч/кг (0,019 л/ч/кг у пожилых пациентов); у пациентов с почечной недостаточностью (при концентрации креатинина в плазме 19-50 мг/л) - 0,015 л/ч/кг. При введении 30 мг кеторолака внутривенно общий клиренс составляет 0,03 л/ч/кг.

Не выводится путем гемодиализа.

Показания:

Болевой синдром сильной и умеренной выраженности различного происхождения при травмах, зубной боли, боли в послеоперационном периоде, при онкологических и ревматических заболеваниях, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит.

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. На прогрессирование заболевания не влияет.

Противопоказания:

- Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или активное течение заболеваний печени;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования;
- одновременный прием с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой и другими НПВП (включая ингибиторы

циклооксигеназы-2), солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин);

- препарат не применяют для профилактического обезболивания перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения;

- беременность, период родов, период лактации;

- **детский возраст до 16 лет** (безопасность и эффективность не установлены).

С осторожностью:

Бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, отечный синдром, артериальная гипертензия, цереброваскулярные заболевания, патологическая дислипидемия или гиперлипидемия, нарушение функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл/л), сахарный диабет, холестаза, сепсис, системная красная волчанка, заболевания периферических артерий, курение, пожилой возраст (старше 65 лет), анамнестические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, злоупотребление алкоголем, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия следующими препаратами: антиагреганты (например, клопидогрел), пероральные глюкокортикостероиды (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

Беременность и лактация:

Препарат противопоказан при беременности.

При родах и родоразрешении применение препарата противопоказано, т.к. ингибируя синтез простагландинов, кеторолак может отрицательно повлиять на кровообращение плода и ослабить сократительную деятельность матки, что повышает риск маточных кровотечений.

При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить, так как препарат, ингибируя синтез простагландинов, может вызывать неблагоприятные эффекты у новорожденных.

Способ применения и дозы:

Внутривенно, внутримышечно.

Раствор препарата Кеторолак используют в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли. При

необходимости одновременно можно назначить наркотические анальгетики в уменьшенных дозах.

При парентеральном применении пациентам от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, внутримышечно однократно вводят не более 60 мг (с учетом перорального приема). Обычно - по 30 мг каждые 6 ч; внутривенно - по 30 мг (не более 6 доз за 2 сут).

Внутримышечновзрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью (ХПН) однократно вводят не более 30 мг (с учетом перорального приема); обычно - по 15 мг (не более 8 доз за 2 сут); внутривенно - не более 15 мг каждые 6 ч (не более 8 доз за 2 сут).

Максимальные суточные дозы для внутримышечного и внутривенного введения составляют для пациентов от 16 до 64 лет с массой тела, превышающей 50 кг, - 90 мг/сут; взрослым пациентам с массой тела менее 50 кг или ХПН, а также пожилым пациентам (старше 64 лет) - для внутримышечного и внутривенного введения 60 мг. Длительность лечения не должна превышать 2 сут.

При внутривенном введении дозу необходимо вводить не менее чем за 15 сек.

Внутримышечная инъекция проводится медленно, глубоко в мышцу. Начало обезболивающего действия отмечается через 30 мин, максимальное обезболивание наступает через 1-2 часа. Обезболивающий эффект длится около 4-6 часов.

Побочные эффекты:

Частота побочных эффектов классифицируется в зависимости от частоты встречаемости случая: часто - (1-10%), иногда (0,1-1%), редко (0,01-0,1%), очень редко (менее 0,01%), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто (особенно у пожилых пациентов, старше 65 лет, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта) - гастралгия, диарея; менее часто - стоматит, метеоризм, запор, рвота, ощущение переполнения желудка; редко - тошнота, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (в том числе с перфорацией и/или кровотечением - абдоминальная боль, спазм или жжение в эпигастральной области, мелена, рвота по типу "кофейной гущи", тошнота, изжога и другие), холестатическая желтуха, гепатит, гепатомегалия, острый панкреатит.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - острая почечная недостаточность, боль в пояснице с или без гематурии и/или азотемии, гемолитико-уремическим синдром (гемолитическая анемия, почечная

недостаточность, тромбоцитопения, пурпура), частое мочеиспускание, повышенный или снижение объема мочи, нефрит, отеки почечного генеза.

Со стороны органов чувств: редко - снижение слуха, звон в ушах, нарушение зрения (в том числе нечеткость зрительного восприятия).

Со стороны дыхательной системы: редко - бронхоспазм, ринит, отек гортани (одышка, затруднение дыхания).

Со стороны центральной нервной системы: часто - головная боль, головокружение, сонливость; редко - асептический менингит (лихорадка, сильная головная боль, судороги, ригидность мышц шеи и/или спины), гиперактивность (изменение настроения, беспокойство), галлюцинации, депрессия, психоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: менее часто - повышение артериального давления, редко - отек легких, обморок.

Со стороны органов кроветворения: редко - анемия, эозинофилия, лейкопения.

Со стороны системы гемостаза: редко - кровотечение из послеоперационной раны, носовое кровотечение, ректальное кровотечение, обострение язвенного колита или болезни Крона.

Со стороны кожных покровов: нечасто - кожная сыпь (включая макулопапулезную сыпь), пурпура, редко - эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, покраснение, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Местные реакции: нечасто - жжение или боль в месте введения.

Аллергические реакции: редко - анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, зуд кожи, тахипноэ или диспноэ, отеки век, периорбитальный отек, одышка, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящие дыхание).

Прочие: часто - отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела); нечасто - повышенная потливость, редко - отек языка, лихорадка.

Передозировка:

Симптомы (при однократном введении): боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение: симптоматическое (поддержание жизненно важных функций организма). Гемодиализ малоэффективен.

Взаимодействие:

Одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы-2, препаратами кальция, глюкокортикостероидами, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв желудочно-кишечного тракта и развитию желудочно-кишечных кровотечений.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), а также одновременно с пробенецидом, пентоксифиллином, ацетилсалициловой кислотой, солями лития, антикоагулянтами (включая варфарин и гепарин).

Не использовать с парацетамолом более 2 дней. Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом - гепато- и нефротоксичность.

Совместное назначение кеторолака и метотрексата возможно только при использовании низких доз последнего (контролировать концентрацию метотрексата в плазме крови).

Пробенецид уменьшает плазменный клиренс и объем распределения кеторолака, повышает его концентрацию в плазме крови и увеличивает период его полувыведения.

На фоне применения кеторолака возможно уменьшение клиренса метотрексата и лития и усиление токсичности этих веществ.

Одновременное назначение с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин), гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефотетаном и пентоксифиллином повышает риск кровотечения.

Снижает эффект гипотензивных и диуретических препаратов (снижается синтез простагландинов в почках).

При комбинировании с наркотическими анальгетиками дозы последних могут быть существенно снижены.

Антацидные средства не влияют на полноту всасывания лекарства.

Повышается гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходим перерасчет дозы).

Совместное назначение с вальпроевой кислотой вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

Повышает концентрацию в плазме крови верапамила и нифедипина.

При назначении с другими нефротоксичными лекарственными средствами (в том числе с препаратами золота) повышается риск развития нефротоксичности.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают клиренс кеторолака и повышают его концентрацию в плазме крови.

Необходимо учитывать возможные взаимодействия при одновременном назначении кеторолака с циклоспорином, зидовудином, дигоксином, такролимусом, препаратами хинолонового ряда, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, мифепристоном.

Особые указания:

Кеторолак имеет две лекарственные формы (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и раствор для внутривенного и внутримышечного введения). Выбор способа введения препарата зависит от степени выраженности болевого синдрома и состояния больного.

Перед назначением препарата необходимо выяснить вопрос о предшествующей аллергической реакции на препарат или НПВП. Из-за риска развития аллергических реакций введение первой дозы проводят под тщательным наблюдением врача.

Гиповолемия повышает риск развития нефротоксических побочных реакций.

При необходимости можно назначать в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Не рекомендуется применять в качестве лекарственного средства для профилактического обезболивания, перед и во время обширных оперативных вмешательств из-за высокого риска кровотечения. Не следует применять препарат совместно с НПВП (включая ингибиторы циклооксигеназы-2), так как при совместном приеме с другими НПВП могут наблюдаться задержка жидкости, декомпенсация сердечной деятельности, повышение артериального давления. Влияние на агрегацию тромбоцитов прекращается через 24-48 ч.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов.

Больным с нарушением свертывания крови назначают только при постоянном контроле числа тромбоцитов, особенно важно для послеоперационных больных, требующих тщательного контроля гемостаза.

Риск развития лекарственных осложнений возрастает при удлинении лечения (у больных с хроническими болями) и повышении дозы препарата более 90 мг/сут.

Для снижения риска нежелательных явлений следует применять минимально эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Для снижения риска развития НПВП- гастропатии назначаются мизопростол, омепразол.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска/дозировка:

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 30 мг/мл.