

## Кеторолак, диклофенак и кетопрофен одинаково безопасны при лечении боли после обширных хирургических вмешательств

Дж. Б. Форрест<sup>1</sup>, Ф. Камю<sup>2</sup>, И. А. Гриер<sup>3</sup>, Х. Кехлет<sup>4</sup>, М. Абдалла<sup>5</sup>, Ф. Бонне<sup>6</sup>,  
С. Ибрагим<sup>7</sup>, Г. Эсколар<sup>8</sup>, И. Яге<sup>9</sup>, С. Покок<sup>5</sup>, Г. Вело<sup>10</sup>, М. Лангман<sup>11</sup>, Г. Бьянки Порро<sup>12</sup>,  
М. М. Самама<sup>13</sup>, Э. Хейтлингер<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Факультет анестезии, университет Макмастера, Гамильтон, Канада; <sup>2</sup>Факультет анестезии, Брюссельский свободный университет, Брюссель, Бельгия; <sup>3</sup>Факультет акушерства и гинекологии, университет Глазго, Глазго, Великобритания; <sup>4</sup>Факультет хирургической гастроэнтерологии, Копенгагенский университет, Видовре, Дания; <sup>5</sup>Факультет медицинской статистики, Лондонский институт гигиены и тропической медицины, Лондон, Великобритания; <sup>6</sup>Отделение анестезии, Больница Тенон, Париж, Франция; <sup>7</sup>Факультет первой медицинской помощи и популяционных исследований и факультет социальной медицины, Бристольский университет, Бристоль, Великобритания; <sup>8</sup>Факультет гематологии, Барселонский университет, Барселона, Испания; <sup>9</sup>Факультет анестезии, университет Майнца имени Иоганна Гутенберга, Майнц, Германия; <sup>10</sup>Фармакологический факультет, Веронский университет, Верона, Италия; <sup>11</sup>Медицинский факультет, Бирмингемский университет, Бирмингем, Великобритания; <sup>12</sup>Отделение гастроэнтерологии, Университетская больница имени Л. Сакко, Милан, Италия; <sup>13</sup>Отделение гематологии, Университетская больница Дьё-де-Пари, Париж, Франция; <sup>14</sup>Скдт Коммьюникейшнз Лтд, Альшвилль, Швейцария

### Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery

J. B. Forrest<sup>1</sup>, F. Camu<sup>2</sup>, I. A. Greer<sup>3</sup>, H. Kehlet<sup>4</sup>, M. Abdalla<sup>5</sup>, F. Bonnet<sup>6</sup>, S. Ebrahim<sup>7</sup>, G. Escolar<sup>8</sup>, J. Jage<sup>9</sup>,  
S. Pocock<sup>5</sup>, G. Velo<sup>10</sup>, M. J. S. Langman<sup>11</sup>, G. Bianchi Porro<sup>12</sup>, M. M. Samama<sup>13</sup> E. Heitlinger<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Canada, <sup>2</sup>Department of Anesthesia, Vrije Universiteit, Brussel, Belgium, <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Glasgow, Glasgow, UK, <sup>4</sup>Department of Surgical Gastroenterology, University of CopenHagen, Hvidovre, Denmark, <sup>5</sup>Department of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK, <sup>6</sup>Department of Anaesthesia, Hopital Tenon, Paris, France, <sup>7</sup>Department of Primary Care and Population Sciences and Department of Social Medicine, University of Bristol, UK, <sup>8</sup>Department of Haematology, University of Barcelona, Barcelona, Spain, <sup>9</sup>Department of Anaesthesia, Univesitat Mainz, Mainz, Germany, <sup>10</sup>Department of Pharmacology, University of Verona, Verona, Italy, <sup>11</sup>Department of Medicine, Birmingham University, Birmingham, UK, <sup>12</sup>Department of Gastroenterology, L.Sacco University Hospital, Milan, Italy, <sup>13</sup>Department of Haematology, University Hopital-Dieu de Paris, Paris, France, <sup>14</sup>Ckdt Communications Ltd, Allschwill, Switzerland

В ходе данного проспективного рандомизированного многоцентрового исследования проведена оценка рисков смертельного исхода, повышенной кровоточивости в области операции, желудочно-кишечного кровотечения, острой почечной недостаточности и аллергических реакций при применении кеторолака по сравнению с диклофенаком и кетопрофеном. Препараты вводили в соответствии с одобренными дозами для парентерального введения и приема внутрь; продолжительность лечения также соответствовала инструкциям. Период наблюдения после хирургического вмешательства составил 30 дней. Авторы сделали вывод о том, что кеторолак столь же безопасен, как кетопрофен и диклофенак, для лечения боли после обширных хирургических вмешательств. *Ключевые слова:* неопиоидные анальгетики, диклофенак, неопиоидные анальгетики, кетопрофен, неопиоидные анальгетики, кеторолак, осложнения.

This prospective, randomized, multicenter trial evaluated the risks of death, increased surgical site bleeding, gastrointestinal bleeding, acute renal failure, and allergic reactions, with ketorolac vs diclofenac or ketoprofen administered according to their approved parenteral and oral dose duration of treatment. Patients were followed for 30 days after surgery. It was concluded that ketorolac is as safe as ketoprofen and diclofenac for the treatment of pain major surgery. *Key words:* analgesics non-opioid, diclofenac, analgesics non-opioid, ketoprofen, analgesics non-opioid, ketorolac, complications.

Кеторолака трометамин (кеторолака трометамол) представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) для инъекций, одобренный в 1990 г. для лечения послеоперационной боли. Несмотря на его широкое применение в течение последнего десятилетия, неоднократно высказывались опасения о возможном повышенном риске развития серьезных побочных эффектах данного препарата [1, 2]. Были зарегистрированы случаи смерти, тяжелых кровотечений и развития острой почечной недостаточности после введения кеторолака [3–5]. Участники Европейской группы фармаконадзора из Комитета по патентованным медицинским продуктам (СРМР) провели две экспертизы безопасности кеторолака, но полученные данные были недостаточно убедительны, а также отсутствовало сравнение кеторолака с другими НПВП, одобренными для применения в послеоперационном периоде [6]. СРМР рекомендовал проведение крупномасштабного популяционного исследования для определения рисков развития серьезных побочных эффектов, связанных с применением кеторолака, в сравнении с другими инъекционными НПВП. Мы провели проспективное рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование безопасности кеторолака и диклофенака или кетопрофена. Препараты вводились взрослым пациентам для лечения боли после обширных хирургических вмешательств. Проведена оценка рисков смерти, повышенной кровоточивости в области операции, желудочно-кишечного кровотечения, острой почечной недостаточности и тяжелых аллергических реакций.

## Пациенты и методы

В данном исследовании принимали участие 49 клиник из 8 европейских стран (Бельгия, Финляндия, Ирландия, Италия, Португалия, Испания, Швейцария и Великобритания). Исследование проводили в соответствии с пересмотренной версией Хельсинской декларации (1996 и 1989 г.). В роли докладчика Комитету по патентованным медицинским продуктам выступало Агентство по медицинскому контролю Великобритании, которое также одобрило одновременное назначение пациентам антикоагулянтов и одного из исследуемых НПВП (что обычно противопоказано в соответствии с действующими в Великобритании нормативными документами). У всех пациентов до проведения рандомизации получалось письменное информированное согласие. Предварительно было получено одобрение со стороны комитета по этике каждой из больниц, принимавших участие в данном исследовании, и контролирующих органов каждой из стран-участниц.

## Исследуемая популяция

В проведение данного исследования включались взрослые пациенты в возрасте > 18 лет, которым планировалось выполнение обширных хирургических вмешательств. Процедура исследования предполагала определенные исключения (пациенты с известной гиперчувствительностью к любому из исследуемых лекарственных препаратов или другим НПВП; пациенты с противопоказаниями к НПВП; беременные и кормящие; пациенты с неотложными, небольшими по объему или амбулаторными хирургическими вмешательствами, а также пациенты с физическим статусом V по классификации ASA).

В данном исследовании обширным хирургическим вмешательством считалась процедура такой сложности, при которой пациенту требовалась госпитализация более чем на 24 ч, и инъекционное введение НПВП для лечения послеоперационной боли. Проведенные операции документировались, а затем классифицировались для проведения анализа на *ортопедические* (например, протезирование сустава, остеотомия, дискотомия); *абдоминальные* (например, колэктомия, резекция тонкого кишечника, открытая холецистэктомия); *гинекологические* (например, гистерэктомия, миометрэктомия, овариоэктомия); *урологические* (например, нефрэктомия, надлобковая аденомэктомия); *пластические/оториноларингологические* (например, обширная пересадка кожи, реконструкция молочной железы, ринопластика, челюстно-лицевые операции) и *прочие* (хирургические вмешательства на сердце, сосудах и органах грудной клетки). Артроскопические, лапароскопические и эндоскопические операции в исследование не включались.

## Дизайн исследования

Данное исследование представляло собой проспективное рандомизированное многоцентровое исследование кеторолака в сравнении с диклофенаком или кетопрофеном с целью оценки рисков пяти наиболее важных серьезных нежелательных исходов, а именно: смерть, повышенная кровоточивость в области операции, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность и тяжелая аллергическая реакция. Данные исходы определялись в соответствии со стандартными диагностическими критериями (Приложение 1). Продолжительность наблюдения за пациентами после операции составляла 30 дней. Рандомизация проводилась блоками в каждом центре для обеспечения равномерного распределения между кеторолаком и назначаемым в данном центре препаратом сравнения. В проведение анализа включались дан-

ные всех рандомизированных пациентов с известными исходами.

Введение каждого из исследуемых лекарственных препаратов осуществлялось в соответствии с прилагаемой инструкцией. Значения максимальной суточной дозы и продолжительности лечения составляли: кеторолак – парентерально 90 мг/сут в течение 2 дней, затем внутрь 40 мг/сут в течение до 7 дней; диклофенак – парентерально 150 мг/сут в течение 2 дней, затем внутрь 150 мг/сут в течение до 7 дней; кетопрофен – парентерально 200 мг/сут в течение 2 дней, затем внутрь 200 мг/сут в течение до 7 дней. В случае необходимости усиления анальгезии, применялись опиоиды. Полученные данные подвергались случайной проверке и тестированию на согласованность заключений различных исследователей.

### Анализ данных

Для анализа каждого серьезного нежелательного исхода применялся критерий Мантеля-Хензеля или точный критерий Фишера для редких событий с тем, чтобы проверить нулевую гипотезу по каждому исходу. Тесты на основе отношения правдоподобия использовались для исследования гетерогенности исходов в различных подгруппах пациентов. Тест Манна – Уитни применялся для непрерывных переменных, а критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера – для категориальных переменных. Единственная стратификация была проведена по центрам исследования. Оценка риска осуществлялась методом расчета пошаговой логистической регрессии. Сбор и накопление данных проводились компанией Quintiles Scotland Ltd, а статистическая обработка была сделана в Лондонской школе гигиены и тропической медицины. Руководящая группа главных исследователей отвечала за дизайн, проведение и интерпретацию результатов этого исследования и была отстранена от доступа к данным до завершения финального исследования. Комитет по безопасности исследования имел полный доступ к данным и предоставлял регулярные отчеты о состоянии исследования в Агентство по контролю за препаратами Великобритании.

### Объем выборки

Для того чтобы оценить необходимый объем выборки, использовались данные ретроспективного постмаркетингового надзорного исследования, в котором сообщалась частота комбинированного исхода (количество умерших пациентов, а также тех, у которых отмечалась значительная

кровоточивость в области операции или желудочно-кишечное кровотечение), равная 3,6% в когорте пациентов, получавших кеторолак или опиоид. И использованием этой частоты было рассчитано, что объем выборки, равный 1600 пациентам, обеспечит обнаружение относительного риска, равного 1,3 с мощностью критерия более 90%. Расчеты мощности в процессе исследования были запланированы после набора 10, 30 и 60% выборки для определения точки, когда мощность достигнет по меньшей мере 80% для выявления относительного риска, равного 1,5, для комбинированного исхода. Расчет мощности основывался на одностороннем тесте с использованием нормального приближения к распределению Пуассона на уровне значимости 0,025, что соответствовало 0,05 для двухстороннего теста. Уровни значимости для условия остановки исследования были приняты *a priori* Комитетом по безопасности в отношении летального исхода при относительном риске 3,0  $P < 0,01$ , а для серьезных нежелательных исходов при относительном риске 3,0  $P < 0,001$  отдельно для увеличения кровоточивости из области операции, желудочно-кишечного кровотечения, острой почечной недостаточности и тяжелых аллергических реакций. Комитет по безопасности рекомендовал остановить исследование после оценки данных, полученных от 60% пациентов. За время, потребовавшееся на получение одобрения от СРМР, и 30-дневный период наблюдения были получены данные дополнительных пациентов, которые были включены в исследование до того, как база данных была закрыта. Общее количество – 11302 пациента были рандомизированы. Эта выборка обеспечила мощность, равную 80%, для выявления относительного риска, равного 1,5 при частоте 1,24%, которая была найдена для комбинированной переменной.

### Результаты

Данные 57 из 11302 рандомизированных пациентов были утрачены, и в базу исследования были введены данные по 11245 пациентам, завершившим в нем участие. Из них 5634 пациента получали кеторолак и 5611 пациентов – один из препаратов сравнения из группы НПВП. Отклонения по виду операции, которые соответствовали критериям исключения, отмечены у 33 пациентов (0,3%), однако эти пациенты все же были включены в исследование. Средняя продолжительность госпитализации (интерквартильный интервал (ИКИ)) составила 6 дней (4–9), и не отличалась между пациентами, получавшими кеторолак и препараты сравнения. 97% пациентов получали инъекции исследуемых препаратов, 53% получали те же препараты

внутри в течение госпитализации и 32% – препараты внутри после выписки из больницы. Дозы вводимых исследуемых лекарственных препаратов отличались в разных странах. Например, средняя доза (ИКИ) кеторолака для парентерального введения варьировала от 40 (40–70) до 100 (70–160) мг; диклофенака – от 75 (75–150) до 150 (75–225) мг и кетопрофена – от 200 (100–250) до 400 (300–400) мг. У пациентов с зафиксированными серьезными нежелательными исходами средняя продолжительность парентерального лечения составила 1 день для всех трех исследуемых препаратов, а средняя продолжительность приема препаратов внутри составила 4 дня. Средняя максимальная суточная парентеральная доза у пациентов с зафиксированными серьезными нежелательными исходами составила 30, 150 и 100 мг для кеторолака, диклофенака и кетопрофена соответственно. Дозы для парентерального введения исследуемых препаратов, превышающие одобренные, вводились только 1,1% пациентов в случае кеторолака, 2,2% пациентов в случае диклофенака и 0,7% пациентов в случае кетопрофена. Значения  $\chi^2$ -критерия для тенденции между категориями дозы и комбинированным исходом не были значимы ни для одного из исследованных препаратов. Характеристики пациентов на момент начала исследования были сходными для всех групп исследуемых препаратов (табл. 1). Среди участников исследования было 766 пациентов, отнесенных к классу III или IV по классификации ASA; 3208 пациентов в возрасте старше 60 лет.

Число и доля (%) пациентов, у которых были зафиксированы серьезные нежелательные исходы, представлены в табл. 2А для кеторолака и препаратов сравнения, в табл. 2В для кеторолака и кетопрофена и в табл. 2С для кеторолака и диклофенака. У 155 пациентов (1,4%) было зарегистрировано не менее одного серьезного нежелательного исхода, при этом различия между кеторолаком и препаратами сравнения по всем исходам отсутствовали.

Зарегистрировано 19 смертельных исходов (0,17%); причинами смерти были остановка сердца (10 пациентов), сепсис (3 пациента), эмболия легочной артерии (2 пациента), интраоперационное кровотечение (1 пациент), почечная недостаточность по причине перитонита (1 пациент), метастазирование карциномы (1 пациент) и дыхательная недостаточность (1 пациент). Ни один из данных случаев не сочли связанным с применением исследуемых препаратов. У 12 пациентов произошло развитие тяжелой аллергической реакции (0,11%), у 10 пациентов – острой почечной недостаточности (0,09%) и у 4 пациентов – желудочно-кишечного кровотечения (0,04%).

Наиболее частым нежелательным исходом была повышенная кровоточивость в области операции; данный исход зарегистрирован у 117 пациентов (1,04%), из которых 61 получил кеторолак и 56 получали один из препаратов сравнения. Риск кровотечения в области операции был в 3,05 раза выше в случае послеоперационного применения антикоагулянтов. Доля пациентов, получавших антикоагулянты после хирургического вмешательства антикоагулянты, составила 41%, включая фракционированный низкомолекулярный гепарин (НМГ) – 2929 пациентов (26%) и низкие дозы нефракционированного гепарина (НФГ) – 1552 пациента (13,8%). Риск кровотечения в области операции, в целом, был выше при введении низких доз НФГ по сравнению с фракционированным НМГ. Пациенты получали антикоагулянты чаще после ортопедических (55%), гинекологических (55%), абдоминальных (47%) и урологических (34%) операций, чем после пластических/оториноларингологических операций (14%). Риск развития кровотечения в области операции при назначении антикоагулянтов повышался в равной степени у пациентов, получавших кеторолак (соотношение рисков = 2,65; 95% ДИ = 1,51–4,67) или препарат сравнения (соотношение рисков = 3,58; 95% ДИ = 1,93–6,70) (табл. 3).

Другими факторами риска развития серьезных нежелательных исходов были: возраст, физический статус по классификации ASA, анамнез регулярного употребления алкоголя, а также определенные виды операций: пластические/оториноларингологические, гинекологические и урологические. (табл. 4). Однако ни по одному из данных рисков не было выявлено каких-либо различий между кеторолаком, диклофенаком или кетопрофеном.

В ходе исследования проводилась стандартная регистрация всех неблагоприятных событий с использованием терминологии ВОЗ (WHOART). Неблагоприятные события отмечены у 254 пациентов (2,3%), из них 123 получали кеторолак и 131 – один из препаратов сравнения (см. табл. 2 А-С).

## Обсуждение

Дизайн данного исследования был разработан для получения ответов на вопросы, связанные с озабоченностью СРМР относительно возможно повышенного риска серьезных побочных эффектов при применении кеторолака по сравнению с другими НПВП. Введение в исследование группы пациентов, получающих плацебо, или лечение другими типами препаратов, например, опиоидными, не сочли целесообразным, поскольку озабоченности о безопасности пациентов, не получающих НПВП, не было. Особенно важно было выяснить,

повышается ли при обширных хирургических вмешательствах риск побочных эффектов у пациентов пожилого возраста и пациентов с серьезными системными заболеваниями. Мы показали, что в данном исследовании риск серьезных нежелательных

исходов был очень низким, и не выявили никаких различий между кеторолаком и диклофенаком или кетопрофеном по любым исходам.

**Таблица 1. Характеристики на момент начала исследования 11 302 пациентов, рандомизированных для получения кеторолака и препаратов сравнения из группы НПВП. Данные 54 пациентов были утрачены, и в базу исследования ввели данные 11 245 пациентов**

Фактор	Кеторолак vs препарат сравнения, <i>n</i> = 5658, <i>n</i> = 5644	Кеторолак vs диклофенак, <i>n</i> = 2585, <i>n</i> = 2582	Кеторолак vs кетопрофен, <i>n</i> = 3073, <i>n</i> = 3062
Средний возраст (СО*) [интервал]	49 (17), 49 (16) [19–94]	48 (17), 47 (17) [19–90]	49 (16), 50 (16) [19–94]
Женщины (%)	3429 (61), 3382 (60)	1456 (56), 1467 (57)	1973 (64), 1915 (63)
Физический статус пациентов по классификации ASA			
I	3505 (62), 3505 (62)	1602 (62), 1589 (62)	1903 (62), 1916 (63)
II	1769 (31), 1750 (31)	760 (29), 771 (30)	1009 (33), 979 (32)
III	364 (6), 373 (7)	210 (8), 211 (8)	154 (5), 162 (5)
IV	15 (< 1), 14 (< 1)	13 (< 1), 11 (< 1)	2 (< 1), 3 (< 1)
Тип хирургической операции			
Ортопедическая	1670 (30), 1687 (30)	446 (17), 458 (18)	1224 (40), 1229 (40)
Абдоминальная	724 (13), 774 (14)	208 (8), 210 (8)	516 (17), 564 (18)
Пластическая/ЛОР	844 (15), 784 (14)	612 (24), 576 (22)	232 (8), 208 (7)
Гинекологическая	1067 (19), 1055 (19)	519 (20), 540 (21)	548 (18), 515 (17)
Урологическая	335 (6), 333 (6)	299 (12), 293 (11)	36 (1), 40 (1)
Другая	1026 (18), 1028 (12)	508 (20), 517 (20)	518 (17), 511 (17)

\*СО – стандартное отклонение (прим. переводчика).

**Таблица 2. Доля (%) пациентов с исходами: (а) кеторолак vs препарат сравнения у 11245 пациентов; (б) кеторолак vs кетопрофен у 6101 пациента; (с) кеторолак vs диклофенак у 5144 пациентов**

Исход			Отношение рисков (95% ДИ)	Значение <i>P</i>
	Кеторолак, <i>n</i> = 5634	Препарат сравнения, <i>n</i> = 5611		
(А)				
Смерть	9 (0,2)	10 (0,2)	0,90 (0,37–2,19)	0,82*
Кровотечение в области операции	61 (1,1)	56 (1,0)	1,07 (0,75–1,54)	0,66
Желудочно-кишечное кровотечение	0 (0)	4 (0,1)	0 (0–0,96)	0,06*
Острая почечная недостаточность	3 (0,1)	7 (0,1)	0,42 (0,11–1,62)	0,23*
Аллергическая реакция	5 (0,1)	7 (0,1)	0,70 (0,22–2,17)	0,58*
Комбинированный исход	70 (1,2)	69 (1,2)	(0,72–1,39)	0,95
Любой исход	77 (1,4)	78 (1,4)	0,97 (0,71–1,33)	0,92
Разные неблагоприятные события	123 (2,2)	131 (2,3)	0,94 (0,73–1,19)	0,59
Отсутствие осложнений	5557 (98,6)	5533 (98,6)	1,0 (1,0–1,01)	0,92

Исход			Отношение рисков (95 % ДИ)	Значение <i>P</i>
	Кеторолак, <i>n</i> = 3058	Кетопрофен, <i>n</i> = 3043		
(B)				
Смерть	0(0)	5 (0,2)	0 (0–0,76)	0,03*
Кровотечение в области операции	22 (0,7)	19 (0,6)	1,13 (0,62–2,08)	0,65
Желудочно-кишечное кровотечение	0 (0)	3 (0,1)	0 (0–1,27)	0,12*
Острая почечная недостаточность	1 (< 0,1)	3 (0,1)	0,32 (0,03–3,07)	0,37*
Аллергическая реакция	2 (0,1)	4 (0,1)	0,48 (0,09–2,55)	0,45*
Комбинированный исход	22 (0,7)	26 (0,9)	0,83 (0,47–1,45)	0,55
Любой исход	25 (0,8)	30 (1,0)	0,81 (0,48–1,37)	0,49
Разные неблагоприятные события	48 (1,6)	49 (1,6)	0,98 (0,66–1,45)	0,90
Отсутствие осложнений	3033 (99,2)	3013 (99,0)	1,0 (1,0–1,01)	0,49
(C)	Кеторолак, <i>n</i> = 2576	Диклофенак, <i>n</i> = 2568		
Смерть	9 (0,3)	5 (0,2)	1,81 (0,61–5,39)	0,42*
Кровотечение в области операции	39 (1,5)	37 (1,4)	1,05 (0,67–1,63)	0,83
Желудочно-кишечное кровотечение	0(0)	1 (< 0,1)	0 (0–1,90)	0,50*
Острая почечная недостаточность	2 (0,1)	4 (0,2)	0,50 (0,09–2,69)	0,45*
Аллергическая реакция	3 (0,1)	3 (0,1)	(0,20–4,91)	1,00*
Комбинированный исход	48 (1,9)	43 (1,7)	1,11 (0,74–1,66)	0,61
Любой исход	52 (2,0)	48 (1,9)	1,08 (0,73–1,58)	0,70
Разные неблагоприятные события	75 (2,9)	82 (3,2)	0,91 (0,67–1,24)	0,56
Отсутствие осложнений	2524 (98,0)	2520 (98,1)	1,0 (0,99–1,01)	0,70

\*Расчеты проводили с использованием точного критерия Фишера.

**Таблица 3. Риск развития послеоперационного кровотечения в области операции при применении кеторолака и препаратов сравнения с/без антикоагулянтов**

	Кеторолак, <i>n</i> (%) с ПК	Общее число	Препарат сравнения, <i>n</i> (%) с ПК*	Общее число	Отношение рисков (95 % ДИ): кеторолак vs препарат сравнения	Значение <i>P</i>
Любой антикоагулянт	39 (1,7)	2283	39 (1,7)	2235	0,98 (0,61–1,57)	0,98
Отсутствие антикоагулянта	21 (0,6)	3256	16 (0,5)	3281	1,32 (0,66–2,66)	0,50
Антикоагулянт vs отсутствие антикоагулянта	2,65 (1,51–4,67)		3,58 (1,93–6,70)			
Отношение рисков (95 % ДИ)	<i>P</i> < 0,001		<i>P</i> < 0,001			

ПК – послеоперационное кровотечение.

**Таблица 4. Факторы риска для комбинированного исхода (смерть, кровотечение в области операции или желудочно-кишечное кровотечение)**

Фактор	Отношение рисков (95 % ДИ)	Значение <i>P</i>
Возраст*	1,18 (1,04–1,34)	0,012
Физический статус пациента по классификации ASA <sup>†</sup>	1,48 (1,10–1,98)	0,009
Анамнез регулярного приема алкоголя	1,50 (1,04–2,17)	0,031
Послеоперационное применение антикоагулянтов	2,52 (1,69–3,76)	< 0,001
Хирургическая операция: пластическая/ЛОР	3,45 (2,02–5,89)	< 0,001
Хирургическая операция: гинекологическая	2,65 (1,72–4,10)	< 0,001
Хирургическая операция: урологическая	2,46 (1,28–4,71)	0,007

\*Отношение рисков для 10-кратного повышения. †Отношение рисков для одной единицы повышения.

## **Влияние на желудочно-кишечный тракт**

Желудочно-кишечные прободения, язвы и кровотечения были зарегистрированы после длительного применения всех НПВП [8, 9]. Однако риск развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при применении различных НПВП, включая кеторолак, после краткосрочного периоперационного применения очень низок [10]. В обзоре результатов 15 плацебоконтролируемых исследований у послеоперационных больных, сообщается только об одном случае развития серьезного желудочно-кишечного кровотечения у 1520 пациентов, из которых 927 получали НПВП [10]. По результатам нескольких исследований сообщалось о повышенном риске серьезных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов старше 60 лет, женщин, пациентов с наличием в анамнезе пептических язв, курильщиков и пациентов, употребляющих избыточное количество алкоголя [11–13]. По данным ретроспективного постмаркетингового надзорного исследования у > 20000 пациентов, получавших кеторолак или опиоидные препараты [7], отмечено лишь незначительное повышение риска желудочно-кишечных кровотечений при применении кеторолака (отношение рисков = 1,30; 95% ДИ = 1,11–1,52), при этом отсутствовало значимое повышение риска хирургических кровотечений (отношение рисков = 1,02; 95% ДИ = 0,95–1,10). Данные риски существенно повышены у пациентов в возрасте > 70 лет, а также при назначении значительных доз кеторолака в течение более 5 дней. В нашем исследовании желудочно-кишечные кровотечения возникли только у 4 пациентов (0,04%); ни один из них не получал кеторолак.

## **Послеоперационное кровотечение в области операции**

Применение НПВП после хирургического вмешательства может сопровождаться повышением риска кровотечения за счет их антитромбоцитарного действия [2]; однако доказательства усиления кровоточивости противоречивы. В некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии усиления кровоточивости при применении кеторолака [1] или диклофенака [14] после трансуретральной простатэктомии – операции, которая обычно сопровождается послеоперационным кровотечением. С другой стороны, аспирин и другие НПВП, которые принимались перед операцией, повышали риск развития послеоперационного кровотечения при аденомэктомии [15]. При лечении НПВП отмечено удлинение времени кровотечения; составившее при использовании кеторолака 312–468 секунд [16] (норма ~ 600 секунд). Однако антитромбоцитарные свойства различных

НПВП, видимо, не приводят к значительным изменениям коагуляции в послеоперационном периоде, более того, они могут оказаться полезными в плане профилактики инфаркта миокарда и тромбоэмболии [17].

В ходе нашего исследования риск развития послеоперационного кровотечения в области операции был повышен в случае применения антикоагулянтов для тромбопрофилактики после хирургического вмешательства, но мы не выявили никаких различий между кеторолаком и двумя другими НПВП. Введение низких доз НФГ было связано с повышенным риском кровотечения (2,5%) по сравнению с препаратами фракционированного НМГ (1,3%). По результатам недавно проведенного метаанализа рандомизированных исследований у послеоперационных пациентов, сообщено, что введение низких доз НМГ более безопасно, чем введение низких доз НФГ; при увеличении доз обоих препаратов риск развития серьезных кровотечений повышается [18]. Возможность взаимодействия между НПВП и антикоагулянтами нельзя исключить, но, видимо, данное взаимодействие не связано с клинически значимым увеличением продолжительности кровотечения. Некоторые типы хирургических вмешательств в нашем исследовании были связаны с повышенным риском развития кровотечения в области операции независимо от применения антикоагулянтов после операции. При пластических и ЛОР-операциях риск усиления кровотечения в области вмешательства оказался повышенным в 3,5 раза; при гинекологических операциях – в 2,7 раза, при урологических – в 2,5 раза. В ходе недавнего исследования с участием 215 пациенток после проведения реконструкции молочных желез не было обнаружено повышения частоты развития гематом при применении кеторолака [20]. В исследовании мы также не выявили различий по частоте кровотечений между кеторолаком и двумя препаратами сравнения у пациентов как при пластических/ЛОР-операциях, так и при других типах хирургических вмешательств. В то время как значение абсолютного риска повышенной кровоточивости в области операции, видимо, является небольшим. Необходимы дальнейшие исследования для проведения оценки возможного межлекарственного взаимодействия и повышения риска при одновременном применении НПВП и антикоагулянтов при отдельных типах хирургических вмешательств.

## **Влияние на почки**

Циклооксигеназа-1 и циклооксигеназа-2 являются важными факторами контроля клубочковой фильтрации и экскреции мочи [21]. НПВП могут

нарушать функцию почек путем ингибирования обеих форм циклооксигеназы. Известны 4 токсических эффекта НПВП на почки: острая ишемическая почечная недостаточность, острый интерстициальный нефрит, НПВП-ассоциированная нефропатия и прогрессирующая гипертензивная нефропатия. Зарегистрированные случаи развития острой почечной недостаточности после применения кеторолака и других НПВП, главным образом, являются результатом острой ишемии [22]. Другими факторами, приводящими к повышению риска развития острой почечной недостаточности, являются гиповолемия, сердечная недостаточность, асцит и цирроз печени [21]. При проведении ретроспективного исследования в многочисленной группе пациентов не было обнаружено значимой корреляции между применением кеторолака и развитием послеоперационной острой почечной недостаточности [23]. По результатам метаанализа 8 рандомизированных исследований влияния НПВП на послеоперационную функцию почек, отмечено лишь небольшое временное снижение клиренса креатинина после применения кеторолака, диклофенака, индометацина или ибупрофена [24]. В нашем исследовании острая почечная недостаточность была диагностирована у 10 пациентов (0,1%): 3 случая были зарегистрированы после применения кеторолака и 7 – после применения препаратов сравнения из группы НПВП. Отсутствовало значимое повышение риска развития острой почечной недостаточности у 42 пациентов с наличием почечной недостаточности в анамнезе и у 72 пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

### **Аллергические реакции**

Развитие аллергических реакций при применении препаратов из группы НПВП встречается не часто; такие реакции включают в себя сыпь на коже, бронхоспазм и анафилаксию. По результатам проведенных оценок 5–10% больных бронхиальной астмой чувствительны к аспирину и другим кислотным НПВП [25]. Сообщалось о том, что кеторолак может вызывать острый бронхоспазм у пациентов с непереносимостью аспирина [26]. Развитие системной анафилаксии в связи с применением НПВП – явление очень редкое, но часто фатальное. В нашем исследовании тяжелые аллергические реакции развились у 12 пациентов, ни один из них не погиб. Различия между кеторолаком и препаратами сравнения из группы НПВП по риску данного нежелательного исхода отсутствовали.

В целом по результатам данного исследования риск развития серьезных побочных эффектов при применении кеторолака и препаратов

сравнения из группы НПВП был очень низким. Мы не обнаружили доказательств того, что риск развития серьезных побочных эффектов отличается при применении кеторолака в сравнении с кетопрофеном или диклофенаком. Следует отметить, что данные препараты вводились в соответствии с информацией о рекомендованных дозах и продолжительности лечения. Мы сделали вывод о том, что парентеральное введение и прием внутрь кеторолака, кетопрофена и диклофенака одинаково безопасны для лечения боли после обширных хирургических вмешательств при условии применения данных препаратов в соответствии с утвержденными инструкциями.

### **Благодарности**

Авторы и исследователи POINT благодарят Marlis Rechsteiner, компанию Ф. Хоффман Ла-Рош Лтд. за секретарское содействие в ходе данного исследования и д-ра Stephen Revell, сотрудников отдела Безопасности лекарственных препаратов компании Ф. Хоффман Ла-Рош Лтд. за консультации. Мы также хотим отметить помощь и советы Агентства по медицинскому контролю Великобритании и Европейского комитета по патентованным лекарственным препаратам.

### **Приложение 1**

#### **Критерии развития серьезных нежелательных исходов**

##### **Смерть**

Пациенты, рандомизированные и включенные в данное исследование, которые умерли по любой причине в течение 30 дней после проведения хирургического вмешательства. Документировали причину смерти и любую относящуюся к данному случаю медицинскую информацию.

##### **Значительное кровотечение в области операции**

Наружное или внутреннее кровотечение, которое потребовало медицинского вмешательства и/или которое было избыточным и/или неожиданным. Свидетельством внутреннего кровотечения считали шок, гипотензию (систолическое давление < 100 мм рт. ст., диастолическое давление < 60 мм рт. ст.), снижение уровня гемоглобина и гематокрита и/или повышение концентрации мочевины и креатинина в крови. При наружном кровотечении – избыточное выделение крови в дренажи и/или раневые повязки, шок, гипотензию, гиповолемию, снижение уровня гемоглобина и гематокрита и/или повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

### Желудочно-кишечное кровотечение

Потеря крови из органов желудочно-кишечного тракта (кровяная рвота и/или мелена, и/или кровотечение из прямой кишки), которая потребовала медицинского вмешательства, включая эндоскопию, переливание компонентов крови и/или внутривенное вливание жидкостей, или проведение повторной хирургической операции для остановки кровотечения; сопровождающуюся проявлениями шока, гипотензии, снижением уровня гемоглобина и гематокрита, и/или повышением концентрации мочевины и креатинина в крови.

### Острая почечная недостаточность

Нарушение функции почек, приведшее к повышению на 100% уровня креатинина в сыворотке крови и/или олигурии и/или сопровождающееся повышением концентрации мочевины и ионов калия в крови, и/или при котором потребовалось проведение гемодиализа, экскреторной урографии, почечной биопсии, рентгеновского и/или ультразвукового исследования.

### Тяжелая аллергическая реакция

Реакция, развитие которой сопровождалось бронхоспазмом, затруднением дыхания, остановкой дыхания, ангионевротическим отеком, отеком гортани, шоком, гипотензией, анафилаксией, высыпаниями на коже, при которой потребовалось проведение ингаляционного и/или внутривенного введения лекарственных препаратов и/или интубации, и/или вентиляции легких, введение инотропных лекарственных препаратов, адренергических лекарственных препаратов, антигистаминных препаратов и/или внутривенное введение кортикостероидов.

**Реферат подготовлен д. м. н. П. А. Любошевским по материалам статьи Forrest J. B., Samu F., Greer I. A., et al. «Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery». Br J Anaesth February 2002, 88, 2: 227–233**

### Литература

1. *Kenny G. N.* Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*. 1992; 44 (Suppl 5): S31–37.
2. *Souter A. J.* Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesth Analg*. 1994; 79: 1178–1190.
3. *Gales B. J., Gales M. A.* Death associated with inappropriate ketorolac dosing. *Ann Pharmacother*. 1995; 29: 1299.
4. *Fleming B. M., Coombs D. W.* Bleeding diathesis after perioperative ketorolac. *Anesth Analg*. 1991; 73: 235.
5. *Quan D. J., Kayser S. R.* Ketorolac-induced acute renal failure following a single dose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994; 32: 305–309.
6. *Summers K., Wilson R.* The management of drug safety in the new Europe: ketorolac, a case study. *Pharmaceutical Med*. 1994; 8: 135–143.
7. *Strom B. L., Berlin J. A., Kinman J. L. et al.* Parenteral ketorolac and the risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996; 275: 376–382.
8. *Forrest J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Anesth Clinics N Am: Ann Anesth Pharmacol* 1997; 1: 179–204.
9. *Langman M. J.* Risks of anti-inflammatory drug-associated damage. *Inflamm Res*. 1999; 48: 236–238.
10. *Kehlet H., Dahl J. B.* Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short-term. *Drugs*. 1992; 44 (Suppl 5): S38–41.
11. *Willett L. R., Carson J. L., Strom B. L.* Epidemiology of gastrointestinal damage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Safety*. 1994; 10: 170–181.
12. *Garcia Rodriguez L. A., Cattaruzzi C., Troncon M. G., Agostinis L.* Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 33–39.
13. *Langman M. J.* Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug damage to stomach and duodenum. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 33 (Suppl 1): S2–S5.
14. *Bricker S. R. W., Savage M. E., Hanning C. D.* Perioperative blood loss and non-steroidal anti-inflammatory drugs: an investigation using diclofenac in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Eur J Anaesthesiol*. 1987; 4: 429–434.
15. *Wierod F. S., Frandsen N. J., Jacobsen J. D., Hartvigsen A., Olsen P. R.* Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol*. 1998; 321: 20–22.
16. *Conrad K. A., Fagan T. C., Mackie M. J., Mayshar P. V.* Effects of ketorolac tromethamine on hemostasis in volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1988; 43: 542–546.
17. *Antiplatelet Trialist Collaboration.* Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994; 308: 81–106.
18. *Mismetti P., Laporte S., Darmon J-Y., Buchmüller A., Decousus H.* Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001; 88: 913–930.
19. *Greer I. A., Gibson J. L., Young A., Johnstone J., Walker I. D.* Effect of ketorolac and low-molecular weight heparin individually and in combination on haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10: 367–373.
20. *Sharma S., Chang D. W., Koutz C., Evans G. R., Robb G. L., Langstein H. N., Kroll S. S.* Incidence of hematoma associated with ketorolac after TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 107: 352–355.
21. *Harris K.* The role of prostaglandins in the control of renal function. *Br J Anaesth*. 1992; 69: 233–235.
22. *Pearce C. J., Gonzalez F. M., Wallin J. D.* Renal failure and hyperkalemia associated with ketorolac tromethamine. *Arch Intern Med*. 1993; 153: 1000–1002.
23. *Feldman H. I., Kinman J. L., Berlin J. A. et al.* Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 193–199.
24. *Lee A., Cooper M. G., Craig J. C., Knight J. F., Keneally J. P.* The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: a meta-analysis. *Anaesth Intens Care*. 1999; 27: 574–580.
25. *Power I.* Aspirin-induced asthma. *Br J Anaesth*. 1993; 71: 619–21
26. *Chen A. H., Bennett C. R.* Ketorolac-induced bronchospasm in an aspirin-intolerant patient. *Anesth Prog*. 1994; 41: 102–107.