

Н.П. ШЕНЬ, д.м.н., профессор, **В.В. ЛОГВИНЕНКО**, **П.Б. ВАСИЛЕНКО**

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС Тюменского государственного медицинского университета, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Тюмень

Кеторолак в современном послеоперационном обезболивании: возможности применения в стационаре и при реализации стационар-замещающих технологий

Применение НПВС в ближайшем послеоперационном периоде сегодня является золотым стандартом при проведении хирургических операций как в стационаре, так и в амбулаторной практике. НПВС могут играть важную роль в коррекции острой боли и в периоперационном периоде. Тем не менее имеются противоречивые мнения, касающиеся их связи с рядом неблагоприятных эффектов, таких как тошнота, рвота, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, формирование острой почечной недостаточности и др. Настоящий обзор позволяет сделать заключение о хорошем профиле безопасности кеторола и позволяет рекомендовать его как препарат первой линии в монотерапии и в схемах мультимодальной анальгезии, при купировании послеоперационной боли у пациентов хирургического профиля, в т. ч. и при реализации стационар-замещающих технологий.

Ключевые слова: кеторол, кеторолака трометамин, послеоперационная анальгезия, стационар-замещающие технологии

Интерес к амбулаторной хирургической помощи в последнее десятилетие имеет тенденцию к росту во всем мире в связи с развитием стационар-замещающих технологий. В некоторых странах доля «однодневной хирургии» составляет 75—87% от общего количества плановых операций [1, 2]. Важным фактором развития этой тенденции за рубежом является финансовая заинтересованность страховых компаний, дефицит госпитальных коек, доказанная фармако-экономическая результативность и, безусловно, пациенто-центрированный подход [3, 4]. В России же на первое место выступают экономическая ситуация, пожелания пациентов и развитие стационар-замещающих технологий в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», разра-

ботанного с целью повышения социальной эффективности различных организационных форм медицинской помощи.

Одновременно с разработкой малоинвазивных хирургических техник происходит внедрение не только новых препаратов, но и научнообоснованных стратегий, позволяющих осуществить адекватную анестезиологическую защиту пациента, гарантировать его быстрое и комфортное восстановление в раннем послеоперационном периоде и возвращение к привычному образу жизни [5—7]. В связи с этим растет интерес специалистов к неопиоидным анальгетическим средствам как к препаратам выбора при кратковременном медицинском наблюдении.

Наряду с активным развитием современной анестезиологии, в медицинском сообществе до сих пор

не сложилось окончательного мнения об оптимальном виде антиноцицептивной защиты при стационар-замещающих технологиях, реализуемых в амбулаторных условиях. Имеются сторонники как регионарных методов обезболивания, так и общей анестезии [8—13], также широк и выбор препаратов и технологий для проведения послеоперационной анальгезии. Это связано, на наш взгляд, с отсутствием конкретных ориентиров, позволяющих объективно оценить достоинства и недостатки каждого из методов.

Обычно для оценки качества медицинской помощи используют анализ летальности, послеоперационных осложнений, сроки лечения и наличие или отсутствие жалоб пациентов. В последнее время среди оценочных параметров появились такие осложнения, как развитие

инфаркта, острого нарушения мозгового кровообращения, повторная госпитализация [14, 15]. Пристальное внимание стали уделять и таким факторам, как развитие послеоперационного делирия, послеоперационной боли, требующие пересмотра традиционной схемы, тошнота и рвота, головокружения, которые часто являются побочными эффектами применения анальгетиков; оценивается общая удовлетворенность пациента лечением [16, 17].

Одними из наиболее безопасных препаратов для купирования послеоперационного болевого синдрома в современной хирургии, в т. ч. и хирургии одного дня, считаются НПВС неселективного действия. Их эффективность зачастую превосходит селективные, а безопасность выше, т. к. зависит не только от выраженности ингибирования ЦОГ, но и от других фармакологических свойств препаратов. Например, имеет значение печеночная, кишечная циркуляция, определяющая более длительный контакт препарата со слизистой желудочно-кишечного тракта, что приводит к увеличению гастроэнтерологической токсичности НПВС. В связи с этим неселективные НПВС с определенными фармакологическими свойствами (коротким $T_{1/2}$, быстрым всасыванием и элиминацией, отсутствием печеночной рециркуляции) и «сбалансированной» активностью в отношении ингибиции ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут превосходить селективные ингибиторы ЦОГ по эффективности и не уступать им по безопасности. Одним из таких препаратов является кеторолак трометамин (Кеторол). В России он используется исключительно у взрослого населения, между тем в США и Европе описан опыт его применения и в детской практике. Так, А.М. Лунп с соавт. [18] провели исследование фармакокинетики и фармакодинамики кеторолака трометамина у

детей. Авторы отмечают, что информация о фармакокинетики кеторолака в этой группе пациентов является редкой, что делает дозирование препарата сложным процессом. В данном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании проведено изучение эффективности и безопасности обезбоживания кеторолаком у детей ясельного возраста, проведен подбор эффективной дозы методом изучения его клиренса. В ходе исследования измерялось насыщение препаратом при 4- и 6-часовых интервалах в виде внутривенной 10-минутной инфузии. Авторам удалось доказать отсутствие побочных эффектов со стороны печени и функции почек. В дозе 0,5 и 1 мг/кг при заявленной кратности введения не происходило накопления кеторолака, но у детей старше 6 мес. была установлена потребность в 4-часовых интервалах, в то время как у более младших достаточным оказался 6-часовой.

В сравнительном исследовании кеторолака трометамин (в дозе 180 мг по 60 мг на одно введение) с ацетаминофеном (в дозе 8 г по 2 г на одно введение), проведенном у взрослых пациентов после хирургических операций, оценивалась удовлетворенность послеоперационным обезбоживанием и его эффективностью по визуально-аналоговой шкале [19]. Потребность в дополнительном введении препарата была одинаковой (в среднем у 15% пациентов), в то же время жалобы на тошноту в группе кеторолака были реже (11,9 против 16,7%). Оценка удовлетворенности обезбоживанием также была выше в группе кеторолака ($8,33 \pm 1,9$ в сравнении с $7,72 \pm 2,4$) в связи с более длительным анальгетическим эффектом. Авторами также отмечены риски, связанные с возможным развитием печеночной дисфункции у пациентов, получающих ацетаминофен, особенно у

лиц, злоупотребляющих алкоголем.

В сравнительном рандомизированном исследовании упреждающей анальгезии в амбулаторной практике Р. Sethi с соавт. [20] исследовали эффективность тапентадола (опиоидный анальгетик центрального действия), этодолака (селективный ингибитор ЦОГ-2) и кеторолака. Было установлено, что 10 мг кеторолака были сравнимы по обезболивающему эффекту со 100 мг тапентадола и эффективнее 400 мг этодолака. Кроме того, нежелательными эффектами тапентадола были возможная остановка дыхания в начале приема и привыкание в дальнейшем, этодолака — гастроинтестинальные симптомы. Нельзя не отметить, что в современных рекомендациях по применению кеторола беременность и кормление грудью являются противопоказанием. Между тем еще 15 лет назад проводились исследования эффективности послеоперационного обезбоживания кеторолаком операции кесарева сечения. На фоне продленной эпидуральной анальгезии проведено сравнение эффективности кеторолака с опиоидным анальгетиком меперидином, показавшее кеторолака трометамин более эффективным как в отношении меньшей кратности введения ($p < 0,005$), так в частоте побочных эффектов [21].

В большинстве исследований, оценивающих безопасность и эффективность парентерального использования кеторолака трометамин для послеоперационного обезбоживания, средняя частота развития нежелательных эффектов составляет около 1%. Среди них наиболее часто отмечается головная боль, тошнота, метеоризм, запор или диарея, головокружение, анемия, стоматит [22]. В большом постмаркетинговом исследовании с участием 10 тыс. пациентов, получавших кеторолака трометамин,

риск развития серьезных побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные кровотечения и абдоминальная боль, считался дозозависимым, с более высокой частотой происходящим у пациентов, которые достигли 65 лет, особенно при назначении ежедневных доз, превышающих 60 мг/сут более 5 дней.

Изучение механизма развития побочных эффектов при приеме НПВС является ключом к их сокращению. Так, одновременное применение кеторолака с ацетилсалициловой кислотой или другими НПВС однонаправленного действия, препаратами кальция, глюкокортикоидами, этанолом может привести к образованию язв ЖКТ и развитию желудочно-кишечных кровотечений. Совместное назначение с парацетамолом повышает нефротоксичность, с метотрексатом — гепато- и нефротоксичность. Из-за его способности снижать продукцию простагландина, кеторолака триметамин может вызывать гастроинтестинальные симптомы и нефротоксический эффект и должен быть использован с осторожностью у пациентов с хроническими расстройствами этих органов и систем. Между тем в исследованиях, посвященных развитию нежелательных эффектов, отмечается, что наиболее частым среди них была тошнота. Авторы обращают внимание на то, что часто в ближайшем послеоперационном периоде сложно дифференцировать причины развития нежелательных эффектов, т. к. имеют место и факторы интраоперационной анальгезии и седации и продленной инфузии ряда наркотических анальгетиков с целью проведения мультимодальной анальгезии [23, 24].

Известно, что НПВС, благодаря синергизму с опиоидами при проведении контролируемой пациентами анальгезии, могут способствовать снижению дозы последних и

тем самым ограничивать такие нежелательные эффекты, как тошнота и рвота. В исследовании S.Y. Kim с соавт. [25] пациенты после тиреоидэктомии были разделены на три группы: всем больным было введено по 12 мг селективного центрального блокатора рвотного центра ондансетрона, вместе с этим группа I дополнительно получила фентанил (15 мкг/кг), группа II — фентанил в дозе 12,5 мкг/кг и кеторолак (1,5 мг/кг), а в группе III вводился фентанил в дозе 10 мкг/кг и кеторолак (3 мг/кг). Оценивали интенсивность боли, наличие тошноты, рвоты и головокружения в первые 24 ч после операции.

Интенсивность послеоперационной боли была сходной во всех трех группах и не превышала допустимых величин, однако послеоперационная тошнота и рвота встречались значительно реже в группах II и III ($p < 0,05$), чем в группе I. Послеоперационное головокружение в III группе развивалось значительно реже, чем в группах I и II ($p < 0,05$). Таким образом, кеторолак в сочетании с более низкими дозами опиоидного анальгетика фентанила и той же дозы ондансетрона был связан с той же эффективностью в отношении анальгезии, но менее выраженными нежелательными эффектами, а именно — тошнотой и рвотой после операции. Повышение доли НПВС и снижение опиоидов также было связано с меньшей частотой и интенсивностью послеоперационного головокружения. Те же результаты показало исследование Д.М. Сабирова с соавт. [26]. В частности, было установлено, что одновременное назначение анальгетиков с различным механизмом действия потенцирует их обезболивающий эффект и уменьшает риск возникновения осложнений. Метод усиления обезболивающего эффекта интраплевральной анальгезии с назначением ке-

торола у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, особенно в первые часы после получения травмы грудной клетки и операции, авторы признают высокоэффективным. Кроме того, известно, что фактором риска угнетения функции дыхания у пациентов, получающих опиоиды, является их высокая доза и продолжительное применение, в связи с чем назначение кеторола в сочетании с интраплевральной анальгезией исключило необходимость применения опиоидов. Установлено наличие ряда преимуществ кеторолака триметамин перед опиоидами: минимальное влияние на кровообращение и дыхание, моторику желудочно-кишечного тракта, тонус сфинктеров при отсутствии наркотического потенциала. Кроме того, свое основное анальгетическое действие НПВС оказывают в месте возникновения боли, уменьшая локальные воспалительные явления, в то время как действие опиоидов резорбтивно.

Возможность отказа в послеоперационном периоде от применения наркотических анальгетиков при назначении кеторола, а также быстрый и достаточный анальгетический эффект, отсутствие побочных реакций при непродолжительном его использовании и раннюю активизацию больных с сокращением восстановительного периода показало исследование качества послеоперационной анальгезии Г.И. Постернака с соавт. [27]. Авторами установлено, что в группе *метамизол + тримеперидин* в сравнении с *кеторолак + буторфанол* нежелательные эффекты встречались в 14 раз чаще: 66% пациентов отметили тошноту и рвоту в первые часы после введения первой дозы препаратов, что ограничивало их двигательную активность и потребовало дополнительного применения ондансетрона. Седативный эффект и головокружение отметили пациенты в возрасте

старше 55 лет. Между тем у пациентов, обезболивание которым проводили по схеме *кеторолак + буторфанол*, в 4,5% случаев отмечено недостаточное обезболивание, потребовавшее дополнительной инъекции буторфаноло, однако в течение вторых суток большинство пациентов отказались от наркотического анальгетика, а Кеторол вводили по требованию, что продемонстрировало более гибкий и щадящий в отношении лекарственной нагрузки подход.

Учитывая нежелательные эффекты НПВС, которые проявляются в первую очередь в отношении желудочно-кишечного тракта, современные возможности их были расширены путем изменения доставки в организм. Кеторол в этом отношении является одним из наиболее доступных средств для послеоперационной анальгезии: форма его выпуска представлена раствором для внутримышечного и внутривенного введения, таблетированным препаратом и гелем для наружного применения. В исследовании, проведенном R. Dubey с соавт. [28], оценивалась эффективность и безопасность Кеторола в виде 2%-ного геля для чрескожного обезболивания. Установлено, что данная форма препарата может быть эффективно использована в лечении боли травматического и воспалительного происхождения, а введение его через кожу помогает избежать неблагоприятных событий, возможных при приеме препарата внутрь.

О мощном противовоспалительном эффекте кеторолака также сообщают Savita Vyas с соавт., Swathi Daram с соавт., Waterbury L.D. [29—31]. В исследованиях *in vitro* и на лабораторных животных исследователи оценивали уровень простагландина E и факторов воспаления после инкубации с различными концентрациями кеторолака трометамина и бромфенака натрия. Провоспалительные эф-

фекты были индуцированы внутривенным введением 10 мкг/кг липополисахарида (LPS). В исследовании L.D. Waterbury [31] оба глаза животного обрабатывали разными препаратами. Кеторолак был в 6 раз более активен в отношении ЦОГ-1, чем ЦОГ-2, в то же время бромфенак оказался в 32 раза более активен в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность в отношении подавления LPS-индуцированного воспаления, между тем бромфенак показал более значительное влияние на контрлатеральный глаз, что позволило авторам предположить возможную системную абсорбцию этого лекарственного препарата. Инстилляцией нестероидных противовоспалительных препаратов сегодня широко применяются в клинической практике для купирования болевого синдрома и воспалительного процесса на слизистых оболочках, в т. ч. при поражении переднего отрезка глаза. Как правило, применение этих препаратов не вызывает развития серьезных осложнений. В ряде случаев выявляют кератит, развитие субэпителиальных инфильтратов и дефектов эпителия роговицы. Крайне редко отмечают расплавление роговицы. T. Asai с соавт. представили серию клинических случаев расплавления роговицы после инстилляций бромфенака натрия, vyplненных по поводу поверхностных заболеваний и в качестве послеоперационной противовоспалительной терапии, что также показало, что не все НПВС в этой лекарственной форме обладают одинаковым потенциалом безопасности [32].

Одним из наиболее масштабных последних исследований эффективности и безопасности кеторолака стал метаанализ De Oliveira [33], в который было включено 13 рандомизированных клинических исследований у 782 пациентов.

Средняя взвешенная разница комбинированных эффектов показала преимущества для кеторолака по сравнению с плацебо для ранней послеоперационной боли, уменьшение потребления опиоидов, особенно проявившееся при внутримышечном введении, а также снижение частоты развития послеоперационной тошноты и рвоты. Авторы пришли к выводу, что даже разовая доза кеторолака является эффективным дополнением схемы снижения послеоперационной боли.

О меньшей стоимости, большей эффективности и сокращении побочных эффектов при использовании кеторолака сообщает также G.A. Jelinek [34]. Автор установлено, что кеторолак и морфин эквивалентны в облегчении боли, но очень важным преимуществом в пользу кеторолака является минимальное количество побочных эффектов. Это исследование явилось веским аргументом в отношении повышения качества медицинской помощи и удовлетворенности пациентов, в т. ч. и при оказании первичной медицинской помощи. Наиболее значимый вклад в исследование переносимости кеторолака внес проспективный рандомизированный многоцентровый анализ риска смерти, желудочно-кишечных кровотечений, развития аллергических реакций и формирования острой почечной недостаточности после приема НПВС J.B. Forrest с соавт. [35]. Более 11 тыс. пациентов в 49 европейских клиниках получали кеторолак, диклофенак или кетопрофен. В ходе проведения комплексного лечения 155 пациентов (1,38%) имели серьезные неблагоприятные последствия для здоровья, 19 (0,17%) — летальный исход, у 117 пациентов развилось кровотечение из хирургической раны (1,04%), 12 пациентов отметили аллергические реакции (0,12%), у 10 пациентов была диагностирована

на острая почечная недостаточность (0,09%) и у 4 пациентов были выявлены желудочно-кишечные кровотечения (0,04%). Сравнивая наличие этих явлений между группами, авторы пришли к выводу об их одинаковой частоте. Также было отмечено, что послеоперационные антикоагулянты повышают риск хирургического кровотечения наравне с кеторолаком (отношение шансов = 2,65, 95% ДИ 1,51—4,67), а также диклофенаком и кетопрофеном (отношение шансов = 3,58, 95% ДИ 1,93—6,70). Другими факторами риска серьезных неблагоприятных исходов были возраст, высокая оценка по шкале ASA, а также некоторые виды хирургических вмешательств (челюстно-лицевая и лор-хирургия, гинекология и урология). Авторы также сообщили, что ни один летальный исход нельзя было напрямую связать с действием какого-либо лекарственного препарата. Изучению неблагоприятных эффектов НПВС также был посвящен метаанализ, проведенный учеными Китайского университета Гонконга [36]. Был выполнен электронный поиск соответствующих критериям включения рандомизированных и квазирандомизированных контролируемых испытаний в Кохрейновском централь-

ном регистре, MEDLINE и EMBASE. Также был проведен ручной поиск конференц-обзоров, обзорных статей и руководств, опубликованных в крупных анестезиологических журналах. Уровень креатинина и диурез в первый день исследования при использовании НПВС не отличался от группы плацебо, а также между пациентами, получавшими диклофенак, кеторолак, кетопрофен, индометацин и этодолак. Не было описано ни одного случая, потребовавшего применения заместительной почечной терапии. Таким образом, современные НПВС, имея свои определенные особенности, практически в равной мере безопасны при условии строгого следования инструкции, а специалисту дается широкий выбор для реализации индивидуального клинического подхода в рамках существующих стандартов.

Заключение

Высокий профиль безопасности кеторолака трометамин (Кеторола), доказанный в исследованиях, посвященных послеоперационному и периоперационному обезболиванию в больших международных исследованиях, в т. ч. у детей, рожениц и родильниц, позво-

ляет рекомендовать его как препарат первой линии при купировании послеоперационной боли у пациентов хирургического профиля, в т. ч. и при реализации стационар-замещающих технологий. Исследования, посвященные оценке качества жизни пациентов в ближайшем послеоперационном периоде, дают право рекомендовать данный препарат как в монотерапии, так и в схемах мультимодальной анальгезии. Большой мировой опыт использования кеторолака трометамин в сочетании с контролируемой пациентом анальгезией показывает перспективы снижения медикаментозной нагрузки и ограничения нежелательных лекарственных эффектов. Одновременное использование анальгетиков с различным механизмом действия потенцирует анальгетический эффект и снижает риск развития побочных эффектов каждого. Вариабельность путей доставки в организм препарата Кеторол позволяет максимально индивидуализировать программы послеоперационного обезбоживания и повысить качество жизни и удовлетворенность пациентов лечением.



ИСТОЧНИКИ

1. Lafortune G, Balestat G, Durand A. Comparing activities and performance of the hospital sector in Europe: how many surgical procedures performed as inpatient and day cases? Paris : Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Health Division, Directorate for Employment, Labour and Social Affairs, 2012.
2. OECD Health Statistics 2014 : Definitions, Sources and Methods [Electronic resource]. 2014. - Access mode : [www.url : http://www.oecd.org/health/healthdata](http://www.oecd.org/health/healthdata). 06.07.2015.
3. Epstein RM, Fiscella K, Lesser CS, Stange KC. Why the nation needs a policy push on patient-centered health care. *Health Aff (Millwood)*, 2010. 29, 8: 1489–1495.
4. Hudon C, Fortin M, Haggerty JL, Lambert M, Poitras ME. Measuring patient perceptions of patient-centered care: a systematic review of tools for family medicine. *Ann Fam Med*, 2011. 9, 2: 155–164.
5. Street RL, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. *Patient Educ Couns*, 2009. 74, 3: 295–301.
6. Street RL, Haidet P. How well do doctors know their patients? Factors affecting physician understanding of patients' health beliefs. *J Gen Intern Med*, 2011. 26, 1: 21–27.

7. Paschoal M, Souza J, Santos-Pinto L, Pansani C. Alternative Approach to the Management of Postoperative Pain after Pediatric Surgical Procedures. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2014. 7, 2: 125–129.
8. Криштопа Б.П., Горачук В.В. Организация внутреннего аудита в системе контроля качества медицинской помощи. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014, том 25, выпуск №4 (175).
9. Субботина С.Ю. Выбор оптимальных методов общей анестезии в амбулаторной хирургии: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук: 14.00.37. / Субботина Светлана Юрьевна. М., 2009. 24 с.
10. Большедворов Р.В. Анестезиологическое обеспечение периоперационного периода в амбулаторной хирургии: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук: 14.01.20 / Большедворов Роман Викторович. М., 2010. 24 с.
11. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс. *Анестезиология и реаниматология*, 2013. 3: 63–69.91.
12. Бегларян С.В., Малхасян И.Э., Гнуни А.С. Оценка эффективности различных методов послеоперационного обезболивания у травматологических больных. *Медицинский Вестник Эрбун*, 2010. 3 (43): 45–49.
13. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Нестероидные противовоспалительные средства как препараты патогенетической терапии острой послеоперационной боли. *Хирургия*, 2010. 1.
14. Лихванцев В.В., Большедворов Р.В. Опыт анестезиолога и частота возникновения критических инцидентов в амбулаторной хирургии. *Общая реаниматология*, 2009. 6: 75–78.
15. Пригородов М.В., Садчиков Д.В., Пучиньян Ф.А., Вартанян Т.С. Предоперационный этап у пациентов высокого анестезиолого-операционного риска. *Вестник интенсивной терапии*, 2009. 4: 72–76.
16. Ибрагимов Н.Ю. Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения у пожилых пациентов: факторы риска и профилактика. Диссертация ... к.м.н.: 14.00.37/ Ибрагимов Намаз Юсиф оглы. СПб., 2008. 114 с.
17. Терехова Н.Н. Зависимость частоты регистрации критических инцидентов от объема интраоперационного мониторинга при проведении анестезиологического пособия в многопрофильной клинике : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.20 / Терехова Наталья Николаевна. М., 2010. 24 с.
18. Lynn AM, Bradford H, Kantor ED, Seng KY, Salinger DH, Chen J, Ellenbogen RG, Vicini P, Anderson GD. Postoperative ketorolac tromethamine use in infants aged 6-18 months: the effect on morphine usage, safety assessment, and stereo-specific pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 2007. 104(5): 1040–51.
19. Bong Ha Heo, Ji Hun Park, Jung Il Choi, Woong Mo Kim, Hyoung Gon Lee, Soo Young Cho, and Myoung Ha Yoon. A Comparative Efficacy of Propacetamol and Ketorolac in Postoperative Patient Controlled Analgesia. *Korean J Pain*, 2015. 28(3): 203–209.
20. Sethi P, Agarwal M, Chourasia HR, Singh MP. Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. *J Conserv Dent*, 2014. 17(6): 517–521.
21. Pavy TJ, Paech MJ, Evans SF. The effect of intravenous ketorolac on opioid requirement and pain after cesarean delivery. *Anesth Analg.*, 2001. 92(4): 1010–4.
22. Conway SL, Matthews ML, Pesaturo KA. The role of parenteral NSAIDs in postoperative pain control. *US Pharm*, 2010. 35(5): HS16–HS20.
23. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clin Ther*, 2009. 31: 1922–1935.
24. Dawkins TN, Barclay CA, Gardiner RL, Krawczeski CD. Safety of intravenous use of ketorolac in infants following cardiothoracic surgery. *Cardiol Young*, 2009; 19: 105–108.
25. Kim SY, Kim EM, Nam KH, Chang DJ, Nam SH, Kim KJ. Postoperative intravenous patient-controlled analgesia in thyroid surgery: comparison of fentanyl and ondansetron regimens with and without the nonsteroidal anti-inflammatory drug ketorolac. *Thyroid*, 2008. 18(12): 1285–90.
26. Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., Красненкова М.Б., Шарапов Ф.Э. Послеоперационная анальгезия Кеторолом у пациентов с закрытой травмой грудной клетки. Клинические исследования эффективности кеторола. Электронный ресурс: <http://www.ketorol.ru/pr/>, дата обращения 06.11.2015.
27. Постернак Г.И., Ткачева М.Ю., Скляр В.Н. Клинический опыт использования Кеторола у пациентов после оперативного вмешательства на щитовидной железе. Клинические исследования эффективности кеторола. Электронный ресурс: <http://www.ketorol.ru/pr/klinicheskiy-opyt-ispolzovaniya-ketorola-u-patsientov-posle-operativnogo-vmeshatelstva-na-schitovidnoi-zheleze.html>, дата обращения 07.11.2015.
28. Dubey R, Bommagani M, Venkateswarlu V, Mullangi R, Karnati HR, Thammara RK, Menon VC. Ketorolac tromethamine transdermal gel: development, in vitro and in vivo evaluation. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2009. 23(1): 26–34.

29. Savita Vyas, Piyush Trivedi, Subhash Chandra, Chatur Vedi. Ketorolac-dextran conjugates: Synthesis, in vitro and in vivo evaluation. *Acta Pharm*, 2007. 57: 441–450.
30. Swathi Daram, Prabhaker Reddy Veerareddy, Raju Jukanti and Suresh Bandari. Formulation and evaluation of Ketorolac Tromethamine fast dissolving tablets. *Der Pharmacia Lettre*, 2011. 3(2): 97-103.
31. Waterbury LD, Silliman D, Jolas T. Comparison of cyclooxygenase inhibitory activity and ocular anti-inflammatory effects of ketorolac tromethamine and bromfenac sodium. *Curr Med Res Opin*, 2006. 22(6): 1133–40.
32. Asai T, Mochizuki M, Nakagami T. Три клинических случая расплавления роговицы после инстилляции нового нестероидного противовоспалительного препарата. *Новое в офтальмологии*, 2006. 4: 24–25.
33. De Oliveira GS, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*, 2012. 114(2): 424–33.
34. Jelinek GA. Ketorolac versus morphine for severe pain. Ketorolac is more effective, cheaper, and has fewer side effects. *BMJ*, 2000. 18, 321(7271): 1236–1237.
35. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, Ebrahim S, Escobar G, Jage J, Pocock S, Velo G, Langman MJ, Bianchi PG, Samama MM, Heitlinger E. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth*, 2002. 88(2): 227–33.
36. Lee A, Cooper MC, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007. 18 (2): CD002765.