

А.Е. Каратеев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт
ревматологии РАМН, Москва

Кеторолак в клинической практике

Представлен обзор данных литературы об использовании кеторолака в клинической практике. Кеторолак — эффективный анальгетик, который отлично зарекомендовал себя при лечении выраженной острой боли (при монотерапии или комбинированной анальгетической терапии) в послеоперационном периоде или после серьезных травм. Кеторолак хорошо сочетается с наркотическими анальгетиками, что позволяет существенно уменьшить дозу опиоидов и снизить риск их побочных эффектов. Кеторолак в стандартных дозах и при кратковременном использовании достаточно безопасен, что делает его препаратом выбора для купирования острой боли в терапевтической практике. Он может с успехом применяться при острой боли в нижней части спины, зубной боли, мигрени, почечной и желчной колике и во многих других ситуациях, когда требуется быстрое и мощное обезболивание, а использовать наркотические анальгетики нецелесообразно. Кеторолак следует рассматривать как хорошую альтернативу все еще популярному в нашей стране метамизолу (анальгин).

Ключевые слова: кеторолак, опиоиды, острая боль.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев aekarateev@rambler.ru

Ketorolac in clinical practice

A.E. Karateev

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper reviews the data available in the literature on the use of ketorolac in clinical practice. Ketorolac is a highly effective analgesic that has proven to be the best drug in the treatment of pronounced acute pain (during monotherapy and combination analgesic therapy) in the postoperative period or after serious injuries. The drug is excellently combined with narcotic analgesics, which permits reductions in the dose of opioids and in the risk of their adverse reactions. When given in standard doses and used for a short period, Ketorolac is reasonably safe, which makes it the drug of choice to relieve acute pain in therapeutic practice. It may be successfully used in cases of acute lower back pain, toothache, migraine, renal and hepatic colics, and in many other situations requiring prompt and potent analgesia, but it is inexpedient to administer narcotic analgesics. Ketorolac should be regarded as a good alternative to metamizole (analgin) that is still popular in our country.

Key words: ketorolac, opioids, acute pain.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev aekarateev@rambler.ru

В XX в. терапия наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний предполагает непростой выбор среди широкого спектра лекарств с близким или одинаковым механизмом действия и сходными фармакологическими свойствами. С одной стороны, такое разнообразие открывает широкие возможности для индивидуального подбора препаратов в конкретной клинической ситуации с учетом их эффективности, безопасности и, что немаловажно, стоимости. С другой стороны, требуется четкое понимание достоинств и недостатков современных лекарств. При этом не нужно ориентироваться только на заявленные фирмой-производителем свойства препарата и данные предрегистрационных исследований, а с должной мерой скепсиса анализировать весь пласт клинических испытаний и ретроспективных работ, в которых оцениваются его сравнительная эффективность и безопасность.

Это положение в значительной степени касается рациональной терапии острой и хронической боли — проблемы, представляющей большой интерес для врачей самых разных специальностей. Наиболее популярным классом анальгетиков являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 2]. В России на 2011 г. было

зарегистрировано 18 препаратов (речь идет о непатентованных международных наименованиях) этой лекарственной группы. Все НПВП, хотя и весьма разнородные по химической природе, объединяет единый механизм действия — способность блокировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и подавлять синтез простагландинов, важнейших стимуляторов ноцицептивной системы. Однако фармакологические свойства этих лекарств различны, что определяет особенности их клинического применения [1—5].

В то же время имеются НПВП, которые были созданы практически исключительно для кратковременного лечения выраженной острой боли. Они обладают максимально высокой биодоступностью и коротким периодом выведения, а также приспособлены для парентерального введения [2].

Ярким представителем «ургентных» НПВП является кеторолак. Интерес к этому препарату во многом определяется тем, что он впервые был опробован в качестве парентерального анальгетика в США — стране, которая, с одной стороны, является «законодателем мод» в анальгетической терапии, а с другой — имеет сложную многоступенчатую систему проверки клинических достоинств и безопасности лекарственных средств. В США кеторолак зарегистрирован в 1989 г. (под тор-

говой маркой Торadol) и начал применяться в широкой клинической практике с 1990 г. При этом важнейшей областью его использования сразу же стала анестезиология. Буквально через год кеторолак перебрался в Европу, составив серьезную конкуренцию двум наиболее популярным в этой части света парентеральным НПВП — диклофенаку и кетопрофену [6].

Важным достоинством препарата, определяющим его популярность, является обилие разных лекарственных форм. Кеторолак чаще применяется в виде внутримышечных (в/м) и внутривенных (в/в) инъекций, он используется также в виде таблеток, ректальных свечей и глазных капель. Новой лекарственной формой кеторолака, которая в ряде случаев может оказаться удобной и безопасной альтернативой парентеральному введению, стал недавно зарегистрированный в США и Западной Европе назальный спрей (SPRIX®) [7].

Анальгетический потенциал кеторолака

Общепризнанным эталоном обезболивающего эффекта являются опиоиды, которые прямо воздействуют на ноцицептивную систему. Теоретически периферические анальгетики, влияющие на отдельные звенья патогенеза боли, не могут оказаться более действенными. Тем не менее имеются серьезные доказательства, позволяющие утверждать, что эффективность кеторолака и наркотических анальгетиков вполне сопоставима. Так, в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), которое провели Т.Н. Rainer и соавт. [8], сравнивали анальгетическое действие в/в кеторолака 10–30 мг и морфина 5–15 мг (суммарная доза зависела от выраженности боли) у 148 больных с острой травмой. Уменьшение боли оценивали каждые 30 мин в первые 1,5 ч после введения препарата и спустя 6 ч. Авторы сделали вывод, что кеторолак оказался эффективнее, действие его было продолжительнее, а число побочных эффектов — меньше, чем у морфина.

В исследовании D.J. Dula и соавт. [9] оценивалась эффективность кеторолака в суточной дозе 60 мг у 30 больных с острой желчной коликой. Препарат не уступал по обезболивающему действию опиоидному анальгетику меперидину, который применялся в дозе 100 мг/сут. Эти данные были подтверждены более поздним и существенно большим по масштабу (n=324) РКИ, проведенным S.O. Henderson и соавт. [10]. Не было выявлено достоверных различий в отношении облегчения боли при в/в инфузии кеторолака и меперидина, однако на фоне терапии опиоидным анальгетиком достоверно чаще возникали такие нежелательные эффекты, как тошнота и головокружение. Также не выявлено существенной разницы в эффективности перорального кеторолака (по 10 мг каждые 4–6 ч в течение 4 сут) и комбинированного препарата на основе кодеина и парацетамола у пациентов с болью в нижней части спины в исследовании G.D. Innes и соавт. [11] (n=123). В то же время число нежелательных эффектов у пациентов, получавших кеторолак, оказалось достоверно меньше. По мнению D.A. McGuire и соавт. [12], анальгетическое действие парентеральных форм кеторолака после артроскопических вмешательств сопоставимо с действием морфина и меперидина. Это подтверждают данные исследования J. Calmet и соавт. [13], в котором после артроскопической менисэктомии внутрисуставное введение 60 мг кеторолака давало более выраженный анальгетический эффект, чем внутрисуставное введение 0,25% бупивакаина или морфина.

В работе итальянских ученых F. Franceschi и соавт. [14] при лечении острой боли у 60 больных с множественной

травмой, поступивших в отделение интенсивной терапии, кеторолак не уступал комбинированному препарату, содержащему 60 мг кодеина и 1000 мг парацетамола. При этом кеторолак назначали по 10 мг 4 раза, а комбинированный анальгетик — 3 раза в сутки. Исходно уровень боли составил 6,6 и 6,4 балла (по визуальной аналоговой шкале — ВАШ); через 2 ч после начала лечения — 3,5 и 3,4 баллов, через 12 ч — 3,5 и 3,4 балла, через сутки — 3,0 и 2,9 балла. Таким образом, разницы между действием небольшой дозы кеторолака и максимальной дозы кодеина и парацетамола не отмечалось.

При выраженной боли, требующей комплексной анальгетической терапии, кеторолак является прекрасным дополнением к наркотическим анальгетикам, а также местной или проводниковой анестезии. В двойном слепом исследовании G.K. Chow и соавт. [15], в котором изучали эффективность кеторолака после лапароскопических урологических операций, показано, что использование 15–30 мг препарата до 4 раз в сутки позволяет в 2 раза сократить потребность в морфине. Опиоидсберегающий эффект кеторолака при обезболивании после ортопедических операций продемонстрирован в исследовании R. Alexander и соавт. [16]. По данным J. Chen и соавт. [17], использование кеторолака после полостных операций (колоректальная резекция) снизило дозу наркотиков почти на 30%, и соответственно, уменьшило продолжительность послеоперационного пареза кишечника. J.A. Garibaldi и M.F. Elder [18], проанализировавшие комбинации различных доз кеторолака и кодеина, показали, что комплексный прием этих препаратов обеспечивает выраженное обезбоживание после стоматологических операций.

Одним из последних исследований, подтверждающих эффективность кеторолака в качестве важного компонента лечения хирургической боли, является метаанализ G. De Oliveira и соавт. [19]. В этой работе оценивали результаты 13 РКИ (суммарно 782 больных), в которых кеторолак в дозе 30 и 60 мг назначали однократно до- или после хирургического вмешательства. Показано, что препарат достоверно снижал выраженность боли: суммарное отличие от плацебо оказалось незначительным, но статистически достоверным (разница -0,64 балла для ранней послеоперационной боли по 10-балльной ВАШ). Кроме того, подтверждено стероидсберегающее действие, которое было более выражено при в/м по сравнению с в/в введением препарата. Соответственно, существенно уменьшилась выраженность связанной с действием опиоидов тошноты и рвоты: при применении 60 мг кеторолака почти в 2 раза (OR 0,49).

Опиоидсберегающее действие демонстрирует и новая лекарственная форма кеторолака — назальный спрей. Так, американские ученые N. Singla и соавт. [20] провели масштабное исследование, в котором сравнивали эффективность данного средства у пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства. Исследуемую группу составил 321 больной: 214 пациентов получали кеторолак в виде назального спрея (по 31,5 мг на прием) 4 раза в день, а 107 — аналогичное плацебо. Отчетливая разница в эффективности отмечалась уже через 20 мин после первого введения препарата — он обеспечивал статистически достоверное уменьшение боли и улучшение самочувствия. Кроме того, у пациентов, получавших активное лечение, наблюдалось существенное (на 26%) снижение дозы морфина, который больные получали по системе контролируемой аналгезии.

Вывод о преимуществах использования кеторолака в комплексной анальгетической терапии сделан J. Gillis и R. Brogden [6]. По мнению авторов, при умеренно выраженной боли эффективность препарата сопоставима с таковой морфина и меперидина; действие его продолжается дольше, чем опиоидов; при выраженной боли он уменьшает потребность в назначении опиоидов на 25–50%, что существенно снижает вероятность развития опиоидзависимых осложнений.

Антипиретический эффект кеторолака

Важной (хотя и не в такой степени, как обезболивание) областью применения кеторолака является купирование лихорадки. R. Henker [21] оценивает кеторолак как весьма эффективное антипиретическое средство. R. Vargas и соавт. [22] провели сравнительное исследование антипиретического действия кеторолака и парацетамола у 154 мужчин-добровольцев с лихорадкой, вызванной инъекцией эндотоксина *E. coli*. Авторы показали, что кеторолак в дозе 60 мг более эффективно предотвращал повышение температуры тела, чем 650 мг парацетамола. Способность кеторолака быстро снижать температуру тела у больных с лихорадкой подтверждена и в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании R. Baevsky [23].

Сравнение кеторолака и других анальгетиков

Кеторолак, который многие эксперты рассматривают как эталон парентерального НПВП, очень часто используют в качестве контроля в клинических испытаниях других препаратов этой лекарственной группы. В подавляющем большинстве таких работ не установлено достоверных отличий между изучаемыми препаратами ни по быстродействию, ни по выраженности анальгетического и стероидсберегающего эффекта (если речь идет об обезболивании после серьезных хирургических вмешательств) [24–26].

Весьма наглядно это демонстрирует исследование S. Norholt и соавт. [27], которые сравнивали эффект кеторолака (10 мг), лорноксикама в дозе 4; 8; 16 и 32 мг и плацебо у 278 больных, перенесших удаление 3-го моляра. Через 6 ч после стоматологического вмешательства у больных всех групп, в которых применялось активное лечение, отмечено значимое улучшение по сравнению с плацебо. При этом кеторолак оказался равен по силе обезболивания лорноксикаму в дозе 8 и 16 мг, превосходил этот препарат в дозе 4 мг и уступал максимальной дозе лорноксикама 32 мг.

В то же время имеются исследования, в которых отмечено существенное преимущество кеторолака. Например, M.V. Olmedo и соавт. [28] изучали обезболивающий потенциал кеторолака (пероральный прием 10–20 мг до 4 раз в сутки) или кетопрофена (50 мг 4 раза в сутки) по сравнению с плацебо у 150 больных, перенесших удаление 3-го моляра. Кеторолак оказался эффективнее: потребность в дополнительном анальгетике (парацетамол) отмечена у 66,7% больных в группе плацебо, 30,2% в группе кетопрофена и лишь у 15,2 и 8,3% получавших разные дозы кеторолака ($p < 0,05$).

Близкие данные приводят оториноларингологи L. Patricinio и соавт. [29], которые сравнивали обезболивающий эффект кеторолака (90 мг в сутки в/м) и кетопрофена (200 мг в сутки в/м) у 24 больных, перенесших увулопалатофарингопластику. Дополнительным анальгетиком служил трамадол; он оказался необходим 70% больных, получавших кетопрофен, и лишь 21% пациентов, которым вводили кеторолак. Вдвое больше больных, получавших кеторолак (86 и 40% соответственно), сообщили об отсутствии или мини-

мальной выраженности боли к концу первых суток лечения.

F. Toscani и соавт. [30] показали, что у онкологических больных ($n=100$) пероральный прием кеторолака по 10 мг 4 раза в день столь же действенно снижал выраженность боли, как прием диклофенака по 50 мг 3 раза в день. При этом, однако, потребность в дополнительном обезболивании в группе кеторолака возникла позже, чем в группе сравнения. У больных после артроскопии ($n=71$), по данным В.С. Моггов и соавт. [31], в/м введение 30 мг кеторолака обеспечивало более эффективное обезболивание, чем 75 мг диклофенака. В частности, у получавших кеторолак потребность в применении наркотиков в послеоперационном периоде возникла лишь в 1 случае, тогда как на фоне приема диклофенака — в 6.

Предоперационная аналгезия с использованием кеторолака оказалась более эффективным средством уменьшения боли после хирургического вмешательства, чем применение нового селективного НПВП эторикоксиба. В работе норвежских авторов [32] эффективность этих препаратов сравнивали у 133 женщин, перенесших лапароскопические гинекологические операции. Кеторолак в дозе 30 мг использовали в виде в/в инъекции во время вводного наркоза, а эторикоксиб 120 мг больные принимали перорально за 1 ч до операции. Уровень обезболивания в первые 4 ч после хирургического вмешательства был достоверно выше в группе кеторолака — средняя доза фентанила, которая потребовалась больным, составила 83 ± 65 мкг, а в группе эторикоксиба — 123 ± 91 мкг ($p < 0,001$).

K. Ong и J. Tan [33] исследовали 64 больных, перенесших удаление 3-го моляра. Показано, что предоперационное в/в введение 30 мг кеторолака позволяет достичь более существенного уровня обезболивания, чем 50 мг трамадола.

Многие российские врачи до сих пор продолжают использовать для ургентного обезболивания метамизол (анальгин) — препарат, несомненно, эффективный, но весьма небезопасный, прежде всего из-за риска развития *непредсказуемых* и тяжелых гематологических осложнений. Поэтому наибольший интерес среди исследований сравнительной эффективности кеторолака представляют те, в которых этот препарат сопоставляется с метамизолом. Имеющиеся данные позволяют говорить о том, что кеторолак в различных клинических ситуациях и при разных способах введения демонстрирует сходную или несколько более высокую анальгетическую активность. Так, в двойном слепом исследовании С. Martin Carrasco и соавт. [34] показана одинаковая эффективность в/в введения 2,5 г метамизола в комбинации со спазмолитиком и 30 мг кеторолака трометамина (препараты вводили капельно в 100 мл физиологического раствора) при острой почечной колике.

Согласно результатам РКИ ($n=100$) S. Martin-Bertlin и соавт. [35], кеторолак при в/м введении (30 мг через 8 ч) в первые 48 ч после пластических операций оказался равен по анальгетическому действию метамизолу (2000 мг через 8 ч). Более того, число больных, оценивших эффективность обезболивания как «очень хорошую», было несколько выше при использовании кеторолака (52 и 48% соответственно).

Эти препараты оказывают сходное обезболивающее действие и при пероральном приеме, что продемонстрировано в работе С.А. Gonzalez-Garcia и соавт. [36].

Российский опыт применения кеторолака

В нашей стране накоплен большой опыт применения кеторолака при различных заболеваниях и патологических состояниях. В ряде открытых исследований подтверждена

эффективность препарата для терапии послеоперационной боли. Так, В.Г. Прахья [37] у 20 больных показал, что включение кеторолака в схему анестезиологического обеспечения при лапароскопической холецистэктомии (болюсное введение 30–60 мг препарата непосредственно перед вмешательством) позволяло не только существенно улучшить качество обезбоживания, но и значительно снизить дозу дополнительного опиоидного анальгетика.

Р.Н. Лебедева и соавт. [38] оценивали действие различных схем комплексной анальгетической терапии на основе кеторолака. 95 больных получали препарат «по требованию» (суточная доза — до 120 мг) или в плановом порядке (по 30 мг 3–4 раза в день) в комбинации с наркотическими анальгетиками. Эффективность первой схемы оказалась ниже, чем второй: «хороший» (по субъективному мнению больных) уровень анальгезии достигнут в 57 и 91% наблюдений.

Интересные данные представили Е.М. Блажитко и Г.Н. Толстых [39]. Среди 100 больных, получавших кеторолак в качестве монотерапии после различных хирургических вмешательств, уровень обезбоживания оказался достаточным в 79% случаев.

Масштабное сравнительное исследование эффективности кеторолака и метамизола проведено З.А. Меладзе и соавт. [40]. 320 больных после амбулаторных стоматологических операций в течение 2–5 дней получали 30 мг кеторолака 2 раза в день или 500 мг метамизола (анальгин) 4 раза в день. Продemonстрировано убедительное преимущество кеторолака — 97% больных оценили эффективность препарата как «хорошую» и лишь 13% дали такую же оценку препарату сравнения. Близкие результаты получены А.Л. Верткиным и соавт. [41], также наблюдавшими существенные преимущества кеторолака по сравнению с метамизолом. Кеторолак при купировании острой боли характеризовался более высоким уровнем обезбоживания, большей скоростью наступления и стойкостью анальгетического эффекта.

В 2008 г. опубликованы данные многоцентрового исследования Е.А. Галушко и соавт. [42], в котором сравнивали эффективность кеторолака и диклофенака. Исследуемую группу составили 109 больных остеоартрозом (ОА) с выраженной болью. Половина из них получала кеторолак (Кеторол[®]) перорально в дозе 20 мг/сут или в/м 30 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней. В контрольной группе пациентам назначали диклофенак 100 мг/сут перорально или 75 мг в/м. Кеторолак оказался достоверно эффективнее: суммарное снижение уровня боли по ВАШ через 5 дней использования этого препарата составило 29,9 мм, а диклофенака — 22,3 мм. Среди больных, получавших НПВП перорально, улучшение отмечено у 31,6 и 18% ($p < 0,05$). При этом побочные эффекты возникали с одинаковой частотой и не носили серьезного характера.

Длительное применение кеторолака

Официальные показания к назначению кеторолака предусматривают его кратковременное использование (в США — до 2 дней при парентеральном введении и до 7 дней при пероральном приеме). Тем не менее в единичных исследованиях оценивался длительный прием этого препарата.

В 1990 г. проведено двойное слепое контролируемое исследование эффективности и безопасности кеторолака, продолжавшееся 12 мес (!) [43]. Исследуемую группу составили 805 больных с хроническим болевым синдромом различного генеза: ОА, фибромиалгия и фибромиопатия (как

указано авторами статьи), другие заболевания мягких тканей, головная боль. 535 больных (из них 74% с ОА) получали препарат перорально по 10 мг до 4 раз в день в зависимости от выраженности боли. Средняя суточная доза — около 30 мг. Контрольная группа ($n=270$) также была представлена преимущественно больными ОА (71%). Интересно, что препаратом сравнения являлся аспирин, назначаемый по 650 мг до 4 раз в сутки (средняя суточная доза — 1850 мг). Кеторолак оказался более эффективным: 48% больных оценили его действие как «хорошее» или «очень хорошее» и лишь 29% дали аналогичную оценку аспирину. Также существенно большее число больных, получавших аспирин, прекратили его прием из-за недостаточного эффекта.

Удивительно, но серьезные нежелательные эффекты отмечены у относительно небольшого числа пациентов, недостоверно чаще на фоне приема кеторолака. Серьезные желудочно-кишечные осложнения (симптоматические язвы и кровотечения) возникли у 1,6 и 1,1% больных, принимавших кеторолак и аспирин, а нарушения функции почек — у 1,8 и 1,2% соответственно.

Описаны единичные или множественные наблюдения длительного использования кеторолака у онкологических больных, иногда в очень высокой суточной дозе [44]. Обычно препарат применялся парентерально в виде в/м или в/в инъекций, иногда длительных в/в инфузий. Суточная доза колебалась от 60 до 240 мг (!), причем длительность приема кеторолака достигала 9 мес. Несомненно, что в этих случаях речь шла о «терапии отчаяния». При этом использование высоких доз кеторолака практически всегда позволяло достичь существенного улучшения состояния, что во многом определялось, помимо собственно обезболивающего, существенным опиоидсберегающим эффектом. Интересно, что серьезные желудочно-кишечные осложнения и нарушения функции почек возникали у этих больных очень редко; moreover, большинство из них получали мизопростол в качестве гастро- и нефропротектора.

Желудочно-кишечная токсичность кеторолака

Вопрос об истинной частоте серьезных желудочно-кишечных осложнений, возникающих на фоне приема кеторолака, остается открытым. Существует мнение, что препарат является одним из наиболее опасных в плане развития НПВП-гастропатии. Весьма наглядны результаты работы Е. Gonzalez и соавт. [45], опубликованной в 2010 г. Авторы провели метаанализ 9 крупных популяционных работ (2000–2008 гг.), в которых оценивалась частота кровотечений и перфораций при использовании различных НПВП. Для кеторолака риск опасных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составил 14,54 (5,87–36,04), т. е. оказался выше, чем у всех других НПВП.

Однако при этом необходимо обратить внимание на очевидное расхождение в результатах оценки частоты желудочно-кишечных осложнений кеторолака, полученных при анализе спонтанных сообщений, ретроспективном изучении популяционных выборок и в проспективных контролируемых исследованиях.

Перед регистрацией препарата фирма-производитель представила результаты исследований (около 5000 пациентов), которые продемонстрировали, что частота типичных для НПВП нежелательных эффектов со стороны ЖКТ, почек и печени, анафилактических реакций и гематологиче-

ских осложнений на фоне приема кеторолака была не выше, чем при лечении другими препаратами этого класса [6].

К декабрю 1992 г. было зарегистрировано 923 сообщения о неблагоприятных эффектах кеторолака, в том числе у 203 пациентов со стороны ЖКТ, у 181 — гематологические осложнения (в основном местные кровотечения в области послеоперационной раны), у 124 — нарушения функции почек. Всего описано 73 летальных исхода вследствие осложнений, связанных с приемом этого препарата. Серьезные желудочно-кишечные эффекты (желудочно-кишечные кровотечения и перфорации язвы) стали причиной гибели 34 больных. Большинство из них (21 больной) получали кеторолак в/м или в/в, в 50% случаев осложнения развились на фоне приема высоких доз препарата (120 мг и более); в 3 случаях — после однократного его приема и в 13 — в течение первых 5 дней лечения [46].

Эти цифры могут показаться высокими, однако следует учесть, что на тот момент кеторолак в США и Западной Европе являлся одним из самых популярных НПВП — по данным фирмы-производителя, к 1992 г. его получали около 16 млн человек. В середине 90-х годов от серьезных осложнений со стороны ЖКТ, связанных с НПВП, ежегодно погибало около 16 000 жителей США, что позволило говорить о настоящей «эпидемии» НПВП-гастропатии. Вклад кеторолака в общее число желудочно-кишечных осложнений, возникавших в популяции, на фоне других НПВП выглядел далеко не столь значимым [47].

Наиболее важной работой, посвященной изучению желудочно-кишечных осложнений кеторолака, является масштабное исследование B.L. Strom и соавт. [48]. С 1991 по 1993 г. в 35 госпиталях Филадельфии (США) были оценены нежелательные эффекты 10 272 курсов кеторолака, которые больные получили в послеоперационном периоде. Контролем явились 10 247 курсов опиоидов, проведенных с аналогичной целью группе пациентов, достоверно не отличавшейся от основной группы по полу и возрасту. Мультивариантный анализ показал, что риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема кеторолака оказался невысок (OR 1,30); риск развития кровотечения из области операции вообще практически не отличался от такового при использовании опиоидов (OR 1,02). Установлено, что риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивался с возрастом (у пациентов 75 лет и старше — OR 1,66). Также показана четкая связь между дозой препарата и развитием кровотечения как из ЖКТ, так и из области послеоперационной раны ($p < 0,001$). Короткий курс кеторолака был более безопасен в отношении желудочно-кишечного кровотечения: при анальгетической терапии продолжительностью менее 5 дней OR составил 1,17, а более 5 дней — 2,20. Связи между длительностью приема препарата и риском развития послеоперационного кровотечения не выявлено.

B.L. Strom и соавт. убедительно показали относительную безопасность кратковременного использования кеторолака. Однако это исследование, результаты которого были опубликованы в JAMA лишь в 1996 г., явно запоздало. В Европе к этому времени началась кампания по ограничению использования кеторолака. В 1993–1994 гг. контролирующие органы Европы, по-видимому, еще не имели иной информации о высоком риске развития желудочно-кишечных осложнений, связанных с этим препаратом, кроме отдельных наблюдений [49, 50] и данных, представ-

ленных фирмой-производителем по результатам американского исследования B.L. Strom [48]. Тем не менее в ряде стран Европы было принято решение о приостановке продажи кеторолака.

16 июня 1993 г. Комитет по запатентованным медицинским продуктам (СРМР), научный орган Европейского агентства по оценке медицинских препаратов (ЕМЕА), решил ограничить показания к использованию кеторолака кратковременной анальгетической терапией и определил ограничения по его дозе и продолжительности приема. Однократная доза для в/м и в/в введения была снижена до 10 мг, максимальная дневная доза — до 90 мг (60 мг для пожилых людей), а продолжительность использования — до 2 дней. Максимально возможная длительность перорального приема — 7 дней [51].

16 марта 1994 г. СРМР принял постановление об использовании кеторолака в Европе (протокол №15), которое гласило [52]:

1) комитет считает, что медицинский продукт имеет узкую область терапевтического применения;

2) Бельгия, Дания, Испания, Италия, Люксембург и Великобритания считают, что соотношение между пользой и риском является благоприятным с учетом ограничений применения, изложенных в решении СРМР от 16.06.1993;

3) Ирландия не может разрешить продажу продукта до тех пор, пока не будут представлены и изучены результаты сравнительного исследования его эффективности и безопасности;

4) Германия, Греция, Франция, Нидерланды и Португалия считают, что ограничения недостаточны и что соотношение между пользой и риском неблагоприятно, исходя из имеющихся в настоящее время данных;

5) компания заявила о намерении провести дополнительные сравнительные исследования безопасности препарата. Комиссия просит компанию представить для изучения протокол этих испытаний и их результаты всем странам-участникам.

В США с 1993 г. также были внесены изменения в показания к применению кеторолака, в частности длительность его парентерального использования не должна была превышать 5 дней. С 1995 г. максимальная рекомендованная доза препарата была снижена до 120 мг при парентеральном и до 40 мг при пероральном приеме. Были введены особые указания для отдельных групп больных: пожилых пациентов (65 лет или старше), людей с массой тела менее 50 кг или имеющих почечную недостаточность. Максимальная дневная доза для них не должна превышать 60 мг.

С 1995 по 1998 г. в Италии были проведены три крупных популяционных исследования (случай-контроль), в которых оценивалась сравнительная желудочно-кишечная гастроинтестинальная токсичность различных НПВП. G. Traversa и соавт. [53] исследовали 600 жителей Рима, у которых при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлены язвы или эрозии пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки. Контролем служили 6000 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу. Факт приема НПВП учитывали по государственному реестру выписанных рецептов на лекарственные препараты. Авторы приняли допущение, что если проведение гастроскопии и назначение НПВП приходилось на один календарный месяц, то развитие эрозий и язв можно было связать именно с негативным влиянием препаратов. Согласно расчетам, OR развития патологии ЖКТ на фоне приема всех НПВП составил в среднем 1,9. В то же время на фоне приема кеторолака он оказался почти в

3 раза выше — 4,9. Это позволило авторам сделать заключение об особой гастротоксичности кеторолака.

В 1998 г. опубликована работа F. Menniti-Ippolito и соавт. [54], которые проанализировали частоту госпитализаций по поводу желудочно-кишечных кровотечений или перфорации язвы у 201 357 жителей провинции Умбрия, получавших НПВП в 1993–1994 гг. ОР госпитализации на фоне приема НПВП составил в среднем 4,2, а при лечении кеторолаком — 8,3, что существенно больше, чем при приеме всех остальных НПВП, за исключением пироксикама (ОР 7,0).

В том же году были представлены данные L.A. Garcia-Rodriguez и соавт. [55], основанные на оценке риска госпитализации по поводу серьезных желудочно-кишечных осложнений в регионе Фриули–Венеция–Джулия. Обследовано 1505 пациентов, госпитализированных с 1991 по 1995 г. по поводу желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы, контрольную группу составили 20 000 жителей этой же местности. Данные о приеме НПВП так же получены из регистра выписанных рецептов. Всего было 119 госпитализаций, совпавших по времени с фактом приема НПВП. Средний ОР оказался очень близким к таковому в исследовании, проведенном в Умбрии, — 4,4, однако для кеторолака он был существенно выше — 24,7.

Данные трех популяционных исследований, свидетельствующие о высокой гастротоксичности кеторолака, представляют несомненный интерес, но и вызывают сомнения. Так, в 1998 г. в обзоре De F.J. Abajo [46] прозвучал ряд критических замечаний по поводу адекватности сбора исходных данных в исследованиях G.Traversa и соавт. [53], L.A. Garcia-Rodriguez и соавт. [55]. По мнению автора, ситуации, в которых назначают кеторолак, отличаются от тех, в которых используют другие НПВП, следовательно, группы больных, принимающих различные препараты, также могут иметь серьезные отличия по ряду факторов, в том числе влияющих на развитие патологии ЖКТ. Вызывало сомнения и подтверждение «виновности» НПВП, основанное на *приблизительном* совпадении срока выписки рецепта и развития желудочно-кишечного осложнения. Поскольку кеторолак назначают коротким курсом (во всех исследованиях — менее 1 нед), то ошибка могла быть очень существенна.

С нашей точки зрения, при всей важности полученных результатов основаны они на оценке очень небольшого абсолютного числа наблюдений. Так, в двух популяционных исследованиях [54, 55] (в двух регионах — 1 260 000 человек) ассоциированные с кеторолаком желудочно-кишечные осложнения отмечены всего в 6 и 11 случаях соответственно.

Исследование J. Forrest и соавт. [56]

Наиболее важной работой, посвященной изучению переносимости короткого курса кеторолака, несомненно, является масштабное исследование J. Forrest и соавт., результаты которого опубликованы в 2002 г. В этом общеевропейском исследовании участвовало 49 госпиталей из Бельгии, Финляндии, Ирландии, Италии, Португалии, Испании Швейцарии и Великобритании. Оценивали нежелательные эффекты кеторолака, используемого в качестве анальгетика после «больших» хирургических операций, в том числе абдоминальных и кардиохирургических. Исследуемую группу составили 11 245 больных. 5634 получали кеторолак (парентерально 1–2 дня до 90 мг/сут и затем 1–7 дней перорально до 40 мг/сут). Препаратами сравнения были НПВП, наиболее часто ис-

пользуемые в Европе для ургентного обезболивания: диклофенак (парентерально 1–2 дня до 150 мг/сут и затем 1–7 дней перорально до 150 мг/сут) и кетопрофен (парентерально 1–2 дня до 200 мг/сут и затем перорально 1–7 дней до 200 мг/сут).

В исследуемой группе умерло 19 больных. Авторы сообщают, что ни в одном случае нельзя было напрямую связать летальный исход с неблагоприятным действием лекарств. Так, причинами смерти явились остановка сердца у 11 больных, сепсис у 3, тромбоэмболия легочной артерии у 2, по 1 случаю пришлось на интраоперационное кровотечение, острую почечную недостаточность (ОПН) на фоне сепсиса и на метастазы карциномы.

Серьезные побочные эффекты отмечались всего у 155 (1,38%) больных. Наиболее частым тяжелым осложнением явилось послеоперационное кровотечение, которое развилось у 117 (1,04%) больных; аллергические реакции отмечались у 12 (0,12%), ОПН — у 10 (0,09%); наиболее редким осложнением было желудочно-кишечное кровотечение — лишь у 4 (0,04%) больных, причем на фоне приема кеторолака не зафиксировано ни одного подобного случая.

Достоверной разницы в частоте гибели пациентов и нежелательных эффектов при использовании различных препаратов не выявлено (см. рисунок).

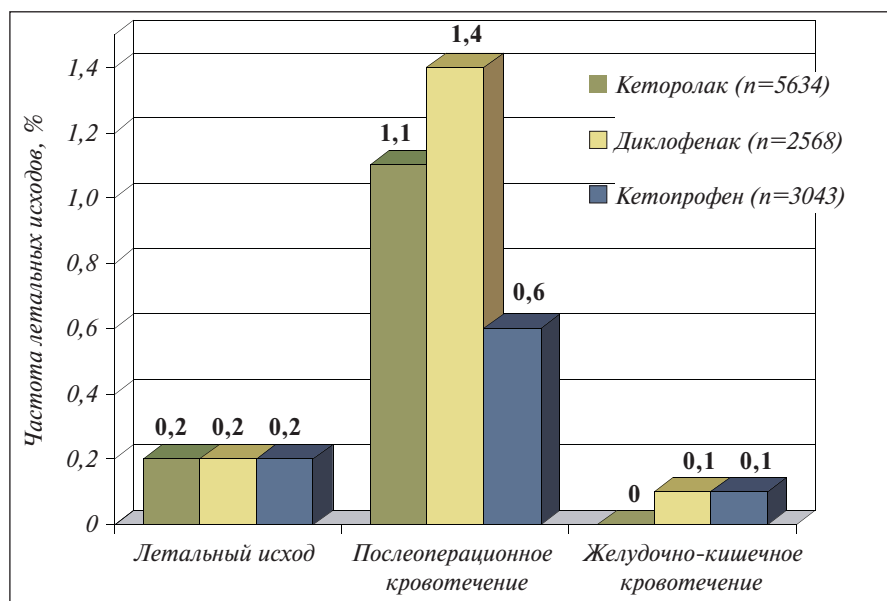
Таким образом, это исследование позволило утверждать, что короткий курс лечения кеторолаком очень редко сопровождается серьезными побочными эффектами — они возникают не чаще, чем на фоне приема других НПВП.

Другие осложнения, связанные с приемом кеторолака

Кеторолак, как и другие НПВП, способен в ряде случаев негативно влиять на функцию почек. Однако этот побочный эффект, несмотря на отдельные сообщения о возможности развития ОПН даже после кратковременного использования препарата, никогда не вызывал в отличие от желудочно-кишечных осложнений серьезного беспокойства медицинской общественности.

Как показано в J. Forrest и соавт. [56], нарушения функции почек при приеме этого препарата возникали у единичных больных и не чаще, чем при лечении диклофенаком и кетопрофеном. H.I. Feldman и соавт. [57] оценивали частоту нарушения функции почек на фоне 10 219 курсов кеторолака, проведенных в 35 госпиталях Филадельфии. Контролем служили пациенты, получавшие в качестве анальгетиков опиоиды. Нарушения функции почек при использовании кеторолака выявлены у 1,1% больных, и их частота не отличалась от таковой в контроле. Однако при увеличении срока приема препарата риск появления патологии почек возрастал: при использовании кеторолака менее 5 дней ОР составлял 1,0, более 5 дней — 2,08.

A. Lee и соавт. [58] провели метаанализ 23 РКИ (всего 1459 больных), в которых получены данные о влиянии различных НПВП, используемых в послеоперационном периоде, на функцию почек. Авторы указывают, что все оцениваемые НПВП (кеторолак, диклофенак, кетопрофен и ибупрофен) действительно были способны снижать экскрецию натрия и калия и уменьшать клиренс креатинина. Однако эти изменения не имели существенного клинического значения, так как не отмечено ни одного случая развития ОПН, потребовавшей проведения диализа. Кроме того, не зафиксировано значимого повышения уровня креатинина



Частота летальных исходов, послеоперационных кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений у больных, получавших кеторолак, диклофенак и кетопрофен в послеоперационном периоде [56]

при использовании любых НПВП (включая кеторолак) по сравнению с плацебо.

В последние годы пристальное внимание медицинской (и не только медицинской) общественности оказалось приковано к проблеме негативного влияния НПВП на состояние сердечно-сосудистой системы. Теоретически, кеторолак должен быть более безопасен, чем другие НПВП, поскольку является неселективным ЦОГ 2-ингибитором. Подтверждением низкой кардиотоксичности препарата может служить масштабное исследование S.E. Kimmel и соавт. [59], которые оценивали частоту развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных, получавших в послеоперационном периоде кеторолак (суммарно 10 219 курсов), по сравнению с леченными только опиоидами (10 145 курсов). ИМ развился у 18 (0,2%) больных на фоне приема кеторолака и у 45 (0,4%) больных, получавших опиоиды ($p < 0,001$). Сделан вывод (вероятно, слишком оптимистичный), что кеторолак не только не повышает риск сердечно-сосудистых катастроф, но и обладает протективным эффектом в отношении этой патологии.

Большой интерес для оценки кардиологической безопасности кеторолака представляет исследование С. Avellaneda и соавт. [60], изучавших влияние в/в введения 30 мг кеторолака, 2000 г метамизола и 1000 мг пропакетамола на показатели АД и сердечного выброса у больных после кардиохирургических операций. Отмечено, что анальгетический эффект препаратов не ассоциировался со значимыми изменениями гемодинамики.

Кеторолак с успехом применяется для обезболивания в педиатрической кардиохирургии. Так, А. Сирта и соавт. [61] оценивали риск развития послеоперационного кровотечения у 842 детей (средний возраст — 8 лет) после операций на сердце, у которых использовали кеторолак. Контролем служили 94 аналогичных пациента, не получавших после операции кеторолак. Оказалось, что ОР развития подобного осложнения был ниже у пациентов, получавших кеторолак, — 0,2.

Заключение

Кеторолак — весьма эффективный анальгетик. Он отлично зарекомендовал себя при лечении выраженной острой боли (при монотерапии или комбинированной анальгетической терапии) в послеоперационном периоде или после серьезных травм. Кеторолак хорошо сочетается с наркотическими анальгетиками, что позволяет существенно уменьшить дозу опиоидов и снизить риск их побочных эффектов. Кеторолак в стандартных дозах и при кратковременном использовании достаточно безопасен, что делает его препаратом выбора для купирования острой боли в терапевтической практике. Он может с успехом применяться при острой боли в нижней части спины, зубной боли, мигрени, почечной и желчной колике и во многих других ситуациях, когда требуется быстрое и мощное обезболивание, а использовать наркотические анальгетики нецелесообразно. Российские врачи должны рассматривать кеторолак как хорошую альтернативу все еще популярному в нашей стране метамизолу (анальгин).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000;142 с.
2. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;167 с.
3. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. РМЖ 2001;15:6—8.
4. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology 2006;14(3—4):120—37.
5. Mattia C., Ciarcia S., Muhindo A. et al. Nimesulide: 25 years later. Minerva Med 2010;101(4):285—93.
6. Gillis J., Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management. Drug 1997;53:139—88.
7. Boyer K., McDonald P., Zoetis T. A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: Preclinical safety evaluation. Int J Toxicol 2010;29(5):467—78.
8. Rainer T.H. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. BMJ 2000;321:1247—51.
9. Dula D.J., Anderson R., Wood G.C. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. J Emerg Med 2001;20:121—4.
10. Henderson S.O., Swadron S., Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. J Emerg Med 2002;23:237—41.
11. Innes G.D., Grosberry P., Worhigton J. et al. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department of acute pain. J Emerg Med 1998;16:549—56.
12. McGuire D.A., Sanders K., Hendricks S.D. Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control. Arthroscopy 1993;9:653—61.

13. Calmet J., Esteve C., Boada S. et al. Analgesic effect of intra-articular ketorolac in knee arthroscopy: comparison of morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12:552–5.
14. Franceschi F., Buccelletti F., Marsiliani D. et al. Acetaminophen plus codeine compared to ketorolac in polytrauma patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14(7):629–34.
15. Chow G.K., Fabrizio M., Steer T. et al. Prospective double-blind study of effect of ketorolac administration after laparoscopic urologic surgery. *J Endourol* 2001;15:171–4.
16. Alexander R., El-Moalem H.E., Gan T.J. Comparison of the morphine-sparing effects of diclofenac sodium and ketorolac tromethamine after major orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 2002;14:187–92.
17. Chen J., Wu G., Mok M. et al. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients – a prospective, randomized, double-blind study. *Acta Anaesth Scand* 2005;49:546–51.
18. Garibaldi J.A., Elder M.F. Evaluation of ketorolac (Toradol) with varying amounts of codeine for postoperative extraction pain control. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:276–80.
19. De Oliveira G., Agarwal D., Benzon H. Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg* 2011. [Epub ahead of print].
20. Singla N., Singla S., Minkowitz H. et al. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1915–23.
21. Henker R. Evidence – based practice: fever-related interventions. *Am J Crit Care* 1999;8:481–7.
22. Vargas R., Maneatis T., Bynum L. et al. Evaluation of the antipyretic effect of ketorolac, acetaminophen, and placebo in endotoxin-induced fever. *J Clin Pharmacol* 1994;34:848–53.
23. Baevsky R., Nyquist S., Roy M. et al. Antipyretic effectiveness of intravenous ketorolac tromethamine. *J Emerg Med* 2004;26:407–10.
24. Perttunen K., Nilsson E., Kalso E. Intravenous diclofenac and ketorolac for pain after thoracoscopic surgery. *Br J Anaesth* 1999;82(2):221–7.
25. Kostamovaara P., Hendolin H., Kokki H. et al. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally efficacious for pain relief after total hip replacement surgery. *Br J Anaesth* 1998;81(3):369–72.
26. Fredman B., Olsfanger D., Jedeikin R. A comparative study of ketorolac and diclofenac on post-laparoscopic cholecystectomy pain. *Eur J Anaesth* 1995;12(5):501–4.
27. Norholt S., Sindet-Pedersen S., Bugge C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol* 1995;35(6):606–14.
28. Olmedo M.V., Galvez R., Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain* 2001;90:135–41.
29. Patricinio L., Rangel M., Miziare G. et al. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. *Rev Bras Otorringolar* 2007;73(3):339–42.
30. Toscani F., Piva L., Corli O. et al. Ketorolac versus diclofenac sodium in cancer pain. *Arzneimittelforschung* 1994;44:550–4.
31. Morrow B.C., Bunting H., Milligan K.R. A comparison of diclofenac and ketorolac for postoperative analgesia following day-case arthroscopy of the knee joint. *Anesthesia* 1993;48:585–7.
32. Lenz H., Raeder J. Comparison of etoricoxib vs. ketorolac in postoperative pain relief. *Acta Anaesth Scand* 2008;52(9):1278–84.
33. Ong K., Tan J. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(3):274–8.
34. Martin Carrasco C., Rodriguez Vasquez M., Palacios Garcia R. A double-blind study of analgesic efficacy in kidney colic of the combination of dipyron and spasmolytic with ketorolac trometamol. *Arch Esp Urol* 1993;46:763–8.
35. Martin-Bertolin S., de Andres J., Gonzalez-Martinez R. et al. A controlled, randomized, double-blind study of ketorolac for postoperative analgesia after plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1997;38:478–84.
36. Gonzalez-Garcia C.A., Ibarra-Ibarra L.G., Barbosa-Vivanco S. Comparative study of ketorolac and dipyron administered orally in the treatment of postoperative pain. *Proc. West Pharmacol Soc* 1994;37:121–2 (abst).
37. Прахье В.Г. Кеторолак и диклофенак как компоненты анестезиологического обеспечения лапароскопических холецистэктомий. *Эндоскоп* 1998;1:40–1.
38. Лебедева Р.Н., Никола В.В., Маячкин Р.Б. Клиническое применение кеторолака у больных в раннем послеоперационном периоде. В сб.: Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами, Новосибирск, 1997;243 с.
39. Блажитко Е.М., Толстых Г.Н. Опыт применения кеторолака в абдоминальной хирургии. В сб.: Организация медицинской помощи больным с болевыми синдромами. Новосибирск, 1997;243 с.
40. Меладзе З.А., Гулько В.И., Бутров А.В. Применение НПВП в амбулаторной хирургической стоматологии. В сб.: Клинические и теоретические аспекты боли. М., 2001;56.
41. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В. и др. Некоторые вопросы дифференциального назначения лекарственных препаратов для терапии острой боли. www.intensive.ru
42. Галушко Е.А., Зоткин Е.Г., Салихов И.Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость НПВП при остеоартрозе с выраженным болевым синдромом. *Леч врач* 2008;4:32–8.
43. Rubin P., Yee J.P., Ruoff G. Comparison of long-term safety of ketorolac tromethamine and aspirin in the treatment of chronic pain. *Pharmacotherapy* 1990;10:106–10.
44. Long-term ketorolac use: an evidence – based summary of safety and efficacy. *Drug News Update* 2003;5. www.wsib.on.ca
45. Gonzalez E., Patrignani P., Tacconelli S. et al. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthr Rheum* 2010;62(6):1592–601.
46. De Abajo F.J. Ketorolac and gastrointestinal toxicity: A perspective from 1998. www.hsph.harvard.edu
47. Fries J. Non-steroidal anti-inflammatory drug safety: a view from the ARAMIS databank. *Curr op rheum* 1996;9:3–7.
48. Strom B.L., Berlin J.A., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996;275:376–82.
49. Gales B.J., Gales M.A. Death associated with inappropriate ketorolac dosing. *Ann Pharmacother* 1995;29:1299.
50. Fleming B.M., Coombs D.W. Bleeding diathesis after perioperative ketorolac. *Anesth Analg* 1991;73:235.
51. Committee for Proprietary Medicinal Products. Opinion pursuant to article 12 Directive 75/319/EEC on ketorolac i.m./i.v. (Toradol), 16 June, 1993.
52. Committee for Proprietary Medicinal Products. Pharmacovigilance opinion no. 15 on ketorolac i.m./i.v. (Toradol), 16 march, 1994.
53. Traversa G., Walker A.M., Ippolito F.M. et al. Gastrointestinal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 1995;6:49–54.
54. 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.
55. Garcia Rodriguez L.A., Cattaruzzi C., Tronconi M.G. et al. 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.
56. Forrest J., Camu F., Greer I.A. Ketorolac, diclofenac and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Brit J Anaesth* 2002;88:227–33.
57. Feldman H.I., Kinnman J.L., Berlin J.A. et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997;127:493–4.
58. 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.
59. Kimmel S.E., Berlin J.T., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction. *Pharm Drug Saf* 2002;11:113–9.
60. 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 Anesth* 2000;17:85J–90J.
61. Gupta A., Daggett C., Drant S. et al. Prospective randomized trial of ketorolac after congenital heart surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:454–7.