

38. *New Labelling Information for all Botulinum Toxin Products: Botox/Botox Cosmetic, Dysport, Xeomin/Xeomin Cosmetic and Myobloc. Health Canada.* http://www.hc-sc.gc.ca/abc-asc/media/advisories-avis/2013/2013_07-eng.php
 39. *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs) (WHO/BS/09.2110). World Health Organization.* http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf

40. *Проект Федерального закона от 3 сентября 2013 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1 части второй Налогового кодекса Российской Федерации».* Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://www.rosminzdrav.ru/docs/doc_projects/956

Выбор анальгетика на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: в фокусе внимания – кеторолак

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова², М.А.Акимова¹

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет имени И.Н.Ульянова, Чебоксары

Первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) является основой системы оказания медицинской помощи и оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара. ПМСП оказывается врачами первого контакта: терапевтами, участковыми терапевтами, педиатрами, участковыми педиатрами и врачами общей практики (семейными врачами). Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачами-специалистами.

Одним из основных направлений реформирования ПМСП является переход к организации ПМСП по принципу семейного врача (врача общей практики). Это предполагает значительное расширение функций, выполняемых врачом первого контакта. Основным действующим лицом становится врач общей практики (семейный врач), оказывающий населению многопрофильную амбулаторную медицинскую помощь.

Объем лечебно-диагностических манипуляций, которые обязан выполнять врач общей практики, очень разнообразен и позволяет расширить объемы медицинской помощи при неврологической, хирургической патологии, эндокринных заболеваниях, болезнях ЛОР-органов, патологии глаз, урологических и кожных болезнях, что приводит к изменению структуры амбулаторного приема, оптимизирует использование консультаций узких специалистов. Опыт работы врачей общей практики показывает, что они берут на себя более 1/3 посещений к врачам-специалистам, соответственно уменьшая число направлений на консультации и повышая удовлетворенность пациентов в отдельных видах специализированной помощи.

Боль является одним из самых распространенных симптомов в современной клинической практике и одной из наиболее частых причин, по которой люди обращаются за медицинской помощью. Для многих заболеваний характерна определенная схема возникновения и развития боли, которая нередко является патогномоничной. При наличии у пациента болей врач всегда должен анализировать их, учитывая следующие характеристики: начало, развитие, миграцию, характер, интенсивность, локализацию и иррадиацию, продолжительность, причины усиления и облегчения болей [1].

Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией перифе-

рических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, воспалением, отеком или ишемией тканей, стойким спазмом поперечно-полосатых или гладких мышц, хирургическим вмешательством и др. [2, 3].

Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описанное в терминах такого повреждения [4].

Говоря о боли, следует помнить о болевом пороге, который индивидуален для каждого, а один и тот же уровень раздражения может восприниматься в различной степени выраженности субъективного болевого ощущения, как в незначительной, так и в сильной боли для разных людей [5]. Следует отметить и то, что в зависимости от особенностей восприятия боли пациенты делятся на 4 так называемых ноцицептивных, или болевых типа (от лат. *posse* – повреждение, причиняющее страдания). Ноцицепция – нейрофизиологическое понятие, обозначающее восприятие, проведение и центральную обработку сигналов о вредоносных процессах или воздействиях. Это физиологический механизм передачи боли, не затрагивающий описание ее эмоциональной составляющей. Необходимо отметить, что само проведение болевых сигналов в ноцицептивной системе не эквивалентно ощущаемой боли [5].

Боль относится к наиболее распространенным субъективным признакам заболевания и подразделяется на острую и хроническую. Под острой (преходящей) болью понимают боль, обусловленную острым заболеванием, травмой и прекращающуюся по мере выздоровления и заживления ран. Хроническая (персистирующая) боль связана с длительно существующим патологическим процессом или посттравматическим состоянием и продолжается от 1–3 мес до нескольких лет [4, 6].

Боль является междисциплинарной медицинской проблемой. Адекватное обезболивание – это не только оказание помощи при возникновении острой боли, но и предупреждение запуска патологического каскада для развития хронического болевого синдрома (БС).

Терапия боли

Своевременное и правильное этиотропное или патогенетическое лечение в большинстве случаев способно устранить боль. Вместе с тем существуют ситуации, при которых показана симптоматическая терапия

боли: при выраженном БС, требующем немедленного лечения, или в случаях, когда причину боли устранить невозможно [7].

Многие острые и хронические заболевания, травмы и медицинские вмешательства сопряжены с болью, требующей применения анальгетических средств [7]. Наиболее популярным классом лекарств, применяемых в качестве анальгетиков, особенно когда боль является следствием повреждения или воспаления тканей, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Основной механизм действия НПВП – ингибирование синтеза простагландинов и тромбоксанов за счет блокирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ) метаболизма арахидоновой кислоты. Существуют 2 изофермента ЦОГ, ингибируемые НПВП: ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирует целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Предполагается, что противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции – ингибированием ЦОГ-1 [8].

Анальгетическое действие НПВП обусловлено подавлением активности ЦОГ и снижением продукции простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$, повышающих чувствительность ноцицепторов как при воспалении, так и при повреждении тканей. Более анальгетическим, чем противовоспалительным, эффектом обладают те НПВП, которые вследствие своей химической структуры нейтральны, меньше накапливаются в воспалительной ткани, быстрее проникают через гематоэнцефалический барьер и подавляют ЦОГ в центральной нервной системе, а также влияют на таламические центры болевой чувствительности. Эти препараты выделены в отдельную группу – ненаркотические анальгетики.

Наряду с центральным анальгетическим эффектом НПВП отмечается и их периферическое действие, связанное с антиэкссудативным эффектом, который приводит к снижению накопления медиаторов боли и уменьшению механического давления на болевые рецепторы в тканях [7].

Кеторолак

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований позволяют рассматривать кеторолак в качестве препарата выбора в группе ненаркотических анальгетиков [9–14].

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

По силе анальгезирующего эффекта кеторолак сопоставим с морфином, значительно превосходит большинство НПВП, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и многие другие; обладает также умеренными противовоспалительными свойствами; оказывает жаропонижающее действие [9, 14].

Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной за-

висимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием, не вызывает эйфории и спазма гладкой мускулатуры внутренних органов.

При приеме внутрь кеторолак хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность кеторолака – 80–100%, максимальная концентрация (C_{max}) после перорального приема 10 мг – 0,82–1,46 мкг/мл, время достижения C_{max} (T_{max}) – 10–78 мин. Богатая жирами пища снижает C_{max} препарата в крови и задерживает ее достижение на час. Связь с белками плазмы – 99%. Время достижения равновесной концентрации препарата при пероральном приеме 10 мг 4 раза в сутки составляет 24 ч и концентрация составляет 0,39–0,79 мкг/мл.

При внутримышечном введении абсорбция полная и быстрая. C_{max} препарата после внутримышечно-

го введения 30 мг – 1,74–3,1 мкг/мл, 60 мг – 3,23–5,77 мкг/мл, T_{max} – 15–73 мин и 30–60 мин соответственно. C_{max} после внутривенного введения 15 мг – 1,96–2,98 мкг/мл, 30 мг – 3,69–5,61 мкг/мл, T_{max} – 0,4–1,8 мин и 1,1–4,7 мин соответственно. Связь с белками плазмы – 99%. Время достижения равновесной концентрации препарата при парентеральном введении 30 мг 4 раза в сутки – 24 ч; при внутримышечном введении 15 мг – 0,65–1,13 мкг/мл, 30 мг – 1,29–2,47 мкг/мл.

В печени кеторолак подвергается биотрансформации с образованием глюкуронидов. Выводится почками в неизменном виде – 10% и в виде неактивных метаболитов (глюкурониды) – 90%. Продолжительность действия – около 4–6 ч, иногда – до 10 ч.

Кеторолак принимают внутрь в разовой дозе 10 мг. При выраженном БС препарат принимают повторно по 10 мг до 4 раз в сутки в зависимости от степени выраженности боли. Максимальная суточная доза составляет 40 мг. Следует применять минимальную эффективную дозу. При приеме внутрь продолжительность курса лечения не должна превышать 5 дней.

При переходе с парентерального введения препарата на его прием внутрь суммарная суточная доза обеих лекарственных форм в день перевода не должна превышать 90 мг для пациентов в возрасте от 16 до 65 лет и 60 мг – для пациентов старше 65 лет или с нарушением функции почек. При этом доза препарата в таблетках в день перехода не должна превышать 30 мг.

Раствор для внутривенного или внутримышечного введения применяют в минимальной эффективной дозе, подобранной в соответствии с интенсивностью боли. При необходимости одновременно можно назначить опиоидные анальгетики в уменьшенных дозах. Пациентам в возрасте от 16 до 64 лет с массой тела более 50 кг препарат вводят внутримышечно в разовой дозе не более 60 мг (с учетом перорального приема); обычно – по 30 мг каждые 6 ч. Внутримышечная инъекция проводится медленно, глубоко в мышцу. При внутривенном введении дозу необходимо вводить не менее чем за 15 с, разовая доза составляет 30 мг, не более 15 доз за 5 сут.

Взрослым с массой тела менее 50 кг или с хронической почечной недостаточностью разовая доза для внутримышечного введения составляет не более 30 мг (с учетом перорального приема), обычно – по 15 мг (не более 20 доз за 5 сут); внутривенно – не более 15 мг каждые 6 ч, не более 20 доз за 5 сут. Длительность лечения не должна превышать 5 сут.

Кеторолак является препаратом выбора для купирования острой боли сильной и умеренной интенсивности различного происхождения, особенно при травме, зубной боли, боли в послеродовом и послеоперационном периоде, при онкологических заболеваниях и обострении хронической боли: у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, ревматоидным артритом, остеоартрозом, миалгией, артралгией, невралгией, радикулитом и т.д.

В Российской Федерации среди препаратов с международным непатентованным наименованием «кеторолак» наиболее известным является препарат Кеторол® (компания «Доктор Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия), имеющий многолетний положительный опыт применения как в практике скорой помощи, так и в амбулаторно-поликлинической практике и в стационарах терапевтического, хирургического, травматологического, онкологического, неврологического, стоматологического и других профилей [3, 7, 15–31]. Терапевтический потенциал препарата Кеторол® доказан для всех областей ургентной анальгезии, в режиме монотерапии Кеторол® по своему эффекту сопоставим с наркотическими анальгетиками [3, 7, 8, 10, 14, 16].

Препарат Кеторол® выпускается в следующих формах:

- 1) таблетки для приема внутрь по 10 мг;
- 2) раствор для парентерального введения в ампулах по 30 мг/1 мл;
- 3) 2% гель для местного применения (содержит 20 мг активного вещества).

В практической деятельности врача общей практики применение препарата Кеторол® показано при БС сильной и умеренной интенсивности при ревматических заболеваниях, артралгии, миалгии и ряде других заболеваний и состояний.

Последовательное назначение парентеральной и пероральной форм препарата Кеторол® эффективно у пациентов с внебольничной плевропневмонией, сухим плевритом, обострением хронического некалькулезного холецистита и хронического дивертикулита, мочекаменной болезни [25].

Кеторол® (внутривенное введение 30 мг) является эффективным препаратом для лечения почечной колики, не требующим тщательного мониторинга пациента и не вызывающим неблагоприятного седативного эффекта. Согласно экспериментальным данным кеторолак блокирует синтез простагландинов в почке, уменьшает перистальтику мочевых путей и спазм, снижает давление в них, а также уменьшает почечный кровоток [32–35].

В поликлинической практике была показана эффективность и безопасность применения Кеторола в дозировке 30 мг/сут в течение 5 дней при лечении пациентов с острым БС, обусловленным артропатиями, дорсопатиями, спондилопатиями, поражениями мягких тканей, травмами опорно-двигательного аппарата и др. [20].

Боль в спине

Боль в спине (дорсалгия) представляет собой одну из основных причин временной утраты трудоспособности. По данным международных исследований, при обследовании случайных выборок взрослых людей 19–43% из них испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 27–65% – в течение последнего года и 59–84% страдали от болей в спине хотя бы раз в жизни. В большинстве случаев эпизоды болей в спине носят неспецифический характер, локализируются в пояснично-крестцовой области и при адекватной терапии регрессируют в течение месяца у 80–90% больных. Однако у части пациентов БС сохраняется в течение длительного времени, приводя к инвалидизации [29].

Боль в спине и, в частности, в нижней ее части, пожалуй, является ведущей патологией, приводящей к острой БС и требующей незамедлительного облегчения симптомов [11, 36, 40]. При лечении острой боли в спине [11, 36–39], вертеброгенного синдрома [40], радикулопатии [41] Кеторол® не уступает опиоидам по эффективности, превосходит их по безопасности, лучше переносится пациентами и экономически оказывается более выгодным [11, 31].

Среди причин болей в спине у пожилых пациентов значимое место занимают поясничный спинальный и фасеточный синдромы, в лечении которых также эффективен Кеторол® [37].

В лекарственной форме гель для наружного применения Кеторол® обладает отчетливым анальгетическим эффектом, обеспечивает желаемый терапевтический эффект, имеет благоприятный профиль безопасности и может использоваться самостоятельно при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся умеренным БС [42].

При лечении БС у больных остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) отмечена клиническая эффективность и хорошая переносимость двух лекарственных форм Кеторола® (таблетки и раствор для инъекций) [22]. Применение Кеторола® в раннем послеоперационном периоде у больных гонартрозом позво-

ляет быстрее купировать БС, избежать развития послеоперационных синовитов, сократить сроки реабилитации [17].

Кроме этого, результаты проспективного мультицентрового исследования, проведенного в 49 клиниках 8 стран Европы, показали [9], что кеторолак обладает высокой эффективностью в купировании острых БС после оперативного вмешательства (ортопедические, абдоминальные, гинекологические, урологические, пластические операции). Риск развития желудочно-кишечного кровотечения и аллергических реакций был достоверно ниже у пациентов, принимавших кеторолак, относительно группы сравнения (диклофенак, кетопрофен) [8, 9, 28].

Послеоперационный контроль боли

Послеоперационный контроль боли имеет важное значение для достижения оптимальных результатов лечения пациентов. Метаанализ 27 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (в базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Library) с 2314 пациентами показал, что при эффективном обезболивании применение кеторолака не повышает риска послеоперационных кровотечений и позволяет ограничить использование опиоидных обезболивающих [43].

Внутривенная форма кеторолака является достойной альтернативой наркотическим анальгетикам в обеспечении комфортного течения ближайшего послеоперационного периода у пациентов, оперированных на коленном и тазобедренном суставах [44].

Головная боль

Часто основной жалобой, с которой пациент первично обращается к врачу, является головная боль (ГБ). К первичной ГБ относят мигрень, ГБ напряжения и кластерную ГБ. Мигрень является наиболее частой и тяжелой формой первичной ГБ. Всемирная организация здравоохранения относит мигрень к 20 заболеваниям у женщин в возрасте 15–44 лет, наиболее часто приводящих к нетрудоспособности. Мигренью страдают, по данным разных авторов, до 30% (в среднем – 19%) населения земного шара при соотношении заболевших мужчин и женщин 1–2:3 [48]. Отмечена возможность применения кеторолака для купирования острого приступа мигрени [49]. В метаанализе 8 рандомизированных клинических исследований (включен 321 пациент, из них 141 получал Кеторол® парентерально) было отмечено, что препарат способен эффективно купировать приступ гемикрании [50].

На этапе оказания скорой и неотложной помощи, в том числе и врачом общей практики, одной из основных задач является ранняя и полноценная коррекция БС [24, 39]. Некупированная боль не только пролонгирует страдания больных, но и способствует объективному утяжелению их состояния за счет патологической стимуляции нейровегетативной, эндокринной и медиаторной систем, а также ухудшению условий оказания необходимой медицинской помощи. Например, сохранение БС, связанного с травматическими повреждениями, затрудняет проведение адекватной транспортной иммобилизации на догоспитальном этапе, а острая боль, сопровождающая корешковый синдром, ограничивает подвижность больных, удлиняя период временной нетрудоспособности. Кеторолак может быть рекомендован для использования в качестве анальгетика 1-го ряда на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи [16, 51–53]. Проведенные исследования продемонстрировали клиническую эффективность и безопасность препарата Кеторол® в виде внутримышечных инъекций в дозе до 90 мг/сут или в таблетированной форме по 20–40 мг/сут (в среднем 30 мг/сут) в течение не более 5 дней

при лечении пациентов с острым БС [8, 28].

Изолированное применение Кеторола на догоспитальном этапе позволяет полноценно купировать БС при нетяжелой скелетной травме. При шокогенных травматических повреждениях на догоспитальном этапе рекомендуется сочетать Кеторол® с опиоидами (фентанил, трамадол) [21].

Боль при онкологических заболеваниях

Еще одной актуальной проблемой в практике врача общей практики является курация пациентов с хроническим БС при онкологических заболеваниях. У этих пациентов кеторолак хорошо купирует боль умеренной и средней интенсивности, особенно если она вызвана метастазами в кости скелета или первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. Строгая почасовая схема приема кеторолака приводит к облегчению боли и улучшению качества жизни больного. Кеторолак хорошо переносится, не имеет серьезных осложнений, что позволяет принимать его в амбулаторных условиях и на дому, тем самым уменьшая нагрузку на медицинский персонал [25, 54–57]. Кеторолак не вызывает толерантности или физической зависимости и является альтернативой наркотическим анальгетикам на первом этапе лечения БС у онкологических больных. Одновременное применение адекватной терапии нейролептиками пролонгирует анальгезирующий эффект кеторолака. Сочетание применения кеторолака с опиатами возможно при симптоматическом лечении у онкологических пациентов без признаков дыхательной недостаточности, полисерозитов и без хронической желудочно-кишечной непроходимости [54–56].

Боль в стоматологической практике

В настоящее время кеторолак широко используется для обезбоживания в стоматологической практике после удаления и пломбирования зуба, при пульпите, перикороните, пародонтите, периодонтите, переломе челюсти [58–64]. Кеторол® обеспечивает достаточно надежное и адекватное обезбоживание в послеоперационном периоде, что позволяет отнести его к числу эффективных анальгезирующих средств. Препарат безотказен, а в случаях назначения профилактически (т.е. до БС) способствует безболезненному течению послеоперационного периода (желательно включать в качестве постоянного компонента при премедикации) [18, 19, 23, 30]. Врач общей практики может использовать Кеторол® в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта [64] и при наличии у пациента стоматологических заболеваний с выраженным БС [18, 19, 23, 26, 30, 58, 59].

Боль в оториноларингологии

Кеторол® успешно используется для купирования острой боли умеренной и сильной интенсивности в оториноларингологии [15], безопасность и эффективность его применения в сравнении с фентанилом показана у пациентов, перенесших первичное эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах [65].

Боль в гинекологической практике

В гинекологической практике Кеторол® успешно используется при лечении выраженного БС при дисменорее, БС при эндометриозе и при лечении тазовых болей [3, 8, 28].

Боль при другой патологии

Кеторол® эффективен [45] при купировании выраженного БС при периартикулярной патологии плечевого сустава (тендиниты, ретрактивный капсулит, разрыв сухожилий мышц области плечевого сустава и др.).

Раннее назначение кеторолака у пациентов с переломами ребер связано с уменьшением вероятности развития пневмонии [46]. При использовании в комплексной терапии плевропневмонии препарата Кеторол® были выявлены отчетливая положительная динамика БС и тенденция к быстрому разрешению симптомов заболевания [25].

Вводимый внутривенно кеторолак значительно уменьшает боль при амбулаторном трансректальном ультразвуковом исследовании и биопсии предстательной железы, позволяет пациентам врача общей практики лучше переносить болезненную процедуру для проведения ее в более полном объеме [47].

Заключение

Приведенные данные позволяют рассматривать Кеторол® в качестве препарата выбора для купирования БС умеренной и сильной интенсивности при ряде терапевтических заболеваний, болезнях и травмах костно-мышечно-суставной системы, мигрени, состояниях, требующих оказания экстренной и неотложной помощи, а также при сопутствующей урологической, гинекологической, стоматологической, оториноларингологической патологии, курации онкологических пациентов в амбулаторной практике.

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемой врачом общей практики, предполагает включение в арсенал используемых анальгетиков препарата Кеторол®.

Литература

1. Трухан ДИ, Тарасова ЛВ. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. *Справ. поликлин. врача.* 2013; 2: 7–10.
2. Овечкин АМ, Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезбоживание: современное состояние проблемы. *Региональная анестезия и лечение острой боли.* 2006; 1: 61–75.
3. Рябко ИВ, Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Кеторол® в лечении болевых синдромов (обзор). *РМЖ.* 2013; 30: 1600–2.
4. IASP Committee on Taxonomy, 2012. Международная ассоциация по изучению боли IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>
5. Тарасова ЛВ, Трухан ДИ. Боль в правом подреберье: диагностическая тактика врача общей практики. *Справ. врача общей практики.* 2013; 5: 22–8.
6. Вейн АМ. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
7. Максимов МЛ. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2013; 34: 1734–6.
8. Шавловская ОА. Клиническая эффективность и переносимость кеторолака в терапии болевых синдромов. *Cons. Med.* 2013; 2: 85–8.
9. Forrest JB, Camu F, Greer IA et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88 (2): 227–33.
10. Каратеев АЕ. Кеторолак: баланс эффективности и безопасности. *Фарматека.* 2009; 12: 41–9.
11. Наузов АВ, Верткин АЛ, Галкин ИВ, Семенов ПА. Боль в спине в общемедицинской практике. *Фарматека.* 2010; 11: 46–50.
12. Шамуилова ММ, Комаровский АН, Алисов ВА. Боль в общемедицинской практике. *Врач скорой помощи.* 2012; 3: 4–15.
13. Елисеев М.С. Выбор НПВП: что нужно знать, чтобы избежать ошибок. *Справ. поликлин. врача.* 2012; 6. URL: http://con-med.ru/magazines/pbysician/1126/2072/?spbrase_id=28521&PAGEN_1=5
14. Верткин АЛ, Носова АВ, Алисов ВА, Заиченко ДМ. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования болевого синдрома в клинической практике. *Cons. Med.* 2013; 8: 63–7.
15. Лучихин ЛА, Господарь МА, Кононова НА, Аксенова ОВ. Применение кеторола в лор-практике. *Вестн. оториноларингологии.* 2004; 5: 42–5.
16. Верткин АЛ, Прохорович ЕА, Горулева ЕА и др. Эффективность и безопасность применения Кеторола для купирования болевого синдрома на догоспитальном этапе. *Неотложная терапия.* 2004; 1–2: 16–7.
17. Силин ЛЛ, Гаркави АВ, Семецкий АЕ. Медикаментозная терапия пациентов с гонартрозом после артроскопической менискэктомии. *Мед. помощь.* 2005; 4: 24–30.
18. Базикян ЭА, Игнатович В.В. Оценка эффективности кеторола и найза в клинической практике хирургической стоматологии. *Стоматология.* 2005; 3: 49–50.

19. Атрушкевич ВГ, Пихлак УА. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов кеторол и найз в пародонтологической практике. *Клин. стоматология.* 2005; 1: 34–6.
20. Брагина ГИ, Виноградова ЛА, Горшкова Ю.М. и др. Болевой синдром в поликлинической практике: Кеторол. *Вестн. семейной медицины.* 2006; 2: 44–7.
21. Радушкевич ВЛ, Окуневский АИ. Современные возможности обезбоживания при оказании медицинской помощи пострадавшим от дорожно-транспортных происшествий на догоспитальном этапе. *Скорая мед. помощь.* 2007; 3: 26–8.
22. Салихов ИГ, Эрдес Ш, Галушко ЕА и др. Клиническая эффективность и переносимость различных НПВП при остеоартрозе с выраженным болевым синдромом. *Лечащий врач.* 2008; 4: 82–4.
23. Егорова ОА. Эффективность и безопасность кеторола при болевом синдроме в клинике амбулаторной хирургической стоматологии. *Стоматология.* 2009; 6: 53–4.
24. Пиковский ВЮ, Баркляя ВИ. Применение ненаркотического анальгетика кеторола на догоспитальном этапе. *Скорая мед. помощь.* 2009; 3: 53–7.
25. Шостак НА. Комплексные болевые синдромы в практике врача-интерниста: диагностика, лечение. *Соврем. ревматология.* 2009; 1: 8–13.
26. Сидельников П.В., Сидельникова Л.Ф. Возможности препарата кеторол на этапе хирургического лечения генерализованного пародонтита (фаза 2). *Стоматолог-практик.* 2011; 1: 64–6.
27. Доронина О.В., Доронин Б.М., Доронин В.В. Боль в спине: применение нестероидных противовоспалительных препаратов (найз, кеторол). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 2: 88–91.
28. Шавловская ОА. Нестероидный противовоспалительный препарат Кеторол в терапии болевых синдромов. *РМЖ.* 2013; 21. URL: http://rmj.ru/articles_8888.htm
29. Камчатнов П.Р., Казаков АЮ, Чузунов АВ. Кеторол при острой боли в спине. *РМЖ.* 2013; 10. URL: http://rmj.ru/articles_8719.htm
30. Потапов МА. Эффективность применения препарата «кеторол» при болевом синдроме на амбулаторном приеме врача-хирурга-стоматолога. *Стоматолог-практик.* 2013; 4: 44–5.
31. Котова О.В. Терапия острых болевых синдромов в неврологии. *Неврология и ревматология.* 2013; 2. URL: http://con-med.ru/magazines/neurology/220016/220000/?spbrase_id=28521
32. Мазо Е.Б., Верткин АЛ, Тихоновская Е.Ю. Почечная колика на догоспитальном этапе. *Справ. поликлин. врача.* 2008; 9. URL: http://con-med.ru/magazines/physician/219503/219422/?spbrase_id=28521
33. Верткин АЛ. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечной колики на догоспитальном этапе. *Cons. Med.* 2010; 7. URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/213211/213091/?spbrase_id=28521
34. Трухан ДИ, Викторова ИА. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011.
35. Трухан ДИ, Филимонов С.Н., Тарасова ЛВ. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний почек и мочевых путей. Новокузнецк: Полиграфист, 2014.
36. Шостак НА, Аксенова АВ, Шеметов ДА, Правдюк НГ. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине. *РМЖ.* 2006; 8: 610–3.
37. Воробьева О.В. Болевые синдромы, локализованные в поясничном отделе позвоночника, у пожилых пациентов. *Фарматека.* 2011; 15: 94–8.
38. Воробьева О.В. Боли в спине у лиц среднего возраста. *Cons. Med.* 2011; 9. URL: http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/2762/2771/?spbrase_id=28521&pagen_1=3
39. Пиковский ВЮ, Кулик АИ, Аленица Г.Б. и др. Оценка эффективности анальгезии на догоспитальном этапе при боли в спине. *Фарматека.* 2012; 6: 85–8.
40. Воробьева О.В. Причины формирования и консервативное лечение радикулярной боли. *Фарматека.* 2013; 20: 26–30.
41. Давыдов В.В. Эффективность терапии острой боли при вертеброгенной патологии на этапе скорой медицинской помощи. *Врач скорой помощи.* 2013; 5: 12–6.
42. Шостак НА, Мясоедова С.Е., Правдюк НГ. и др. Возможности оптимизации локальной терапии болевых синдромов в терапевтической практике. *Фарматека.* 2013; 19: 33–8.
43. Gobble RM, Hoang HL, Kachniarz B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133 (3): 741–55.
44. Логвиненко В.В., Шень Н.П., Колосов Д.Ю. Сравнительное исследование эффективности нестероидных противовоспалительных средств неселективного действия у пациентов с тотальным эндопротезированием коленного и тазобедренного суставов. *Общая реаниматология.* 2012; 5: 65–9.
45. Шостак НА, Правдюк НГ, Клименко АА. Периапикальная патология плечевого сустава: диагностика и лечение. *Фарматека.* 2012; 10: 31–4.
46. Yang Y, Young JB, Schermer CR, Utter GH. Use of ketorolac is associated with decreased pneumonia following rib fractures. *Am J Surg* 2014; 207 (4): 566–72.
47. Mireku-Boateng AO. Intravenous ketorolac significantly reduces the pain of office transrectal ultrasound and prostate biopsies. *Urol Int* 2004; 73 (2): 123–4.

48. Кадыков АС, Шахтаронова НВ. Мигрень и ее лечение. РМЖ. 2009; 20. URL: http://rmj.ru/articles_6821.htm
49. Friedman BW, Garber L, Yoon A et al. Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine. *Neurology* 2014; 82 (11): 976–83.
50. Taggart E, Doran S, Kokotillo A et al. Ketorolac in the treatment of acute migraine: a systematic review. *Headache* 2013; 53 (2): 277–87.
51. Наумов АВ, Круглов ВА, Тамкаева МК, Эйвазов РК. Лекарство дежурного врача: в фокусе обезболивание. *Фарматека*. 2008; 16: 30–2.
52. Наумов АВ, Шамуилова ММ, Верткин АЛ и др. Эффективность кеторолака для купирования острой боли при травме. *Врач скорой помощи*. 2009; 11: 21–5.
53. Котова ОВ. Опыт применения кеторолака в терапии острой боли. *Фарматека*. 2012; 9: 52–5.
54. Estapé J, Viñolas N, González B. et al. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a double-blind trial versus pentazocine in cancer pain. *J Int Med* 1990; 18 (4): 298–304.
55. Yalçın S, Güllü I, Tekuzman G, Savaş C. Ketorolac trometamine in cancer pain. *Acta Oncol* 1997; 36 (2): 231–2.
56. Minotti V, Betti M, Ciccarese G et al. A double-blind study comparing two single-dose regimens of ketorolac with diclofenac in pain due to cancer. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (3): 504–8.
57. Наумов АВ, Верткин АЛ, Тополянский АВ, Вовк ЕИ. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. *Cons. Med.* 2006; 2: 86–90.
58. Дроздова ГА, Чибисов СМ, Меладзе ЗА. Оценка обезболивающего эффекта различных анальгетиков в стоматологии. *Клин. стоматология*. 2009; 4: 87–9.
59. Тимофеев АА, Дакал АВ, Максимча СВ и др. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, используемых в челюстно-лицевой хирургии. *Стоматолог-практик*. 2010; 3: 66–71.
60. Сидельникова ЛФ, Дикова ИГ, Коленко ЮГ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении стоматологических заболеваний с выраженным болевым синдромом. *Стоматолог-практик*. 2011; 4: 38–40.
61. Тимофеев АА, Уико НА, Дакал АВ и др. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, используемых в челюстно-лицевой хирургии. *Стоматолог-практик*. 2012; 4: 50–3.
62. Shab AV, Arun Kumar KV, Rai KK, Rajesh Kumar BP. Comparative evaluation of pre-emptive analgesic efficacy of intramuscular ketorolac versus tramadol following third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12 (2): 197–202.
63. Фомичев ЕВ, Сербин АС, Химич ИВ, Подольский ВВ. Лечение послеоперационного болевого синдрома у больных пожилого возраста с флегмоной челюстно-лицевой области. *Клин. стоматология*. 2013; 2: 52–4.
64. Сидельникова ЛФ, Коленко ЮГ. Применение нестероидных противовоспалительных средств в комплексном лечении эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки полости рта. *Стоматолог-практик*. 2013; 2: 38–40.
65. Moeller C, Pawlowski J, Pappas AL et al. Безопасность и эффективность внутривенного применения кеторолака у пациентов, перенесших первичную эндоскопическую хирургию околоносовых пазух: рандомизированное двойное слепое клиническое исследование. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2 (4): 342–7.