

Оценка эффективности кеторолака для наружного применения в комплексном лечении остеоартрита коленных суставов

М.С. Светлова, <https://orcid.org/0000-0002-9563-2208>, marinasvetlovacom@yandex.ru

Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

Резюме

Введение. Проблема лечения остеоартрита (ОА), при котором часто страдают коленные суставы, остается актуальной вследствие распространенности заболевания, небезопасности препаратов, применяющихся пациентами в лечении боли. В комплексной терапии ОА широко применяются локальные средства. В составе препаратов для местного применения нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые эффективны и при правильном назначении практически безопасны, лишены значимых побочных эффектов, не ухудшают течения сопутствующей патологии.

Цель. Изучить эффективность кеторолака для наружного применения (КНП) в комплексной терапии остеоартрита коленных суставов (ОАКС).

Материалы и методы. В исследование были включены 58 пациентов с ОАКС II–III рентгенологических стадий. Основная группа ($n = 30$) в комплексном лечении заболевания использовала КНП локально на коленные суставы в течение 2 недель. В группе контроля ($n = 28$), как и в основной, использовали физиолечение, НПВС, но КНП не назначался.

Результаты. Через неделю лечения в основной группе боль уменьшилась в покое и при ходьбе ($p < 0,01$ для ВАШ при ходьбе, $p < 0,05$ для ВАШ покоя). Индекс WOMAC боли также стал достоверно ниже своих исходных значений ($p < 0,01$). Положительная динамика клинических показателей наблюдалась и в контрольной группе, однако достоверные различия с исходными значениями через неделю терапии отсутствовали как для ВАШ покоя, так и индекса WOMAC функции. Достоверность различий с исходными в основной группе сохранялась и через 2 недели наблюдения, достоверно отличалось и значение индекса WOMAC функции ($p < 0,01$). В контроле через 2 недели лечения значения выраженности боли по ВАШ в покое, индекса WOMAC функции так и не достигли достоверных различий с исходными. Через неделю и 2 недели лечения в основной группе положительные результаты были достигнуты у 17 (56,3%) и 23 (76,6%) пациентов соответственно. В группе контроля в контрольные сроки наблюдения положительные результаты терапии отмечены у 13 (46,4%) и 18 (64,2%) пациентов соответственно. Больные основной группы раньше смогли отказаться от приема небезопасных НПВС. Побочных эффектов терапии КНП отмечено не было.

Выводы. КНП эффективен при ОАКС.

Ключевые слова: остеоартрит, боль, индекс WOMAC, ВАШ покоя, ВАШ при ходьбе

Для цитирования: Светлова М.С. Оценка эффективности кеторолака для наружного применения в комплексном лечении остеоартрита коленных суставов. *Медицинский совет*. 2023;17(3):156–160. <https://doi.org/10.21518/ms2023-073>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the effectiveness of ketorolac or external use in the complex treatment of osteoarthritis of the knee joints

Marina S. Svetlova, <https://orcid.org/0000-0002-9563-2208>, marinasvetlovacom@yandex.ru

Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

Abstract

Introduction. The problem of treatment of osteoarthritis (OA) remains relevant due to the high prevalence of the disease, the insecurity of drugs used by patients in the treatment of pain. The knee joints are most often affected. Chronic pain, impaired joint function significantly reduce the quality of life of patients, lead to the destabilization of concomitant diseases. In the complex therapy of OA, local remedies are widely used.

Objective. To study the effectiveness of ketorolac for external use (KEU) in the complex therapy of osteoarthritis of the knee joints (OAKJ).

Materials and methods. 58 patients with OAKJ of II-III radiological stages were studied. The main group ($n = 30$) in the complex treatment of the disease used KEU locally for two weeks. In the control group ($n = 28$), as in the main one, physiotherapy, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) were used, KEU was not prescribed.

Results. The values of VAS at rest and when walking after a week of treatment significantly differed from the initial values in the main group of patients ($p < 0.01$ for VAS when walking, $p < 0.05$ for VAS at rest). The WOMAC pain index was also significantly lower than its initial values ($p < 0.01$). Positive dynamics of clinical indicators was also observed in the control group, however, there were no significant differences after a week of therapy for both your VAS at rest and the WOMAC function index. The reliability of the differences with the baseline in the main group was maintained after two weeks of observation, and the value of the WOMAC function index was significantly different ($p < 0.01$). In the control after two weeks of treatment, the values of the severity of pain according to VAS at rest, the index of WOMAC function did not reach significant differences with the baseline. After a week and two weeks of treatment in the main group, positive results were achieved in 17 (56.3%) and 23 (76.6%) patients, respectively. In the control group, positive therapy results were observed in 13 (46.4%) and 18 (64.2%) patients, respectively, at the control periods of observation.

Conclusion. The use of KEU is effective and appropriate in the complex therapy of OAKJ.

Keywords: osteoarthritis, pain, WOMAC index, VAS score at rest, VAS score on walking

For citation: Svetlova M.S. Evaluation of the effectiveness of ketorolac for external use in the complex treatment of osteoarthritis of the knee joints. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):156–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-073>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение остеоартрита (ОА) остается до настоящего времени актуальной проблемой современной медицины. Постоянная боль в суставах при ОА в значительной степени ухудшает качество жизни пациентов. ОА – заболевание, ассоциированное с возрастом, с высокой степенью коморбидности. Пациенты нередко помимо ОА страдают сердечно-сосудистыми, заболеваниями желудочно-кишечного тракта, почек и др. Неслучайно в настоящее время под ОА понимают гетерогенную группу хронических заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц, приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [1–9].

Препараты, применяемые больными с ОА внутрь, – это прежде всего нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), которые нередко вызывают серьезные побочные эффекты, главным образом со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, ухудшают течение сопутствующих заболеваний. Согласно рекомендациям по лечению больного ОА, в том числе с сопутствующей патологией, в комплексной терапии заболевания следует использовать местные (топические) средства противовоспалительного и обезболивающего действия, т. е. мази, гели, пластыри и пр. Большинство топических средств, применяющихся для лечения болевых синдромов, в своем составе содержат НПВС. В составе препаратов для локального применения НПВС эффективны и при правильном назначении практически безопасны, лишены значимых побочных эффектов, не ухудшают течения сопутствующей патологии [10–17].

Целью проведенного исследования было изучить эффективность кеторолака для наружного применения (КНП) в лечении ОА коленных суставов (ОАКС) (влияние на выраженность боли в суставах, их функцию). Основное действующее вещество КНП – кеторолака трометамол, относящийся к группе НПВС. В состав геля также входят пропиленгликоль и диметилсульфоксид.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 58 амбулаторных пациентов с достоверным диагнозом ОАКС, которые дали письменное согласие на участие. ОАКС диагностировался на основе критериев Американской коллегии ревматологов [18]. Рентгенологическая стадия ОАКС оценивалась по классификации Келлгрена – Лоуренса [19].

Критерии включения:

- первичный ОАКС,
- выраженность боли в суставах при ходьбе не менее 45 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ),
- II–III рентгенологические стадии ОАКС,
- отсутствие других заболеваний суставов.

Критерии исключения:

- применение препаратов симптоматического действия в течение 3 месяцев до момента включения в исследование (в том числе внутрисуставное введение глюкокортикостероидов).

Все пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на основную и контрольную группы. В основную группу вошли 30 больных ОАКС: 24 (80%) женщины и 6 (20%) мужчин средним возрастом $56,8 \pm 4,8$ года и средней длительностью ОАКС $7,5 \pm 3,6$ года. В соответствии с классификацией Келлгрена – Лоуренса II стадия ОАКС имела место у 19 (63,3%), III – у 11 (36,7%) больных. Контрольную группу составили 28 пациентов: 21 (75%) женщина и 7 (25%) мужчин средним возрастом $57,7 \pm 7,6$ года и средней длительностью ОАКС $6,8 \pm 4,8$ года. В контрольной группе II стадия ОАКС имела место у 20 (71,4%), III – у 8 (28,6%) больных.

Протокол исследования был следующим: на протяжении 2 недель пациенты основной группы наносили на коленные суставы КНП полоской в 2 см 3 раза в день. В программу лечения также входили различные виды физиолечения, а также НПВС (прием диклофенака в дозе 100 мг/сут). Доза диклофенака снижалась по мере уменьшения боли в суставах. Пациенты контрольной группы получали только диклофенак в сочетании с физиолечением. Принцип их назначения был таким же, как и в основной группе.

На момент включения в исследование и в контрольные сроки наблюдения (через 1 и 2 недели лечения) оценивались выраженность боли в суставах по ВАШ в покое и при ходьбе, индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) боли и функции [20], процент положительных результатов, а также потребность в НПВС.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе полученных результатов было отмечено, что включение в комплексное лечение боли при ОАКС КНП положительно влияет на симптомы заболевания (боль, нарушение функции). Значения выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, WOMAC боли и функции у больных основной группы в начале исследования и в контрольные сроки наблюдения представлены в *табл. 1*.

Значения ВАШ в покое и при ходьбе уже через неделю лечения достоверно отличались от исходных: $34,47 \pm 5,77$ и $58,82 \pm 5,67$ мм до лечения и $23,87 \pm 4,69$ и $33,45 \pm 5,65$ мм через неделю лечения соответственно ($p < 0,01$ для ВАШ при ходьбе, $p < 0,05$ для ВАШ в покое). Индекс WOMAC боли также был достоверно ниже своих исходных значений: снизился с $153,42 \pm 36,54$ до $96,39 \pm 45,32$ мм ($p < 0,01$). Значение индекса WOMAC функции не достигло достоверных различий с исходным. Десять (33,3%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВС.

Положительная динамика клинических показателей наблюдалась и в контрольной группе, однако достоверные различия через неделю терапии отсутствовали как для ВАШ покоя, так и индекса WOMAC функции (*табл. 2*). Полностью отказаться от приема НПВС смогли 6 (21,4%) пациентов.

Далее больные основной группы в соответствии с протоколом исследования применяли КНП в течение еще одной недели, после чего также оценивались клинические показатели. Было отмечено положительное влияние применения КНП на симптомы ОАКС в основной группе. Имела место положительная динамика показателей ВАШ покоя, ВАШ при ходьбе, а также индекса WOMAC боли по сравнению с исходными значениями (достоверность различий сохранялась). К концу 2-й недели лечения значение индекса WOMAC функции в основной группе также достоверно отличалось от исходного ($550,91 \pm 111,89$ мм исходно и $349,67 \pm 112,24$ мм через 2 недели наблюдения ($p < 0,01$)). 25 (83,3%) пациентов, применявших КНП в комплексном лечении ОАКС, смогли полностью отказаться от приема НПВС.

Через 2 недели наблюдения в контрольной группе достоверно отличались от исходных значений только показатели выраженности боли при ходьбе по ВАШ и индекс WOMAC боли. Полностью отказались от приема НПВС 16 (57,4%) больных.

● **Таблица 1.** Динамика клинических показателей в основной группе

● **Table 1.** Changes in clinical outcome measures in the treatment group

Показатели	Исходно	Через 1 нед.	Через 2 нед.
ВАШ покоя	$34,47 \pm 5,77$	$23,87 \pm 4,69^{**}$	$20,89 \pm 3,24^*$
ВАШ при ходьбе	$58,82 \pm 5,67$	$33,45 \pm 5,65^*$	$31,79 \pm 5,02^*$
WOMAC боли	$153,42 \pm 36,54$	$96,39 \pm 45,32^*$	$93,75 \pm 39,34^*$
WOMAC функции	$550,91 \pm 111,89$	$410,99 \pm 111,55$	$349,67 \pm 112,24^*$

Примечание. Достоверность различий с исходными значениями: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$.

● **Таблица 2.** Динамика клинических показателей в контрольной группе

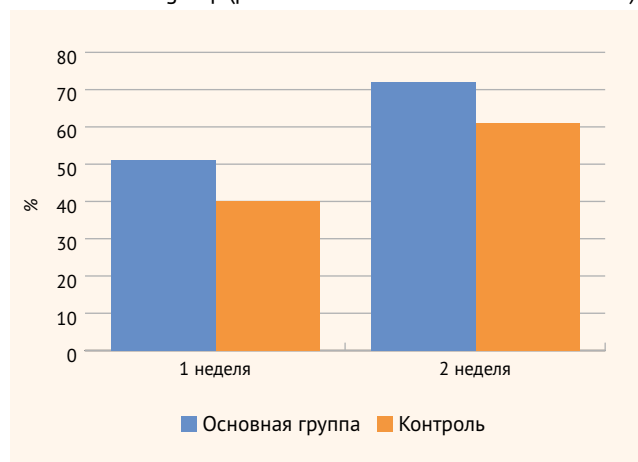
● **Table 2.** Changes in clinical outcome measures in the control group

Показатели	Исходно	Через 1 нед.	Через 2 нед.
ВАШ покоя	$32,64 \pm 6,22$	$28,33 \pm 5,43$	$28,78 \pm 4,78$
ВАШ при ходьбе	$55,49 \pm 4,28$	$40,66 \pm 4,58^*$	$38,89 \pm 5,91^*$
WOMAC боли	$151,44 \pm 21,87$	$129,54 \pm 38,44^*$	$117,24 \pm 37,40^*$
WOMAC функции	$549,43 \pm 9,98$	$441,21 \pm 10,21$	$420,28 \pm 10,14$

Примечание. Достоверность различий с исходными значениями: * $p < 0,01$.

● **Рисунок.** Процент положительных результатов в основной группе и контроле ($p < 0,05$ через 1 и 2 недели наблюдения)

● **Figure.** Percentage of positive outcomes in the treatment group and the control group ($p < 0,05$ after 1- and 2-week observation)



При сравнении основной и контрольной групп через 2 недели наблюдения выявлены достоверные различия выраженности боли по ВАШ в покое: $20,89 \pm 3,24$ и $28,78 \pm 4,78$ мм соответственно ($p < 0,05$), и при ходьбе: $31,79 \pm 5,02$ и $38,89 \pm 5,91$ соответственно ($p < 0,05$), а также индекса WOMAC боли: $93,75 \pm 39,34$ и $117,24 \pm 37,40$ соответственно ($p < 0,05$).

Через неделю и 2 недели лечения в основной группе положительные результаты были достигнуты у 17 (56,3%) и 23 (76,6%) пациентов соответственно. В группе контроля в контрольные сроки наблюдения положительные результаты терапии отмечены у 13 (46,4%) и 18 (64,2%)

пациентов соответственно (*рис.*). Следует также отметить, что на фоне лечения КНП не было отмечено никаких побочных эффектов, а также ухудшения течения сопутствующей патологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют эффективность КНП в комплексном лечении ОАКС. Так, в основной группе, использовавшей КНП, уже через неделю терапии показатели выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, а также индекса WOMAC боли достоверно отличались от исходных ($p < 0,01$ для ВАШ при ходьбе и WOMAC боли, $p < 0,05$ для ВАШ покоя). Через 2 недели достоверность различий выше названных показателей с исходными у пациентов основной группы сохранялась, а также была достигнута и для индекса WOMAC функции ($p < 0,01$). В контроле через 2 недели лечения значения выраженности боли по ВАШ в покое, индекса WOMAC функции так и не достигли достоверных различий с исходными.

Сравнение клинических показателей, отражающих выраженность боли в суставах в покое и при ходьбе, в основной и контрольной группах также демонстрирует эффективность КНП в комплексном лечении ОАКС. Нами отмечены достоверные различия в значениях выраженности боли по ВАШ в покое и при ходьбе, а также индекса WOMAC боли в основной группе и контроле ($p < 0,05$) как через 1, так и через 2 недели терапии. Положительные результаты лечения были достигнуты у большего числа пациентов основной группы в сравнении с группой кон-

троля как через неделю, так и через 2 недели наблюдения ($p < 0,05$). В основной группе потребность в небезопасных НПВС была ниже по сравнению с контролем.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали эффективность и целесообразность применения КНП в комплексном лечении ОАКС. По-видимому, эффекты КНП обусловлены его составом. Кеторолак (основной компонент КНП) обладает выраженным обезболивающим и противовоспалительным эффектом. Выше названные эффекты кеторолака изучались многими исследователями, которыми была показана высокая эффективность препарата в лечении болевых синдромов в том числе при патологии опорно-двигательного аппарата [21–29]. Пропиленгликоль является мощным растворителем для лекарственных средств, диметилсульфоксид обладает противовоспалительным и местным анальгезирующим действием, легко проникает через любые биологические мембраны [30]. Таким образом, дополнительные составляющие КНП повышают эффективность препарата, увеличивают проницаемость основного лекарственного средства, оказывают положительное влияние на воспаление и боль.

ВЫВОДЫ

КНП эффективен при ОАКС, его применение в комплексной терапии заболевания способствует уменьшению болей в суставах, улучшает их функцию. При курсовом использовании КНП безопасен, не вызывает побочных эффектов. 

Поступила / Received 07.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2023

Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

- Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. <https://doi.org/10.1002/acr.24008>.
- Leyland K.M., Gates L.S., Sanchez-Santos M.T., Nevitt M.C., Felson D., Jones G. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):529–545. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01762-2>.
- Lindéus M., Turkiewicz A., Englund M., Kiadaliri A. Socioeconomic Inequalities in All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Patients With Osteoarthritis in the Skåne Region of Sweden. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(10):1704–1712. <https://doi.org/10.1002/acr.24613>.
- Hararfoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821–847. <https://doi.org/10.18433/j3vw2f>.
- Prior J.A., Jordan K.P., Kadam U.T. Associations between cardiovascular disease severity, osteoarthritis comorbidity and physical health: a population-based study. *Rheumatology*. 2014;53(10):1794–1802. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu175>.
- Zhao T., Winzenberg T., Aitken D., de Graaff B., Ahmad H., Jones G., Palmer A.J. The impact of comorbidities on health-related quality of life of people with osteoarthritis over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;61(1):139–145. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab358>.
- Mobasheri A., Rayman M.P., Gualillo O., Sellam J., van der Kraan P., Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(5):302–311. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.50>.
- Rushton C.A., Kadam U.T. Impact of non-cardiovascular disease comorbidity on cardiovascular disease symptom severity: a population-based study. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):154–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.05.001>.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A., Myint P.K., Smith T.O. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(9):938–946. <https://doi.org/10.1177/2047487315610663>.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., Arden N.K., Bennell K., Bierma-Zeinstra S.M.A. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
- Cordero J.A., Alarcon L., Escribano E., Obach R., Domenech J. A comparative study of the transdermal penetration of a series of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharm Sci*. 1997;86(4):503–508. <https://doi.org/10.1021/js950346l>.
- Altman R., Bosch B., Brune K., Patrignani P., Young C. Advances in NSAID development evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8):859–877. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>.
- Zacher J., Burger K.J., Färber L., Gräve M., Abberger H., Bertsch K. Topisches Diclofenac Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Akt Rheumatol*. 2001;26(1):7–14. <https://doi.org/10.1055/s-2001-11369>.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
- Derry S., Moore R.A., Gaskell H., McIntyre M., Wiffen P.J. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(6):CD007402. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007402.pub3>.
- Brüey O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., Guillemin F. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.

17. Наумов А.В., Алексеева Л.И. *Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: клинические рекомендации*. М.; 2016. 40 с. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf?ysclid=lf8pq07jy132536690>.
Naumov A.V., Alekseeva L.I. *Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice: clinical recommendations*. Moscow; 2016. 40 p. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.ru/apps/mv/assets/uploads/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D0%B8/REK-osteo2016.pdf?ysclid=lf8pq07jy132536690>.
18. Altman R., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D., Brandt K. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039–1049. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>.
19. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
20. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988;15(12):1833–1840. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3068365/>.
21. Gillis J.C., Brogden R.N. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs.* 1997;53(1):139–188. <https://doi.org/10.2165/00003495-199753010-00012>.
22. Rainer T.H., Jacobs P., Ng Y.C., Cheung N.K., Tam M., Lam P.K. et al. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 2000;321(7271):1247–1251. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7271.1247>.
23. 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(2):121–124. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(00\)00311-5](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(00)00311-5).
24. Innes G.D., Croskerry P., Worthington J., Beveridge R., Jones D. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med.* 1998;16(4):549–556. [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(98\)00044-4](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(98)00044-4).
25. Vargas R., Maneatis T., Bynum L., Peterson C., McMahon F.G. Evaluation of the antipyretic effect of ketorolac, acetaminophen, and placebo in endotoxin-induced fever. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(8):848–853. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb02050.x>.
26. Patrocínio L.G., Rangel M. de O., Marques Miziara G.S., Rodrigues A.M., Patrocínio J.A., Patrocínio T.G. A comparative study between ketorolac and ketoprofen in postoperative pain after uvulopalatopharyngoplasty. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(3):339–342. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30077-x](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30077-x).
27. Gupta A., Daggett C., Drant S., Rivero N., Lewis A. Prospective randomized trial of ketorolac after congenital heart surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(4):454–457. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.05.024>.
28. Максимов М.Л. Современные подходы к терапии болевого синдрома. *РМЖ.* 2013;(34):1734–1737. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_bolevogo_sindroma/Maksimov_M.L.Modern_approaches_to_pain_syndrome_therapy.RMJ.2013;\(34\):1734-1737.\(In_Russ.\)_Available_at:_https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_bolevogo_sindroma/](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_bolevogo_sindroma/Maksimov_M.L.Modern_approaches_to_pain_syndrome_therapy.RMJ.2013;(34):1734-1737.(In_Russ.)_Available_at:_https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_bolevogo_sindroma/)
29. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247–265. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206>.
30. Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E., Alekseeva L.I., Barinov A.N., Barulin A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247–265. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2206>.
30. Kharasch N., Thyagarajan B.S. Structural basis for biological activities of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;411:391–402. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1983.tb47334.x>.

Информация об авторе:

Светлова Марина Станиславовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; marinasvetlovacom@yandex.ru

Information about the author:

Marina S. Svetlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; marinasvetlovacom@yandex.ru