

Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезболивания при операциях на суставах

Амирджанова В.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова; amirver@yandex.ru

Contact: Vera Amirdzhanova; amirver@yandex.ru

Поступила 24.07.17

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — важный компонент мультимодальной программы обезболивания больных ревматическими заболеваниями в периоперационном периоде. НПВП оказывают комплексное обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, связанное с блокадой фермента циклооксигеназы 2 и подавлением синтеза простагландинов, одного из основных медиаторов боли и воспаления, синтезируемых в ответ на хирургическое повреждение ткани. Применение НПВП позволяет уменьшить страдания пациентов в до- и послеоперационном периоде, снизить потребность в опиоидных анальгетиках и частоту неблагоприятных реакций (НР), вызванных последними. Выбор НПВП во многом определяется риском НР: желудочно-кишечных, кардиоваскулярных и послеоперационного кровотечения. В статье рассмотрены возможности выбора различных НПВП у больных с заболеваниями суставов в период хирургического лечения с точки зрения их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты; ревматические заболевания; периоперационное обезболивание.

Для ссылки: Амирджанова В.Н. Нестероидные противовоспалительные препараты: нелегкий выбор обезболивания при операциях на суставах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):555-559.

NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: A DIFFICULT CHOICE OF ANESTHESIA DURING JOINT SURGERY Amirdzhanova V.N.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an important component of a multimodal pain management program in patients with rheumatic diseases in the perioperative period. NSAIDs have comprehensive analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic effects associated with blockade of the enzyme cyclooxygenase-2 and suppression of the synthesis of prostaglandins, one of the main mediators of pain and inflammation, which are synthesized in response to surgical tissue injury. NSAIDs can ease the suffering of patients in the pre- and postoperative periods and reduce the need for opioid analgesics and the frequency of adverse events (AE) caused by the latter. The choice of NSAIDs is largely determined by the risk of AE: gastrointestinal, cardiovascular and postoperative bleeding. The paper considers whether different NSAIDs can be chosen for patients with joint diseases during surgical treatment in terms of their efficacy and safety.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; rheumatic diseases; perioperative analgesia.

For reference: Amirdzhanova V.N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A difficult choice of anesthesia during joint surgery. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(5):555-559 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-555-559>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — большая группа различных по структуре синтетических медикаментов, способных оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, объединенных общим механизмом действия — блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ведущей к снижению синтеза простагландинов (ПГ). Их назначение показано в качестве симптоматического обезболивания при широком круге ревматических заболеваний (РЗ), в том числе при подготовке пациентов к оперативному лечению суставов. Применение НПВП в периоперационном периоде как компонента мультимодальной анальгезии позволяет существенно повысить эффективность обезболивания, улучшить качество жизни пациентов и снизить потребность в опиоидных анальгетиках. Последний эффект особенно важен, поскольку дает возможность уменьшить частоту неблагоприят-

ных реакций (НР), вызываемых наркотическими препаратами: тошноты, рвоты, избыточной седации и нарушения перистальтики кишечника, особенно у больных в раннем послеоперационном периоде [1].

Воспаление при РЗ сопровождается синтезом веществ, повышающих возбудимость ноцицепторов, которые становятся восприимчивыми к значительно меньшим, чем ранее, болевым стимулам (периферическая сенситизация). В этом ключевую роль играют ПГ, увеличение концентрации которых связано с гиперэкспрессией в клетках воспалительного ответа фермента ЦОГ-2 [2]. Аналогичный процесс происходит и на уровне центральной нервной системы (ЦНС): сверхсильное периферическое раздражение приводит к сенситизации болевых нейронов головного мозга, которые после этого даже на слабый сигнал реагируют выраженным и стойким возбуждением. Причинами появления или усиления болей после хирургиче-

ского вмешательства являются локальное повреждение тканей, воспаление и отек, сопровождающиеся первичной активацией ноцицепторов [3, 4].

Наиболее рациональной тактикой обезболивания в этот период является «блокада» периферических окончаний чувствительных нервов, что достигается применением локальных анестетиков или местной, проводниковой, субдуральной и эпидуральной анестезией [5, 6]. Однако при выраженном тканевом повреждении неизбежно возникает воспаление, сопровождающееся выбросом биологически активных субстанций — в частности, ПГ, вызывающих сенсибилизацию периферических болевых рецепторов. Развивающийся воспалительный отек приводит к сдавлению мягких тканей, которое становится дополнительным фактором, усиливающим боль. Биомеханические нарушения, обусловленные травмой тканей и последующей иммобилизацией, вызывают центральную сенсибилизацию, которая опосредована медиаторами воспаления — увеличением концентрации фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1 и 6, а также ПГЕ2.

Анальгетическая терапия при «больших» хирургических операциях на суставах (эндопротезирование, ревизионные операции), относящихся к оперативным вмешательствам умеренного или высокого хирургического риска, является самостоятельной медицинской проблемой, решением которой занимаются анестезиологи вместе с травматологами-ортопедами и ревматологами.

Основными препаратами для купирования боли в периоперационном периоде являются НПВП, парацетамол и «мягкие» опиоиды (трамадол) в сочетании с небольшими дозами антидепрессантов. При этом показано, что НПВП, оказывающие выраженное противовоспалительное действие, более эффективны, чем парацетамол и опиоиды (в том числе в комбинации), поэтому их следует рассматривать как препараты выбора, если нет значительного риска развития класс-специфических НР [7–9]: со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС), антитромботического действия, которое может способствовать развитию послеоперационного кровотечения.

В настоящее время специалистами всего мира, стоящими на позициях многокомпонентной (мультиmodalной) противоболевой защиты пациента, опиоидная монотерапия острой и хронической боли признана нецелесообразной. Первичное звено этой защиты лучше всего обеспечивают НПВП, которые рассматриваются в официальных отечественных и зарубежных изданиях как необходимый компонент базисной анальгезии при комплексной системной фармакотерапии острых и хронических болевых синдромов [10]. При проведении обезболивания только опиоидным анальгетиком без использования защитного действия НПВП на периферическом уровне требуется применение более высоких доз опиоида, что чревато серьезными НР, осложнениями и ухудшением результатов лечения (депрессия сознания, дыхания, двигательной активности; гиповентиляция легких; риск развития пневмонии; нарушение функции ЖКТ и мочеиспускания). Показано, что при применении НПВП потребность в опиоидных анальгетиках на фоне терапии острой и хронической послеоперационной боли снижается на 30–50% [11, 12].

НПВП подразделяют на селективные и неселективные в зависимости от преимущественного блокирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2. Последние оказывают неизбирательное действие, поскольку в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, которая играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности, устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Селективными ингибиторами ЦОГ-2 являются целекоксиб и эторикоксиб. Ряд экспертов рекомендуют выделение препаратов с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 — мелоксикама и нимесулида, остальные представители этой лекарственной группы относятся к неселективным НПВП.

Применение НПВП в периоперационном периоде у больных РЗ вполне оправдано. При выборе препарата в предоперационном периоде следует учитывать основные положения, характеризующие безопасность отдельных НПВП со стороны ЖКТ и ССС, а также их влияние на риск развития кровотечений после хирургических вмешательств.

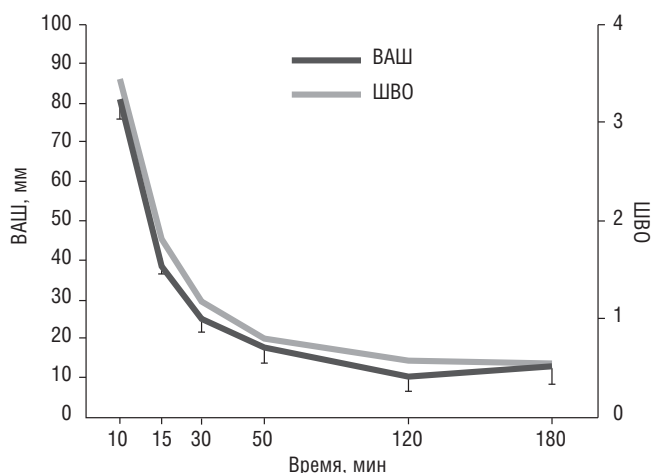
Так, целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и железодефицитной анемии, в том числе у больных с факторами риска. Эторикоксиб, в отличие от неселективных НПВП, снижает риск развития диспепсии и бессимптомных язв, но не «больших» желудочно-кишечных кровотечений, в том числе из дистальных отделов ЖКТ [1]. Однако до настоящего времени многие эксперты не рекомендуют использовать селективные НПВП у лиц с факторами риска кардиоваскулярных осложнений из-за возможного негативного действия последних на ССС. Следует помнить, что многие больные РЗ, нуждающиеся в оперативном лечении (в частности, большинство пациентов с остеоартритом), имеют коморбидную патологию ССС. Применение целекоксиба и эторикоксиба в периоперационном периоде также ограничено из-за отсутствия инъекционных форм этих препаратов.

У больных воспалительными РЗ при эндопротезировании суставов риск НР возрастает по многим причинам: психологический стресс, часто пожилой возраст, сопутствующие заболевания, применение гормональной и базисной противовоспалительной терапии, в том числе генно-инженерных биологических препаратов, увеличивающих риск развития инфекционных послеоперационных осложнений. Поэтому в ревмоортопедии, где послеоперационные боли характеризуются чрезвычайной острой и высокой интенсивностью, наиболее оптимальным представляется применение неселективных, быстро элиминирующихся НПВП с коротким временем полувыведения $T_{1/2}$. В этих условиях при развитии НР на фоне терапии НПВП риск осложнений после отмены препарата будет ниже по сравнению с медленно элиминирующимися препаратами, действие которых может сохраняться в течение нескольких дней после отмены. Учитывая это, при операциях на крупных суставах у больных РЗ для лечения послеоперационной боли предпочтительно применять НПВП, обладающие коротким периодом полувыведения: кетопрофен ($T_{1/2}$ — 2 ч), кеторолак — ($T_{1/2}$ — 4–6 ч), а не целекоксиб ($T_{1/2}$ — 8–12 ч) или эторикоксиб ($T_{1/2}$ — 22 ч). Такой же подход применяется для лечения послеоперационной и хронической боли у онкологических больных [13–17].

Кеторолак обладает выраженным анальгетическим эффектом и широко используется для ургентного обезбоживания. По обезболивающему действию данный препарат сопоставим с морфином, но при этом он не угнетает дыхание, не вызывает лекарственной зависимости и не обладает седативным действием [18, 19]. Предоперационное назначение кеторолака значительно снижает интенсивность начальной операционной боли, при этом не увеличивается риск послеоперационных кровотечений [20]. Кроме того, есть данные, что он не оказывает выраженного негативного действия на ССС [21]. Однако этот препарат имеет высокий риск развития НР со стороны ЖКТ [22], что ограничивает его применение в периоперационном периоде по времени (не более 5 дней) и дозировке.

Кетопрофен — один из самых высокоэффективных противовоспалительных препаратов, обладающих выраженным анальгетическим действием. По данным серии клинических исследований, он превосходит по обезболивающему потенциалу такие популярные НПВП, как диклофенак и ибупрофен [23].

Отдельно следует рассматривать лизиновую соль кетопрофена — артрозил. Входящая в состав артрозилена лизиновая соль представляет собой быстрорастворимую молекулу с нейтральным значением pH, поэтому артрозил практически не оказывает раздражающего влияния на ЖКТ. Обезболивающий эффект определяется его прямым и косвенным влиянием на болевые рецепторы на уровне синапсов и в ЦНС. Косвенное периферическое антиноцицептивное действие связано, во-первых, с торможением синтеза ПГ, повышающих чувствительность свободных нервных окончаний к раздражителям (ПГ также усиливают действие и других медиаторов воспаления). Во-вторых, важным компонентом выраженного периферического анальгетического эффекта артрозилена является его антибрадикининовая активность (брадикинин является одной из наиболее мощных эндогенных субстанций, способствующих развитию боли). Препарат оказывает прямое влияние на болевые рецепторы, заключающееся в деполяризации ионных каналов, за счет чего осуществляется быстрое воздействие на бо-



Максимально быстрый и выраженный анальгетический эффект, отмеченный при назначении инъекционной формы артрозилена. Уменьшение боли в 2 раза через 15 мин у 60 ортопедических больных в послеоперационном периоде

левую реакцию. Его центральное действие определяется изменением конфигурации G-белка, расположенного на постсинаптической мембране нейронов, что ведет к снижению афферентного сигнала боли. Микрогранулы замедленного высвобождения обеспечивают равномерное распределение препарата в желудке и минимальный контакт со слизистой оболочкой [24].

При исследовании физико-химической совместимости артрозилена в форме раствора для инъекций по 16 мг/2 мл с другими фармацевтическими препаратами, которые наиболее часто используются для комбинированной терапии в эластомерных устройствах для инфузий Baxter LV5, показано, что в раннем послеоперационном периоде внутривенное введение артрозилена можно сочетать с введением трамадола, морфина, бетаметазона, метилпреднизолона, метоклопрамида, цианкобаламина, ранитидина, лидокаина, цефтриаксона [25]. При введении артрозилена в одном шприце с другими лекарствами не возникало НР, так как раствор не содержит алергизирующих компонентов и консервантов, что позволяет избежать местных НР [26].

Немаловажную роль при интенсивной боли в периоперационном периоде играет скорость обезбоживания, которая может иметь принципиальное значение. В таком случае оправдано использование внутримышечных или внутривенных инъекций, однако преимущество таких методов введения сохраняется лишь на протяжении нескольких суток лечения. Действие инъекционного раствора артрозилена проявляется через 20–30 мин и сохраняется в течение 18–20 ч. Активное вещество полноценно абсорбируется, связываясь с белками плазмы. Препарат проникает сквозь гистогематические барьеры в ткани и физиологические жидкости, равномерно распределяясь в организме. Метаболизм происходит при участии ферментов печени, и его продукты преимущественно выводятся почками в течение 24 ч.

В исследовании G. Ligniere и P. Cherubino [27] (см. рисунок) с участием 60 пациентов после ортопедических операций [16 — на спинном мозге (диски, спинномозговая стабилизация), 15 — на тазобедренном суставе (эндопротезирование), 15 — на коленном суставе (эндопротезирование, остеотомия, пластика связок), 14 — на стопах (остеосинтез или операция в связи с вальгусной деформацией I пальца стопы)] пациенты получали артрозил (2,5 мг/кг) в форме инъекций. Интенсивность боли определялась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и 5-балльной шкале вербальной оценки (ШВО). Полученные результаты показали снижение интенсивности боли более чем на 50% через 15 мин и на 85% через 2 и 3 ч после инъекции ($p < 0,001$). Максимальное обезболивание было обеспечено через 120 мин после операции, обезболивающий эффект сохранялся в среднем в течение $8,5 \pm 1,5$ ч, уменьшение боли наблюдалось в 96,6% случаев. Быстрое купирование боли за счет ограничения потока болевой импульсации из очага травмы к структурам ЦНС при введении артрозилена уменьшало необходимость применения дополнительных, в том числе опиоидных, анальгетиков, при условии введения его внутримышечно за 30–40 мин до операции в максимальной рекомендуемой разовой дозе и продолжения его применения в послеоперационном периоде.

В онкологической практике при радикальных неполостных операциях (ларингэктомия, тиреоидэктомия

с шейной лимфаденомией) на фоне терапии артрозilenом полноценное обезболивание достигалось дополнительным применением небольшой дозы «малого» опиоида трамадола ($200 \pm 66,7$ мг/сут), а не сильного наркотика (бупренорфина), который обычно приходится назначать в первые сутки после таких операций пациентам, по тем или иным причинам не получавшим НПВП. При больших абдоминальных операциях (гастрэктомия, гемиколэктомия, экстирпация прямой кишки и другие операции с расширенными лимфаденомиектомиями) описанная тактика применения лизиновой соли кетопрофена не только улучшала качество послеоперационного обезболивания, но и оптимизировала течение послеоперационного периода, позволяя снизить дозу бупренорфина и тем самым уменьшить выраженность НР последнего — прежде всего седации, гиповентиляции легких, адинамии. Геморрагических осложнений у больных, получавших артрозиле, не наблюдалось [13].

Наш опыт свидетельствует о том, что при плановых хирургических и других инвазивных вмешательствах на суставах интенсивность послеоперационного болевого синдрома и необходимость применения дополнительных, в том числе опиоидных, анальгетиков уменьшается, если за 30–40 мин до операции ввести внутримышечно артрозиле в максимальной рекомендуемой разовой дозе и затем продолжить его применение в послеоперационном периоде. Такой подход, широко используемый в нашей работе, позволяет уменьшить боль за счет ограничения потока болевой импульсации из очага травмы к структурам ЦНС.

Таким образом, НПВП являются эффективными средствами для подавления боли и воспаления у пациен-

тов с РЗ в периоперационном периоде. НПВП следует использовать с учетом известных для этого класса препаратов желудочно-кишечных и кардиоваскулярных факторов риска. Ингибиторы ЦОГ-2 имеют преимущества у пациентов, принимающих антикоагулянты, такие как варфарин, поскольку не увеличивают риск послеоперационных кровотечений из-за отсутствия влияния на функцию тромбоцитов. Быстро элиминирующиеся неселективные ингибиторы ЦОГ могут иметь преимущества для быстрого купирования болевого синдрома в периоперационном периоде. Они не уступают по противовоспалительному эффекту «золотому стандарту» — диклофенаку — и обладают сбалансированным воздействием на ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian Clinical Recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
2. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие препараты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с. [Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Anesthetics in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.].
3. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for doctors)]. Moscow: Publishing house RAMS; 2012. 512 p.].
4. Allegri M, Clark M, De Andres J, Jensen T. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anest.* 2012;78 (2):222-35.
5. De Buck F, Devroe S, Missant C, van de Velde M. Regional anesthesia outside the operating room: indications and techniques. *Curr Opin Anaest.* 2012;25 (4):501-7. doi: 10.1097/ACO.0b013e3283556f58
6. Leversedge F, Srinivasan R. Management of soft-tissue injuries in distal radius fractures. *Hand Clin.* 2012;28(2):225-33. doi: 10.1016/j.hcl.2012.03.005
7. Kurmis A, Kurmis T, O'Brien J, Dalen T. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(9):815-23. doi: 10.2106/JBJS.J.01743
8. Lierz P, Losch H, Felleiter P. Evaluation of single preoperative dose of etoricoxib for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2012;83(6):642-7. doi: 10.3109/17453674.2012.747053
9. Jones P, Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2010;30(7):419-37. doi: 10.2165/11533350-000000000-00000
10. Осипова НА, Абузарова ГР, Петрова ВВ. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Методические указания для врачей. Москва; 2005. 78 с. [Osipova NA, Abuzarova GR, Petrova VV. *Printsipy klinicheskogo primeneniya narkoticheskikh i nenarkoticheskikh anal'geticheskikh sredstv pri ostroi i khronicheskoi boli. Metodicheskie ukazaniya dlya vrachei* [Principles of clinical use of narcotic and non-narcotic analgesics for acute and chronic pain. Methodical instructions for doctors]. Moscow; 2005. 78 p.].
11. Charlton JE, editor. Core curriculum for professional education in pain. 3rd ed. Seattle: IASP Press; 2005. P. 125-46.
12. Euroanaesthesia. Refresher course lectures. Vienna, Austria: European Society of Anaesthesiologists; 2005. P. 117-9.
13. Осипова НА, Петрова ВВ, Ермолаев ПМ, Береснев ВА. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении послеоперационной боли у онкологических больных. Фарматека. 2006;(6):74-8 [Osipova NA, Petrova VV, Ermolaev PM, Beresnev VA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of postoperative pain in cancer patients. *Farmateka.* 2006;(6):74-8 (In Russ.)].

14. Осипова НА. Антиноцицептивные компоненты общей анестезии и послеоперационной аналгезии. Анестезиология и реаниматология. 1998;(5):11-5 [Osipova NA. Antinociceptive components of general anesthesia and postoperative analgesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1998;(5):11-5 (In Russ.)].
15. Осипова НА, Абузарова ГР. Проблема выбора нестероидного противовоспалительного препарата при хроническом болевом синдроме у онкологических больных. Вестник интенсивной терапии. 2003;(1):46-8 [Osipova NA, Abuzarova GR. The problem of choosing a non-steroidal anti-inflammatory drug in chronic pain syndrome in cancer patients. *Vestnik Intensivnoi Terapii*. 2003;(1):46-8 (In Russ.)].
16. Осипова НА, Береснев ВА, Ветшева МС и др. Кетопрофен как средство профилактики и лечения послеоперационной боли. Анестезиология и реаниматология. 1999;(6):71-4 [Osipova NA, Beresnev VA, Vetsheva MS, et al. Ketoprofen as a means of preventing and treating postoperative pain. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1999;(6):71-4 (In Russ.)].
17. Осипова НА, Петрова ВВ, Береснев ВА и др. Профилактическая аналгезия — новое направление в анестезиологии. Анестезиология и реаниматология. 1999;(6):13-8 [Osipova NA, Petrova VV, Beresnev VA, et al. Preventive analgesia — a new direction in anesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1999;(6):13-8 (In Russ.)].
18. Hungund S, Thakkar R. Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on operative pain during periodontal surgery: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(1):55-8. doi: 10.4103/0972-124X.82274
19. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, et al. Ketorolac tromethamine — routes and clinical implications. *Pain Pract*. 2015 Feb;15(2):175-93. doi: 10.1111/papr.12198. Epub 2014 Apr 16.
20. 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 Mar;133(3):741-55. doi: 10.1097/01.prs.0000438459.60474.b5
21. Kimmel SE, Berlin JT, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction. *Pharm Drug Saf*. 2002;11:113-9. doi: 10.1002/pds.670
22. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127-46. doi: 10.1007/BF03261999
23. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Sep-Oct;31(5):731-8. Epub 2013 May 17.
24. Cerciello A, Auriemma G, Del Gaudio P, et al. Natural polysaccharides platforms for oral controlled release of ketoprofen lysine salt. *Drug Dev Ind Pharm*. 2016 Dec;42(12):2063-9. doi: 10.1080/03639045.2016.1195401. Epub 2016 Jun 14.
25. Anacardio R, Bartolini S, Gentile MM, et al. HPLC investigated physicochemical compatibility between Artrosilene injectable solution and other pharmaceutical products frequently used for combined therapy into elastomeric Baxter LV5 infusion devices. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4):791-8. doi: 10.1177/039463200501800423
26. Anacardio R, Perillia O, Bartolinia S, et al. Physicochemical compatibility between ketoprofen lysine salt injections (Artrosilene) and pharmaceutical products frequently used for combined therapy by intravenous administration. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;32(6):1235-41. doi: 10.1016/S0731-7085(03)00061-X
27. Ligniere G, Cherubino P. Patologie dolorosa muscolo-scheletriche *Progr Med*. 1996;87 Suppl 3;84.