

# Периоперационное введение однократной дозы кеторолака предупреждает развитие болевого синдрома в послеоперационном периоде: метаанализ рандомизированных клинических испытаний\*

Гилдасио С. Де Оливейра, Дипти Агарвал, Онорио Т. Бензон

Отделение анестезиологии, Северо-Западный университет, Чикаго, Иллинойс, США

**Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: A meta-analysis of randomized trials**

Gildasio S. De Oliveira Jr., MD, MSCI, Deepti Agarwal, MD, Honorio T. Benzon, MD

*Department of Anesthesiology, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA*

Из нежелательных исходов для пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, наиболее распространенным является послеоперационный болевой синдром. Помимо того что послеоперационная боль доставляет страдания, она также сдерживает процесс выздоровления пациента и удлиняет время его пребывания в больнице [1]. Есть основание предполагать, что лечение послеоперационной боли в США и Европе до сих пор не является оптимальным [2, 3].

В настоящее время важными компонентами стратегии лечения боли в послеоперационном периоде признаны методики, направленные на снижение применения наркотических анальгетиков посредством включения в схемы лечения послеоперационной боли различных анальгетических препаратов с иными механизмами действия [4], например кеторолака, нестероидного противовоспалительного препарата, обладающего анальгетическими свойствами.

Еще в 2000 г., в своем количественном обзоре Smith L. A. и соавт. [5] оценили эффективность однократной дозы кеторолака, получаемой в послеоперационном периоде для лечения послеоперационной боли (от умеренной до выраженной), и их результаты продемонстрировали благоприятный эффект. Большинство исследований, включенных в этот анализ, было направлено на изучение действия таблетированных форм кеторолака, и только одно исследование было посвящено

изучению дозы, превышавшей 30 мг. Кроме того, ни в одном из этих исследований не рассматривалось внутривенное (в/в) применение кеторолака. Данный обзор не представил также убедительных заключений, касающихся эффективности кеторолака в снижении побочных эффектов, обусловленных действием опиоидов, таких как тошнота и рвота.

Систематический обзор, представленный Smith L. A. и соавт., оценивал действие кеторолака, введенного только после того, как возникла умеренная послеоперационная боль. Однако анестезиологи часто вводят парентерально однократную дозу кеторолака до окончания хирургического вмешательства для того, чтобы уменьшить выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде. Эффективность кеторолака, так же как и зависимость его эффекта от дозы в этих условиях не были установлены.

Целью настоящего количественного систематического обзора являлись изучение эффективности периоперационного введения однократной дозы кеторолака при лечении болевого синдрома в послеоперационном периоде и оценка этой эффективности в зависимости от дозы введенного препарата. Мы также исследовали эффективность однократной дозы парентерального введения кеторолака в снижении частоты случаев послеоперационной тошноты и рвоты.

\* Впервые эта статья была опубликована в журнале «ANESTHESIA & ANALGESIA» 2012; 114: 424–433.

## Методы

Этот систематический обзор был представлен в соответствии с рекомендациями, утвержденными бюллетенем PRIZMA [6].

## Систематический поиск

Поиск опубликованных отчетов о рандомизированных испытаниях, исследующих эффекты кеторолака на болевой синдром после хирургических вмешательств, осуществлялся в базе данных PubMed национальной медицинской библиотеки, базе данных систематических обзоров Cochrane, Embase и Google Scholar включительно по 1 марта 2011 г. Первоначальный поиск был проведен с использованием свободного текста и MeSH-терминов «кеторолак» или «торадол». Функция «and» была использована для комбинации первичного поиска с терминами «послеоперационный» и «дооперационный». Ограничения на язык источников не устанавливались. Поиск был ограничен рандомизированными контролируемые клиническими испытаниями, проведенными среди пациентов не младше 18 лет. Попытка обнаружить дополнительные исследования, не найденные при первичном поиске, была предпринята путем обзора списка ссылок в уже полученных исследованиях. Поиск неопубликованных исследований не проводился. В результате первичного поиска было выявлено 431 исследование.

## Критерии включения и исключения

Мы включали в анализ только рандомизированные клинические испытания, сравнивающие однократное периоперационное (дооперационное или интраоперационное) парентеральное введение кеторолака с неактивной контрольной группой (плацебо или «отсутствие лечения»). В качестве послеоперационных исходов, описывающих болевой синдром, включенные исследования должны были содержать, по крайней мере, балльную оценку боли или потребление опиоидов. С целью максимизации клинической гомогенности выборки испытания, оценивающие более 1 периоперационной дозы кеторолака, также были исключены. Исследования, содержащие совместное использование другой схемы обезболивания, были исключены, если прямое сравнение кеторолака и плацебо не проводилось. Не было установлено ограничения по минимальному объему выборки для включения в исследование.

## Отбор включаемых исследований

Критерии включения и исключения были определены ранее в данном систематическом обзоре. Два автора, Gildasio S. De Oliveira Jr. и Deepthi Agarwal, независимо друг от друга оценивали абстракты и результаты 431 статьи, полученные нами при первичном поиске. Статьи, которые недостаточно точно соответствовали нашему критерию включения, отсеивались на этой фазе. Разногласие по включению статей разрешалось путем обсуждений между оценивающими экспертами. Если соглашение не могло быть достигнуто, проблема решалась с помощью третьего исследователя (Honorio T. Benzon).

## Балльная оценка качества исследований

Два автора (Gildasio S. De Oliveira Jr. и Deepthi Agarwal) независимо друг от друга прочитывали включенные статьи и оценивали их качество с точки зрения методологии с помощью модифицированной 5-балльной шкалы качества Jadad A. R. и соавт. [7]. Эта шкала позволяет оценить исследование по следующим позициям: рандомизация, двойной слепой дизайн, разделение между исследователями функций сбора данных и оценки результатов, адекватный метод рандомизации и полнота выполнения исследования. Различия мнений, касающиеся рейтинга испытаний, разрешались с помощью обсуждения между оценивающими экспертами. Если соглашение не могло быть достигнуто, проблема решалась с помощью третьего исследователя (Honorio T. Benzon). Поскольку мы включали только рандомизированные испытания, минимальная оценка включенных исследований равнялась 1, а максимальная – 5. Испытания исключались или взвешивались для анализа на основе балльной оценки.

## Извлечение данных

Два автора независимо друг от друга оценивали полные тексты описаний включенных испытаний и проводили извлечение данных, используя форму сбора данных, специально разработанную для этого систематического обзора. Данные, выделяемые из испытаний, включали дозу кеторолака, время введения, объем выборки, последующий период, тип хирургического вмешательства, проявления болевого синдрома, время до выписки из больницы, зарегистрированные побочные эффекты. Визуально-аналоговая шкала

и шкалы числовых рейтингов были конвертированы в Числовую Рейтинговую Шкалу от 0 до 10. Расход наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде конвертировался в эквивалентную в/в дозу морфина [8].

Вначале данные извлекались из таблиц. В отношении данных, которые не были доступны в таблицах, предпринимались попытки связаться с авторами. Если авторы не отвечали или контактная информация на текущий момент отсутствовала, соответствующие данные исключались из исследования. Дихотомические данные, отражающие наличие или отсутствие неблагоприятных эффектов, накапливались и конвертировались в частоты, тогда как непрерывные данные записывались в виде средних и стандартных отклонений. Данные, представленные в виде медиан и размахов, конвертировались в средние значения и стандартные отклонения с помощью методики, описанной ранее [9]. При необходимости стандартное отклонение для балльных оценок боли оценивалось, принимая во внимание наиболее экстремальные значения.

### **Определения и важные выходные данные**

Первичными целями нашего исследования являлись оценки острой боли в покое и при движении в раннем (0–4 ч) послеоперационном периоде, оценки острой боли в покое и при движении в позднем (24 ч) послеоперационном периоде, суммарное потребление опиоидов (в аналогичной дозе в/в морфина) за послеоперационный период.

Вторичными целями нашего исследования были частота и тяжесть хронической боли, время до выписки из больницы (мин) и неблагоприятные события, включая тошноту и рвоту, кожный зуд, кровотечение в послеоперационном периоде, желудочно-кишечные симптомы и почечную недостаточность.

### **Метаанализ**

Для непрерывных данных определялись взвешенные средние разности с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для дихотомических данных (неблагоприятные эффекты) рассчитывались отношения шансов Пето (чтобы принимать во внимание потенциал нулевых значений в клетках для низкочастотных исходов) и их 95% ДИ. Для значимости эффекта при сравнении с плацебо необходимо, чтобы 95% ДИ не включал 0

в случае непрерывных данных или 1 – в случае дихотомических данных. В связи с широким спектром хирургических вмешательств мы использовали модель со случайными эффектами для того, чтобы иметь возможность распространить наши выводы на исследования, не включенные в наш метаанализ [10]. Ошибка смещения, обусловленная публикациями, оценивалась с помощью исследования асимметричности воронкообразной диаграммы с использованием регрессионного теста Эггера (Egger) [11]. При  $p < 0,05$  для одностороннего теста асимметричность воронкообразной диаграммы считалась значимой. При обнаружении проблемы асимметрии для ее решения планировалось привлечь аналитический метод, разработанный Розенталем (Rosenthal) [12]. Если статистика соответствовала  $I^2 > 30\%$ , то считалось, что среди включенных исследований имеет место гетерогенность.

Изначально планировался дальнейший анализ по исследованию причин гетерогенности. Анализ в подгруппах проводился с целью исследовать влияние момента времени введения кеторолака (до разреза и после разреза) и пути введения (в/в против внутримышечного (в/м)) на проявления болевого синдрома. Для сравнения эффектов между группами использовалась статистика Q. Доля общей дисперсии, объясняемой ковариацией ( $R^2$ ), рассчитывалась путем деления объединенных оценок дисперсий внутри исследований, рассчитанных в рамках модели со случайными эффектами ( $\tau^2$ ), на общую дисперсию (полная  $\tau^2$ ). Полученное значение вычиталось из 1. Если значение выходило за пределы от 0 до 100%, ему присваивалось ближайшее из указанных значений (0 или 100%).

Сравнение подгрупп по влиянию различных путей введения препарата (в/в или в/м) на потребление опиоидов и оценку боли проводилось с помощью Z-теста. Анализ проводился с использованием программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis версии 2 (Biostat, Englewood, NJ).

### **Результаты**

Из 431 первоначально отобранного исследования 23 отвечали критерию включения, 10 в последующем были исключены (рис. 1). В 5 исследованиях пациенты получали многократные дозы кеторолака [13–17]; 1 исследование оценивало непрерывную инфузию [18]; 2 исследования оценивали кеторолак как препарат, применяемый в послеоперационном периоде [19, 20] и 2 исследования



Рис. 1. Общая схема, отражающая процесс включения, исключения и оценки рандомизированных контролируемых испытаний

не сообщали об исходах, определенных в нашем критерии включения, или их авторы не обеспечили достаточной информацией для анализа данных [21, 22].

Мы проанализировали 13 исследований, содержащих данные 782 пациентов. Дозы кеторолака для парентерального введения варьировали от 30 до 60 мг. Поиск неопубликованных данных не проводился. Характеристики включенных исследований и методы выделения данных для каждого исследования указаны в таблице 1. Статьи были опубликованы между 1994 и 2010 гг. [23–35].

Среди пациентов, получавших кеторолак, медиана дозы составила 30 мг, а медиана оценки по модифицированной шкале Jadad A. R. и соавт. [7] равнялась 4. Во всех испытаниях исследовалось периоперационное введение однократной дозы кеторолака при широком спектре хирургических вмешательств. Четыре исследования

изучали дозу, равную 30 мг [25, 26, 30, 35], а 9 исследований – дозу, равную 60 мг [23, 24, 27–29, 31–34]. Во всех 13 исследованиях сообщалось суммарное количество использованных опиоидов и/или указывались балльные оценки боли. Только в одном исследовании содержалось сообщение об оценке боли при движении [31].

### **Боль в покое в раннем (0–4 ч) послеоперационном периоде**

Общий эффект кеторолака на боль в покое в раннем послеоперационном периоде по сравнению с плацебо показал преимущество кеторолака со взвешенной средней разностью (95% ДИ), равной  $-0,64$  ( $-1,11$  до  $-0,17$ ) (суммарная точка указана по шкале от 0 до 10) (рис. 2).

Воронкообразная диаграмма не показала значимой асимметрии ( $p = 0,23$ ) (рис. 3).

Таблица 1. Краткая характеристика исследований, включенных в анализ

Авторы и год публикации	Хирургическое вмешательство	Кол-во пациентов в группах: лечение / контроль	Лечение	Тип анестезии	После-операционная анальгезия	Оценка по модифицированной шкале Jadad (1–5) [7]	Метод выделения данных
Alexander et al. [23], 2002	Тотальная артропластика тазобедренного и коленного суставов	31/32	Кеторолак 60 мг в/в до разреза	Тиопентал/изофлуран/закись азота	Сульфат морфина АКП	5	Таблица/рисунок
Mack et al. [24], 2001	Люмбальная дискэктомия	10/10	Кеторолак 30 мг в/в после разреза	Фентанил/пропофол/изофлуран/закись азота	Сульфат морфина АКП	3	Таблица/текст
Tarkkila and Saarnivaara [25], 1999	Тонзиллэктомия	20/20	Кеторолак 30 мг в/в до разреза	Алфентанил/пропофол/севофлуран/закись азота	Оксикодон 0,05 мг/кг в/в	4	Таблица/рисунок
Gabott et al. [26], 1997	Абдоминальная гистерэктомия	65/36	Кеторолак 30 мг в/в до и после разреза	Пропофол/закись азота/изофлуран	Сульфат морфина АКП	4	Таблица/текст
Green et al. [27], 1997	Гинекологическая лапароскопия	63/63	Кеторолак 60 мг в/в до разреза	Пропофол/закись азота	Фентанил 25–50 мкг по необходимости	4	Таблица/текст
Fredman et al. [28], 1996	Простатэктомия	30/30	Кеторолак 60 мг в/в после разреза	Фентанил/тиопентал/изофлуран/закись азота	Сульфат морфина АКП	4	Таблица/текст
Lane et al. [29], 1996	Лапароскопическая холецистэктомия	51/23	Кеторолак 60 мг в/в до разреза	Фентанил/изофлуран	Меперидин 0,25 мг/кг в/в каждые 10 мин по необходимости	3	Таблица/текст
Murrell et al. [30], 1996	Гинекологическая лапароскопия	51/49	Кеторолак 30 мг в/м до разреза	Фентанил/тиопентал/изофлуран/закись азота	Фентанил 10 мкг каждые 5 мин или парацетамол 500 мг/ кодеин 8 мг	3	Таблица/текст
Fletcher et al. [31], 1995	Тотальное замещение тазобедренного сустава	40/20	Кеторолак 60 мг в/в до разреза	Фентанил/тиопентал/закись азота/изофлуран	Сульфат морфина АКП	4	Таблица/рисунок
Fredman et al. [32], 1995	Лапароскопическая холецистэктомия	19/19	Кеторолак 60 мг в/м после разреза	Фентанил/тиопентал/закись азота/изофлуран	Сульфат морфина АКП	4	Таблица/текст
Higgins et al. [33], 1994	Лапароскопическое, гинекологическое	15/15	Кеторолак 60 мг в/в до разреза	Фентанил/тиопентал/закись азота/изофлуран	Сульфат морфина АКП	4	Таблица/рисунок
Valdrighi et al. [34], 1994	Ортопедия и нижняя абдоминальная хирургия	15/15	Кеторолак 60 мг в/м после разреза	Режим обезболивания не стандартизован	Сульфат морфина АКП	3	Таблица/текст
Shapiro and Duffy [35], 1994	Лапароскопическое, гинекологическое	20/20	Кеторолак 60 мг в/м до разреза	Фентанил/пропофол/изофлуран/закись азота	Фентанил, морфин или меперидин	3	Таблица/текст

Примечание: АКП – анестезия, контролируемая пациентом.

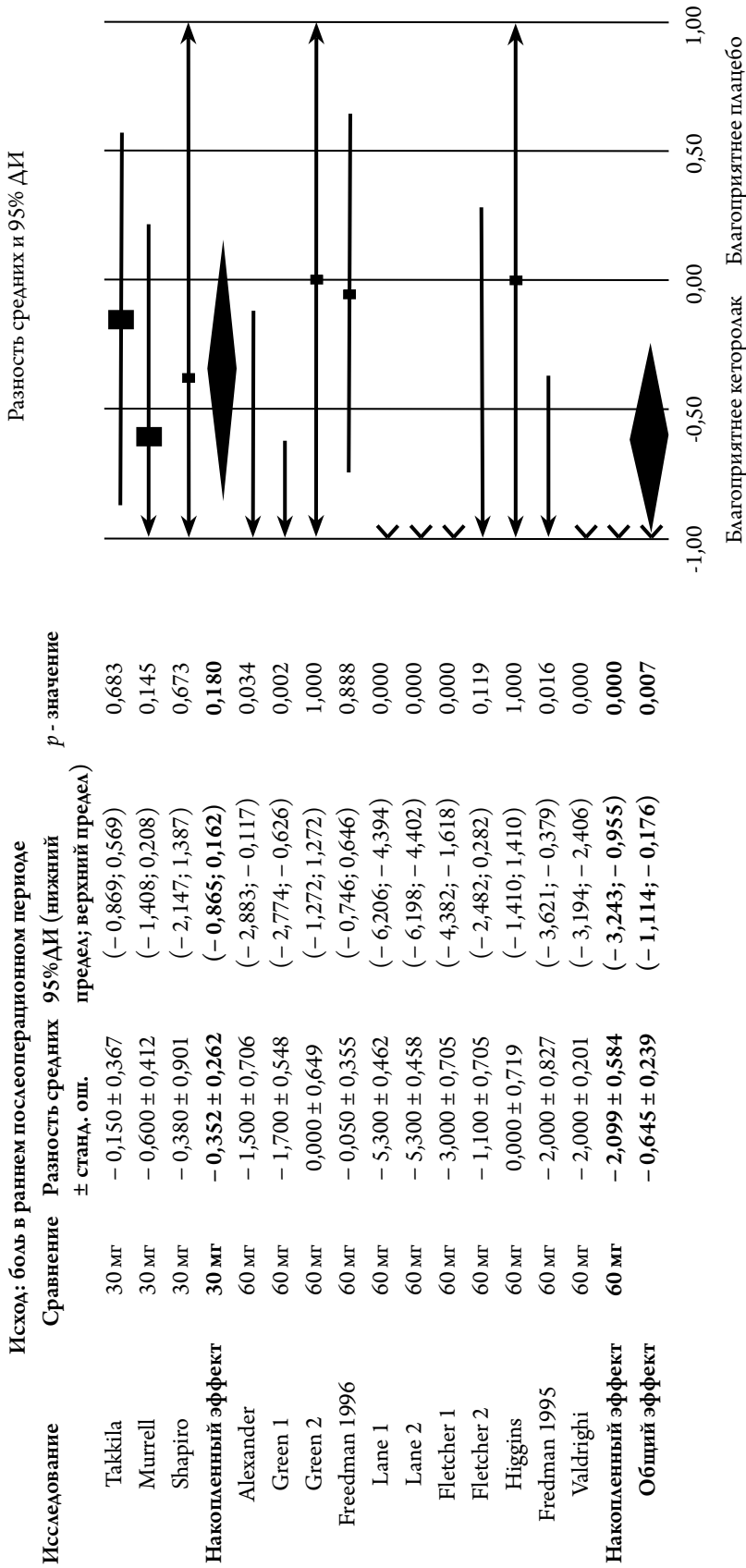


Рис. 2. Объединенные данные, сравнивающие влияние доз кеторолака с плацебо на балльную оценку боли в покое в раннем послеоперационном периоде. Данные оценивались с помощью модели со случайными эффектами. Взвешенная средняя разность для каждого исследования представлена на диаграмме в виде квадрата с 95% ДИ разности, изображенным в виде непрерывной линии. Квадрат большего размера с более толстой линией 95% ДИ обозначает выборку большего объема. Ромб представляет накопленную оценку и неопределенность для эффектов доз кеторолака, равных 30 и 60 мг.

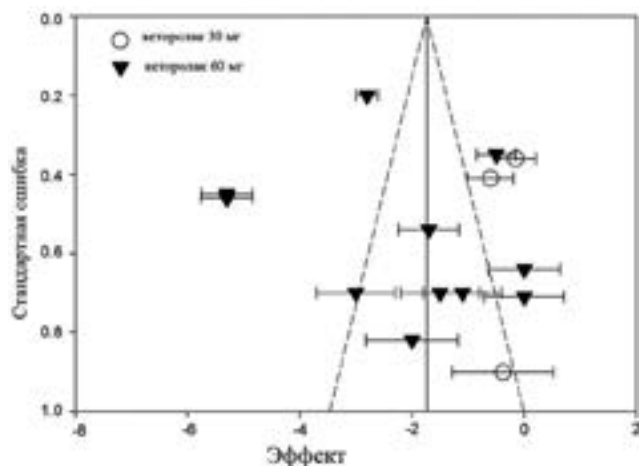


Рис. 3. Воронкообразная диаграмма, показывающая оценку ошибки смещения, обусловленную публикациями, построена для оценок боли в раннем послеоперационном периоде. Координаты точек представляют собой стандартную ошибку и взвешенную среднюю разность (эффекты). Вертикальная линия отражает эффект объединенной выборки для боли в раннем послеоперационном периоде с диагоналями, представляющими ожидаемый 95% ДИ от объединенного эффекта. Регрессия Эггера (Egger) позволяет предположить отсутствие асимметрии ( $p = 0,23$ , односторонний тест)

Общий эффект 3 испытаний, оценивающих влияние 30 мг кеторолака на боль в покое в раннем послеоперационном периоде [25, 30, 35], продемонстрировал широкий ДИ относительно клинически значимого различия эффекта 30 мг кеторолака по сравнению с плацебо (см. рис. 2).

Восемь исследований изучали эффект 60 мг кеторолака по сравнению с плацебо на боль в покое в раннем послеоперационном периоде [23, 27–29, 31–34]. Три испытания обеспечили данные для 2 сравнений и оба были включены в исследование [27, 29, 31]. Объединенные результаты 8 исследований, изучавших влияние 60 мг кеторолака на боль в покое в раннем послеоперационном периоде, позволяют предположить снижение выраженности болевого синдрома:  $-2,09$  ( $-3,24$  до  $-0,95$ ) (суммарная точка указана по шкале от 0 до 10). Анализ показал высокую гетерогенность ( $I^2 = 93\%$ ). Анализ подгрупп, изучавший пути введения, показал больший эффект в том случае, когда 60 мг кеторолака вводилось в/м:  $-2,81$  ( $-3,11$  до  $-2,51$ ) по сравнению с 60 мг кеторолака, введенными в/в,  $-1,23$  ( $-1,76$  до  $-0,70$ ) ( $p = 0,0001$ ) (суммарная точка указана по шкале от 0 до 10). Гетерогенность была снижена за счет выделения подгруппы, где проводилось внутривенное введение ( $I^2 = 55\%$ ). 14% от общей дисперсии объяснялось способом введения препарата. Гетерогенность не могла быть объяснена временем введения препарата (до или после разреза).

### Боль при движении в раннем (0–4 ч) послеоперационном периоде

Ни в одном исследовании не рассматривалось влияние 30 мг кеторолака на болевой синдром при движении. Только в одном исследовании изучался эффект 60 мг кеторолака на боль при движении [31]. В этом исследовании изучался эффект в/в введения 60 мг кеторолака до и после хирургического разреза в сравнении с плацебо. Боль при движении в раннем послеоперационном периоде снижалась при введении 60 мг кеторолака до и после разреза:  $-3,0$  (4,38 до 1,61) и  $-1,90$  ( $-3,28$  до 0,51) соответственно.

### Боль в покое в позднем (24 ч) послеоперационном периоде

Общий эффект кеторолака на позднюю боль в покое в сравнении с плацебо показал широкий ДИ относительно клинически значимого различия (рис. 4). Воронкообразный график не продемонстрировал асимметрии ( $p = 0,21$ ) (рис. 5).

В 2 исследованиях изучался эффект 30 мг кеторолака на боль в покое в позднем послеоперационном периоде [25, 35]. Результаты позволяют предположить отсутствие статистически значимого различия между кеторолаком и плацебо: средняя разность составила  $-0,11$  ( $-0,71$  до 0,56)

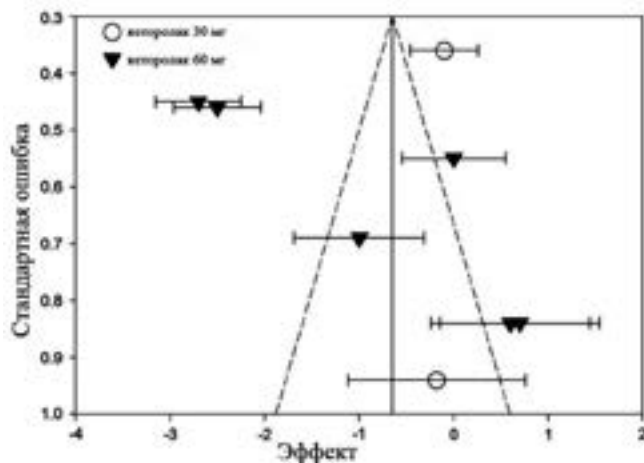


Рис. 5. Воронкообразная диаграмма, показывающая оценку ошибки смещения, обусловленную публикациями, построена для оценок боли в позднем послеоперационном периоде. Координаты точек представляют собой стандартную ошибку и взвешенную среднюю разность (эффекты). Вертикальная линия отражает эффект объединенной выборки для боли в позднем послеоперационном периоде с диагоналями, представляющими ожидаемый 95% ДИ от объединенного эффекта. Исследования, находящиеся за пределами диаграммы, указывают на наличие гетерогенности. Регрессия Эггера (Egger) позволяет предположить отсутствие асимметрии ( $p = 0,21$ , односторонний тест)

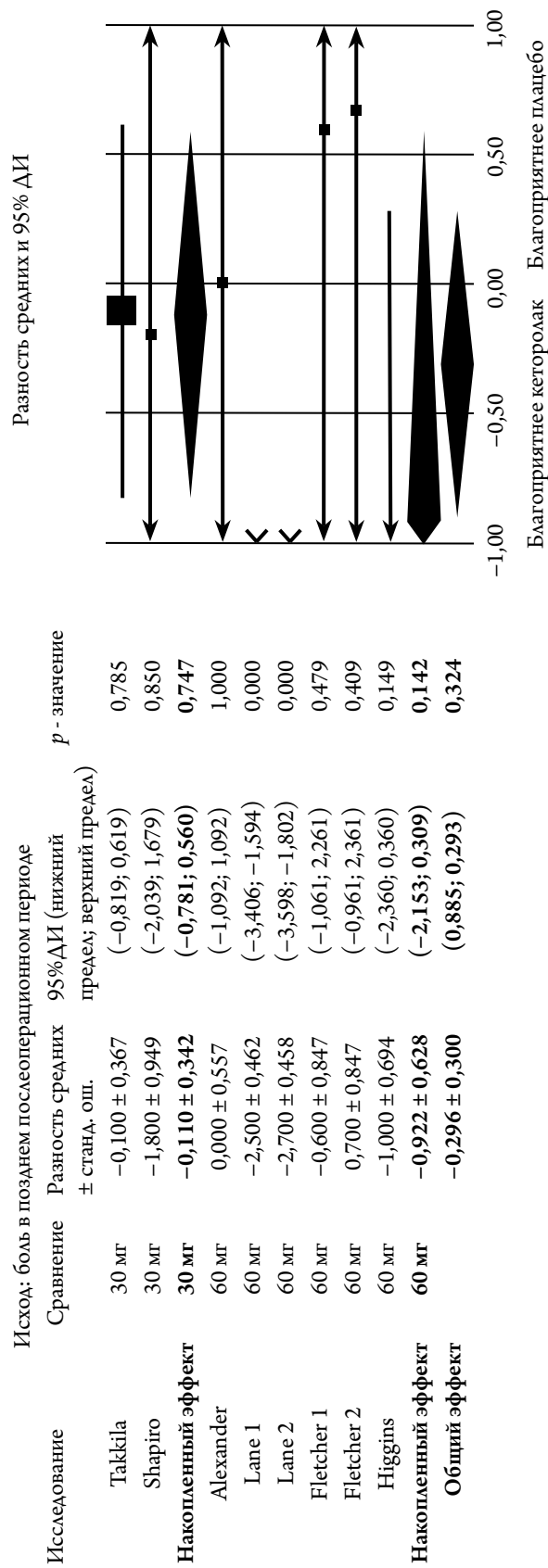


Рис. 4. Объединенные данные, оценивающие влияние доз кеторолака на балльную оценку боли в покое в позем (24 ч) послеоперационном периоде. Данные оценивались с помощью модели со случайными эффектами. Взвешенная средняя разность для каждого исследования представлена на диаграмме в виде квадрата с 95% ДИ разности, изображенным в виде непрерывной линии. Квадрат большего размера с более толстой линией 95% ДИ обозначает выборку большего объема. Ромб представляет накопленную оценку и неопределенность для эффектов доз кеторолака, равных 30 и 60 мг.



(суммарная точка указана по шкале от 0 до 10). В 4 исследованиях изучался эффект 60 мг кеторолака на позднюю боль в покое [23, 29, 31, 33]. Два исследования [29, 31] обеспечили данные для 2 сравнений и оба были включены в анализ. Не было обнаружено никакого статистически значимого эффекта кеторолака в дозе 60 мг на боль в покое в позднем послеоперационном периоде по сравнению с плацебо (рис. 4).

### Боль при движении в позднем (24 ч) послеоперационном периоде

Ни в одном исследовании не изучался эффект 30 мг кеторолака на боль при движении в позднем послеоперационном периоде. Только в одном исследовании [31], оценивающем 60 мг кеторолака, сообщалось о результатах по оценке болевого синдрома при движении в позднем послеоперационном периоде. В этом исследовании изучались эффекты 60 мг кеторолака, вводимого в/в до и после хирургического разреза, по сравнению с плацебо. В результате введения 60 мг кеторолака до и после хирургического разреза, поздняя боль при движении не снижалась (табл. 2).

### Потребление опиоидов в позднем послеоперационном периоде

Мы сравнили общий эффект кеторолака и плацебо на потребление опиоидов в послеоперационном периоде, это сравнение было в пользу кеторолака со средней разностью (95% ДИ)  $-73$  ( $-2,82$  до  $-0,59$ ) (суммарная точка указана в миллиграммах эквивалентно в/в дозе морфина) (рис. 6).

Воронкообразная диаграмма не продемонстрировала значимой асимметрии, что указывает

на отсутствие существенной ошибки смещения, обусловленной публикациями ( $p = 0,21$ ) (рис. 7).

В 3 исследованиях изучался эффект 30 мг кеторолака на потребление опиоидов в послеоперационном периоде по сравнению с физиологическим раствором [26, 30, 35]. Одно исследование обеспечило данные для 2 сравнений и оба были включены в анализ [26]. Общий эффект 30 мг кеторолака на потребление опиоидов в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо продемонстрировал широкий ДИ относительно клинически значимого различия (рис. 6). Анализ был ограничен некоторой гетерогенностью ( $I^2 = 37\%$ ). Во всех исследованиях изучался кеторолак,

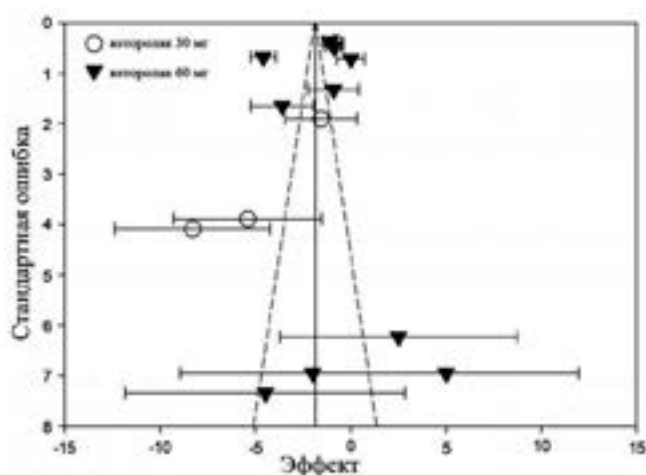


Рис 7. Воронкообразная диаграмма, показывающая оценку ошибки смещения, обусловленную публикациями, построена для оценок опиоидсберегающего эффекта кеторолака. Координаты точек представляют собой стандартную ошибку и взвешенную среднюю разность (эффекты). Вертикальная линия отражает эффект объединенной выборки для боли в позднем послеоперационном периоде с диагоналями, представляющими ожидаемый 95% ДИ от объединенного эффекта. Исследования, находящиеся за пределами диаграммы, указывают на наличие гетерогенности. Регрессия Эггера (Egger) позволяет предположить отсутствие асимметрии ( $p = 0,23$ , односторонний тест)

Таблица 2. Суммарное сравнение периоперационного введения однократной дозы кеторолака с физиологическим раствором

Исход	Вмешательство	Суммарная точка	95% ДИ
Боль при движении в позднем послеоперационном периоде	Кеторолак 60 мг до разреза	$-0,1$ (по шкале от 0 до 10) <sup>a</sup>	$-1,34$ до $1,14$
Боль при движении в позднем послеоперационном периоде	Кеторолак 60 мг после разреза	$-0,2$ (по шкале от 0 до 10) <sup>a</sup>	$-1,86$ до $1,46$
Время до выписки из больницы	Кеторолак 60 мг	$-17$ минут <sup>a</sup>	$-64$ до $28,7$
Кожный зуд	Кеторолак 30 и 60 мг	$0,47^b$	$0,18-1,19$
Патологическое кровотечение	Кеторолак 30 и 60 мг	$2,43^b$	$0,5-11,0$
Послеоперационный гастрит	Кеторолак 30 и 60 мг	$1,0^b$	$0,26-3,78$

<sup>a</sup> – Взвешенная средняя разность.

<sup>b</sup> – Отношение шансов.

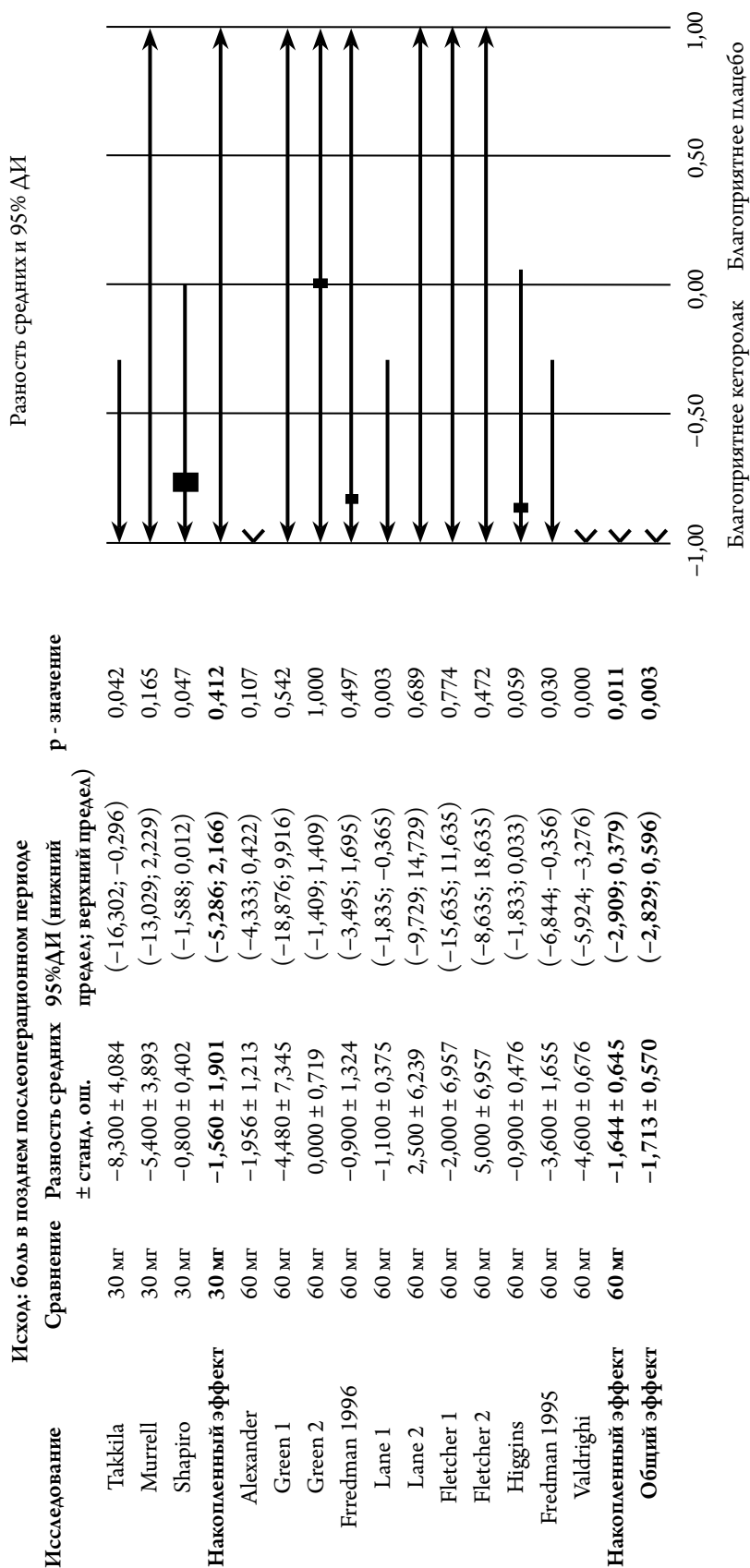


Рис. 6. Объединенные данные, сравнивающие влияние доз кеторолака и плацебо на потребление опиоидов (во в/в морфиновом эквиваленте). Данные оценены с помощью модели со случайными эффектами. Взвешенная средняя разность для каждого исследования представлена на диаграмме в виде квадрата с 95% ДИ разности, изображенным в виде непрерывной линии. Квадрат большего размера с более толстой линией 95% ДИ обозначают выборку большего объема. Ромб представляет накопленную оценку и неопределенность для эффектов доз кеторолака, равных 30 и 60 мг соответственно.

введенный в/м. 100% общей дисперсии объяснялось временем введения препарата (до разреза или после разреза). Удаление единственного сравнения, в котором изучалось введение кеторолака после разреза, существенно снизило гетерогенность между остальными сравнениями исследований ( $I^2 = 0\%$ ).

В 8 исследованиях изучался эффект 60 мг кеторолака на потребление опиоидов в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо [23, 24, 27, 28, 31–34]. Результаты показали эффект снижения применения наркотических анальгетиков в количестве  $-1,64$  ( $-2,90$  до  $-0,37$ ) (суммарная точка указана в миллиграммах эквивалентно в/в дозе морфина). Два исследования обеспечили данные для 2 сравнений и оба были включены в анализ. Анализ был ограничен гетерогенностью ( $I^2 = 71\%$ ). Гетерогенность была высокой среди исследований, в которых препарат вводился в/м ( $I^2 = 86\%$ ) и низкой – группе исследований с в/в введением ( $I^2 = 0\%$ ). Анализ подгрупп был проведен с тем, чтобы оценить эффект пути введения препарата (в/м или в/в) на снижение использования опиоидов. В 4 исследованиях изучался эффект дозы кеторолака 60 мг, введенной в/в [23, 27, 31, 33]. Среди исследований, оценивающих в/в введение, 2 обеспечивали 2 сравнения и оба были включены в анализ [27, 31]. Кеторолак, введенный в/м, обеспечивал большее снижение применения наркотических анальгетиков, чем кеторолак, введенный в/в, эффект, выраженный средней разностью (95% ДИ), составил  $-2,13$  мг ( $-4,1$  до  $-0,21$  мг) (суммарная точка указана в миллиграммах эквивалентно в/в дозе морфина) ( $p = 0,03$ ).

### **Хроническая боль ( $\geq 3$ мес)**

Ни в одном из включенных исследований не сообщалось о хронической боли.

### **Время до выписки из больницы**

Два исследования изучали влияние парентерального введения кеторолака на продолжительность периода до выписки из больницы [27, 33]. Одно исследование обеспечило данные для 2 сравнений и оба были включены в анализ [27]. Полученные объединенные результаты имели широкий ДИ относительно клинически значимого различия этого параметра, обусловленного кеторолаком по сравнению с плацебо (см. табл. 2).

### **Послеоперационная тошнота и рвота**

В 8 исследованиях изучалось влияние кеторолака на послеоперационную тошноту и рвоту [23–25, 27, 28, 31, 33, 35]. Два исследования обеспечили данные для 2 сравнений и оба были включены в анализ (27, 31). Общий эффект кеторолака на снижение послеоперационной тошноты и рвоты, отношение шансов (95% ДИ) составил  $0,57$  ( $0,36$  до  $0,88$ ) (рис. 8). Число больных, которых необходимо пролечить (ЧБНЛ) составило  $12,5$ . Не было доказательства асимметричности воронкообразной диаграммы ( $p = 0,29$ ).

В 3 исследованиях изучался эффект 30 мг кеторолака на послеоперационную тошноту и рвоту [24, 25, 35]. Общий эффект не продемонстрировал значимого преимущества кеторолака по сравнению с плацебо (рис. 8). В 5 исследованиях оценивался эффект 60 мг кеторолака на послеоперационную тошноту и рвоту [25, 27, 28, 31, 33]. Два исследования обеспечили 2 сравнения и оба были включены в финальный анализ. Объединенный эффект позволил предположить снижение послеоперационной тошноты и рвоты при 60 мг кеторолака по сравнению с плацебо с отношением шансов (95% ДИ), равным  $0,50$  ( $0,29$  до  $0,85$ ).

### **Кожный зуд**

В 2 исследованиях изучалось влияние кеторолака на кожный зуд в послеоперационном периоде [23, 25]. Результаты объединения исследований не позволили предположить, что кеторолак снижает частоту возникновения кожного зуда в послеоперационном периоде по сравнению с плацебо (см. табл. 2). Анализ был ограничен высокой гетерогенностью ( $I^2 = 90\%$ ), которая не могла быть объяснена способом парентерального введения, поскольку оба исследования оценивали только в/в введение кеторолака.

### **Анализ безопасности**

В 9 включенных в анализ исследованиях не было сообщений о неблагоприятных побочных эффектах, связанных с кеторолаком [23, 24, 27–30, 32, 34, 35]. В 2 исследованиях была отмечена патологическая кровопотеря [25, 31]. Одно исследование обеспечило 2 сравнения и оба были включены в анализ [31]. Совместный эффект не показал статистически значимого увеличения патологической кровопотери при введении кеторолака по сравнению с плацебо (см. табл. 2). В одном исследовании сообщалось об увеличении

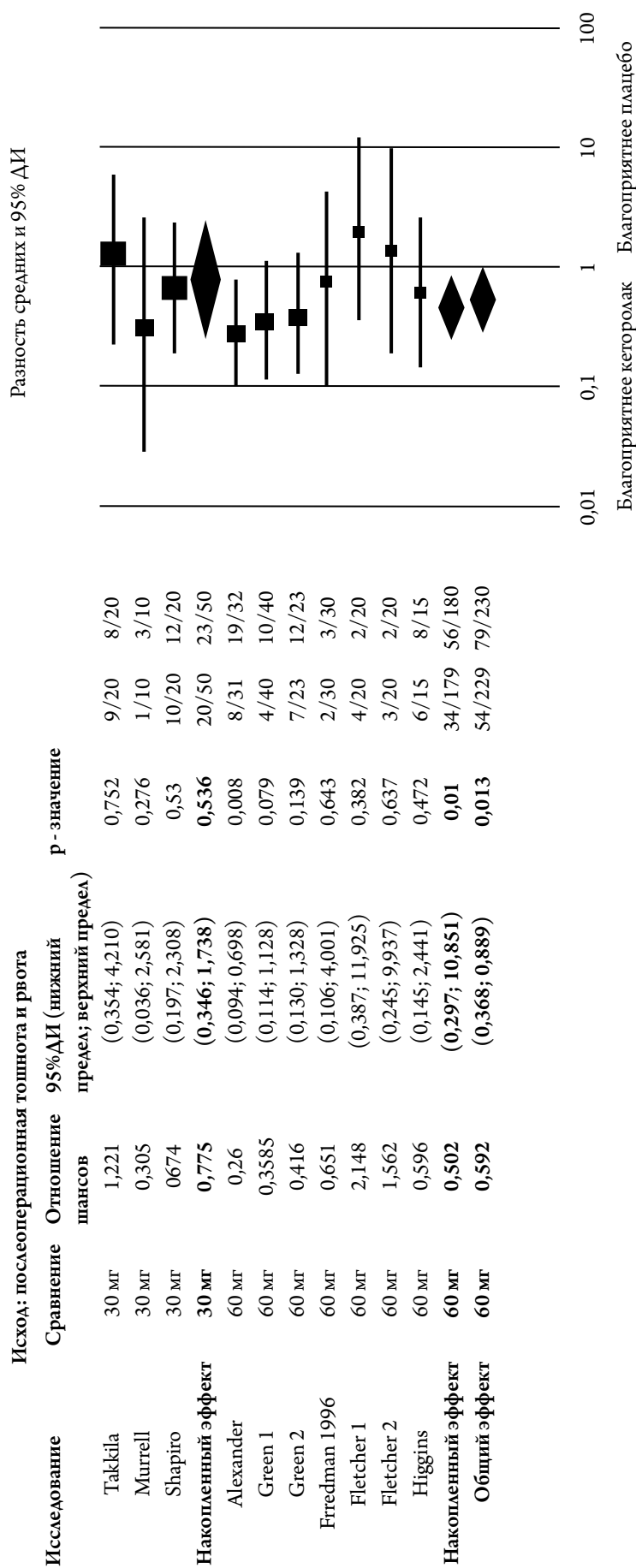


Рис. 8. Объединенные данные, сравнивающие влияние доз кеторолака и плацебо на частоту послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР). Данные оценивались с помощью модели со случайными эффектами. Взвешенная средняя разность для каждого исследования представлена на диаграмме в виде квадрата с 95% ДИ разности, изображенным в виде непрерывной линии. Квадрат большего размера с более толстой линией 95% ДИ обозначает выборку большего объема. Ромб представляет накопленную оценку и неопределенность для эффектов доз кеторолака, равных 30 и 60 мг соответственно.

кровоточивости в послеоперационном периоде, но не было приведено никаких данных об увеличении числа трансфузий крови или необходимости повторного хирургического вмешательства [26]. Два исследования сообщали о симптомах послеоперационного гастрита [25, 33]. Совокупный эффект не позволяет сделать предположение об усилении симптомов послеоперационного гастрита при применении кеторолака по сравнению с плацебо (см. табл. 2).

## Обсуждение

В результате проведения данного количественного систематического обзора было выявлено несколько важнейших фактов. Хотя однократная парентеральная доза кеторолака может быть эффективна для предупреждения послеоперационной боли, этот эффект, вероятно, зависит от величины дозы и пути введения. Доза 60 мг снижает выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде и способствует снижению применения наркотических анальгетиков, но в отношении дозы 30 мг доказательство статистически значимого эффекта отсутствует. Наш анализ также позволяет предположить больший обезболивающий эффект при в/м введении по сравнению с в/в введением, но этот анализ был ограничен малым числом пациентов в подгруппах. Эти находки могут иметь важное клиническое значение, поскольку персонал, обеспечивающий анестезию, часто вводит кеторолак в дозе 30 мг.

Предшествующие исследователи продемонстрировали преимущественный эффект кеторолака в дозе 30 мг для лечения боли в послеоперационном периоде [5]. Вопрос, который изучался этими исследователями, был сформулирован не так, как в настоящем анализе. Они оценивали действие кеторолака на лечение боли (от умеренной до тяжелой) при его введении после хирургического вмешательства. В настоящем исследовании мы изучали превентивное действие однократной периоперационной дозы кеторолака на боль в послеоперационном периоде. Наш анализ в подгруппах, предпринятый для изучения эффективности доз, был ограничен малым размером доступных исследований. Несмотря на это, поскольку обеспечивающие анестезию врачи часто применяют до операции дозу кеторолака 30 мг для предупреждения послеоперационного болевого синдрома, важно отметить, что по-прежнему необходимы доказательства, подтверждающие эффективность этой практики.

Другой важной находкой, которая была получена в настоящем исследовании, является благоприятный эффект кеторолака на снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты. Выявление этого факта очень важно, поскольку на сегодняшний день ощущается недостаток данных, демонстрирующих положительную роль стратегий, направленных на снижение применения наркотических анальгетиков, в выздоровлении пациентов [37].

Влияние кеторолака на снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты было установлено для дозы препарата, равной 60 мг, однако обнаружить такой же эффект в группе, получавшей 30 мг кеторолака, с помощью нашего анализа не удалось. Эта находка, аналогичная снижению применения опиоидов в группах с различными дозами, позволяет предположить возможную ассоциативную связь между снижением потребления опиоидов в послеоперационном периоде и уменьшением послеоперационной тошноты и рвоты.

Недостаточный эффект однократной дозы кеторолака на боль в позднем послеоперационном периоде является вполне ожидаемым в связи с относительно коротким временем полувыведения этого препарата (5 ч) [38]. Отсутствие сильных противовоспалительных свойств может быть также вероятным объяснением отсутствия более длительного эффекта [39]. При периоперационном введении препарата более длительное время достижения пиковой концентрации в случае в/м инъекции кеторолака 60 мг (30–50 мин) по сравнению с в/в дозой 30 мг (3–5 мин) с одинаковым значением этой пиковой концентрации является возможной причиной более высокого анальгетического эффекта дозы 60 мг в послеоперационном периоде. Анальгетический эффект кеторолака основан на рацемической концентрации S- и R-энантиомеров, но этот факт не рассматривается в ранних фармакокинетических исследованиях препарата [40]. При в/м введении препарата возможен более медленный клиренс активной (S) формы энантиомера, чем при в/в введении, что и может приводить к лучшему обезболивающему действию, который мы наблюдали в клинических исследованиях [41, 42].

Разумно предположить, что совершенствуя комфорт пациента в раннем послеоперационном периоде, введение однократной дозы системного кеторолака в результате будет способствовать сокращению периода его пребывания в больнице. Мы не смогли продемонстрировать этот эффект

в нашем анализе. Исследования, включенные в наш анализ, не фиксировали время в соответствии с нашим критерием регистрации времени выписки, а регистрировали реальное время выписки из больницы. Игнорирование утвержденного критерия регистрации времени выписки явилось главной причиной невозможности продемонстрировать эффект лучшего лечения боли в послеоперационном периоде на снижение времени госпитализации [43]. Вероятно, именно использование действительного времени выписки явилось причиной высокой гетерогенности, наблюдаемой в нашем анализе по данному исходу. Наш анализ продемонстрировал широкий ДИ, обусловленный клинически значимым различием однократной дозы кеторолака, равной 30 мг, для предупреждения боли в послеоперационном периоде. Исследования, включенные в анализ, не описывали другие неопиоидные стратегии обезболивания, а изучали только эффект введения однократной дозы кеторолака. Вполне возможно, что кеторолак в дозе 30 мг, применяемый как часть мультимодальной терапии в сочетании с другими анальгетиками, такими как ацетаминофен, или вводимый в многократных дозах может снижать проявление болевого синдрома в послеоперационном периоде, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этого предположения.

Наш систематический обзор не смог обнаружить рост осложнений, включая кровоточивость в послеоперационном периоде и желудочно-кишечные симптомы, обусловленный применением кеторолака. Поскольку очень немногие исследования сообщали о частоте этих побочных эффектов, анализ был ограничен малым числом субъектов в группе. Случаи почечной недостаточности также не были отмечены ни в одном из исследований. Несмотря на тот факт, что 2 исследования сообщили о патологической кровопотере, как следствии применения кеторолака, эти сообщения не были основаны на объективной лабораторной информации и не привели к более значимым результатам, таким как необходимость трансфузии донорской крови или повторной хирургической операции. Клинические исследования, спроектированные для изучения эффекта однократной парентеральной дозы кеторолака на увеличение кровоточивости в послеоперационном периоде, не смогли обнаружить этого неблагоприятного эффекта [44–46]. Важно отметить потенциальную возможность увеличения побочных эффектов, когда периоперационное введение более высоких

доз кеторолака (60 мг) сопровождается назначением других нестероидных противовоспалительных препаратов, вводимых в послеоперационный период.

Результаты этого систематического обзора действительно только при интерпретации в свете его ограничений. Мы включили широкий спектр хирургических вмешательств, типов примененных анальгетиков и описанных исходов. В идеале метаанализ должен включать только гомогенные исследования с одинаковыми группами пациентов. Различные хирургические вмешательства включались для оптимизации количества субъектов в группах и возможности распространения наших выводов на различные хирургические операции. Мы предприняли попытку минимизировать гетерогенность путем включения в анализ только тех исследований, которые изучали парентеральное введение однократной дозы кеторолака, и исключали те из них, которые применяли кеторолак в послеоперационном периоде. Другое потенциальное ограничение заключается в том, что большинство испытаний имели небольшой объем выборки и были проведены до 2000 г.; с тех пор периоперационное лечение пациентов претерпело значительные изменения. Качество включенных исследований является существенным фактором для достижения надежных результатов в метаанализе небольших испытаний [47]. Медиана оценки по шкале Jadad для исследований, включенных в наш систематический обзор, равнялась 4, в целом указывая на хорошее качество включенных испытаний.

Настоящим систематическим обзором были определены некоторые направления будущих исследований эффективности однократной дозы кеторолака, как части мультимодальной стратегии, для предупреждения боли в послеоперационном периоде. Для исследования дозозависимых эффектов определено нужны большие рандомизированные испытания адекватной мощности. Исследования, изучающие обезболивающие эффекты как в/в, так и в/м введения дозы 30 мг также необходимы. Дальнейшие прямые сравнения в/м и в/в введения также смогут подтвердить наши результаты. Поскольку эффект кеторолака кажется более явным в самый ранний послеоперационный период, исследования, включающие амбулаторных пациентов, в качестве одного из оцениваемых исходов должны фиксировать время выписки, используя утвержденный критерий, такой например как Система оценки выписки

после анестезии (Post-Anesthetic Discharge Scoring System, PADSS).

В заключение, применение парентеральной однократной дозы кеторолака является эффективной мультимодальной стратегией для уменьшения проявления болевого синдрома в послеоперационном периоде. Благоприятный вклад в обезболивание и снижение частоты тошноты и рвоты в послеоперационном периоде могут быть достигнуты с помощью дозы кеторолака, равной 60 мг. В настоящий момент отсутствуют доказательства того, что часто применяемая

однократная парентеральная доза 30 мг оказывает благоприятный эффект на выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде. В/м путь введения 60 мг кеторолака может обеспечивать большее снижение применения наркотических анальгетиков, чем в/в путь введения. Чтобы помочь анестезиологам достичь столь необходимых улучшений в лечении боли в послеоперационном периоде, требуется больше исследований, изучающих эффективность различных схем дозировки кеторолака для предупреждения послеоперационной боли.

### Литература

1. Schug S. A., Chong C. Pain management after ambulatory surgery // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009; 22: 738–743.
2. Apfelbaum J. L., Chen C., Mehta S. S., Gan T. J. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged // *Anesth. Analg.* 2003; 97: 534–540.
3. Benhamou D., Berti M., Brodner G., De Andres J. et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries // *Pain.* 2008; 136: 134–141.
4. White P. F. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain // *Anesth. Analg.* 2005; 101: S5–22.
5. Smith L. A., Carroll D., Edwards J. E., Moore R. A., McQuay H. J. Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: systematic review with meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* 2000; 84: 48–58.
6. Liberati A., Altman D. G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration // *J. Clin. Epidemiol.* 2009; 62: 1–34.
7. Jadad A. R., Moore R. A., Carroll D., Jenkinson C. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? // *Control. Clin. Trials.* 1996; 17: 1–12.
8. Macintyre P. E., Ready L. B. *Acute Pain Management: A Practical Guide.* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 15–49.
9. Hozo S. P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample // *BMC Med. Res. Methodol.* 2005; 20: 5:13.
10. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials // *Control Clin. Trials.* 1986; 7: 177–188.
11. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test // *BMJ.* 1997; 315: 629–634.
12. Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results // *Psychol Bull.* 1979; 86: 638–641.
13. Cassinelli E. H., Dean C. L., Garcia R. M., Furey C. G., Bohlman H. H. Ketorolac use for postoperative pain management following lumbar decompression surgery: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial // *Spine.* 2008; 33: 1313–1317.
14. Bikhazi G. B., Snabes M. C., Bajwa Z. H., Davis D. J. et al. A clinical trial demonstrates the analgesic activity of intravenous parecoxib sodium compared with ketorolac or morphine after gynecologic surgery with laparotomy // *Am. J. Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1183–1191.
15. Vanlersberghe C., Lauwers M. H., Camu F. Preoperative ketorolac administration has no preemptive analgesic effect for minor orthopaedic surgery // *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996; 40: 948–952.
16. Bousofara M., Mtaallah M. H., Bracco D., Sellam M. R., Raucoles M. Co-analgesic effect of ketorolac after thoracic surgery // *Tunis Med.* 2006; 84: 427–431.
17. Chow G. K., Fabrizio M. D., Steer T., Potter S. R. et al. Prospective double-blind study of effect of ketorolac administration after laparoscopic urologic surgery // *J. Endourol.* 2001; 15: 171–174.
18. Perttunen K., Nilsson E., Kalso E. I.v. diclofenac and ketorolac for pain after thoracoscopic surgery // *Br. J. Anaesth.* 1999; 82: 221–227.
19. Parke T. J., Millett S., Old S., Goodwin A. P., Rice A. S. Ketorolac for early postoperative analgesia // *J. Clin. Anesth.* 1995; 7: 465–469.
20. Lowder J. L., Shackelford D. P., Holbert D., Beste T. M. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1559–1562.
21. Cabell C. A. Does ketorolac produce preemptive analgesic effects in laparoscopic ambulatory surgery patients? // *AANA J.* 2000; 68: 343–349.
22. Place R. J., Coloma M., White P. F., Huber P. J., Van Vlymen J., Simmang C. L. Ketorolac improves recovery after outpatient anorectal surgery // *Dis Colon Rectum.* 2000; 43: 804–808.
23. 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: 187–192.
24. Mack P. F., Hass D., Lavynne M. H., Snow R. B., Lien C. A. Postoperative narcotic requirement after microscopic lumbar discectomy is not affected by intraoperative ketorolac or bupivacaine // *Spine.* 2001; 26: 658–661.
25. Tarkkila P., Saarnivaara L. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? // *Br. J. Anaesth.* 1999; 82: 56–60.
26. Gabbott D. A., Cohen A. M., Mayor A. H., Niemi L. A., Thomas T. A. The influence of timing of ketorolac administration on post-operative analgesic requirements following total abdominal hysterectomy // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1997; 14: 610–615.

27. Green C. R., Pandit S. K., Levy L., Kothary S. P., Tait A. R., Schork M. A. Intraoperative ketorolac has an opioid-sparing effect in women after diagnostic laparoscopy but not after laparoscopic tubal ligation // *Anesth. Analg.* 1996; 82: 732–737.
28. Fredman B., Olsfanger D., Flor P., Jedeikin R. Ketorolac does not decrease postoperative pain in elderly men after transvesical prostatectomy // *Can. J. Anaesth.* 1996; 43: 438–441.
29. Lane G. E., Lathrop J. C., Boysen D. A., Lane R. C. Effect of intramuscular intraoperative pain medication on narcotic usage after laparoscopic cholecystectomy // *Am. Surg.* 1996; 62: 907–910.
30. Murrell G. C., Leake T., Hughes P. J. A comparison of the efficacy of ketorolac and indomethacin for postoperative analgesia following laparoscopic surgery in day patients // *Anaesth. Intensive Care.* 1996; 24: 237–240.
31. Fletcher D., Zetlaoui P., Monin S., Bombart M., Samii K. Influence of timing on the analgesic effect of intravenous ketorolac after orthopedic surgery // *Pain.* 1995; 61: 291–297.
32. Fredman B., Olsfanger D., Jedeikin R. A comparative study of ketorolac and diclofenac on post-laparoscopic cholecystectomy pain // *Eur. J. Anaesthesiol.* 1995; 12: 501–504.
33. Higgins M. S., Givogre J. L., Marco A. P., Blumenthal P. D., Furman W. R. Recovery from outpatient laparoscopic tubal ligation is not improved by preoperative administration of ketorolac or ibuprofen // *Anesth. Analg.* 1994; 79: 274–280.
34. Valdrighi J. B., Hanowell L. H., Loeb R. G., Behrman K. H., Disbrow E. A. Effect of intraoperative ketorolac on postanesthesia care unit comfort // *J. Pain Symptom Manage.* 1994; 9: 171–174.
35. Shapiro M. H., Duffy B. L. Intramuscular ketorolac for postoperative analgesia following laparoscopic sterilisation // *Anaesth Intensive Care.* 1994; 22: 22–24.
36. Elvir-Lazo O. L., White P. F. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23: 697–703.
37. Liu S. S., Wu C. L. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review // *Anesth. Analg.* 2007; 105: 789–808.
38. Sinha V. R., Kumar R. V., Singh G. Ketorolac tromethamine formulations: an overview // *Expert Opin. Drug Deliv.* 2009; 6: 961–975.
39. Mather L. E. Do the pharmacodynamics of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs suggest a role in the management of postoperative pain? // *Drugs.* 1992; 44: 1–12.
40. Vakily M., Corrigan B., Jamali F. The problem of racemization in the stereospecific assay and pharmacokinetic evaluation of ketorolac in human and rats // *Pharm. Res.* 1995; 12: 1652–1657.
41. Jamali F., Mehvar R., Pasutto F. M. Enantioselective aspects of drug action and disposition: therapeutic pitfalls // *J. Pharm. Sci.* 1989; 78: 695–715.
42. Mrosczak E., Combs D., Chaplin M., Tsina I. et al. Chiral kinetics and dynamics of ketorolac // *J. Clin. Pharmacol.* 1996; 36: 521–539.
43. Liu S. S., Strodtbeck W. M., Richman J. M., Wu C. L. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Anesth. Analg.* 2005; 101: 1634–1642.
44. Chin K. R., Sundram H., Marcotte P. Bleeding risk with ketorolac after lumbar microdiscectomy // *J. Spinal Disord Tech.* 2007; 20: 123–126.
45. Vitale M. G., Choe J. C., Hwang M. W., Bauer R. M. et al. Use of ketorolac tromethamine in children undergoing scoliosis surgery: an analysis of complications // *Spine J.* 2003; 3: 55–62.
46. Agrawal A., Gerson C. R., Seligman I., Dsida R. M. Postoperative hemorrhage after tonsillectomy: use of ketorolac tromethamine // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120: 335–339.
47. Moher D., Pham B., Jones A., Cook D. J. et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? // *Lancet.* 1998; 352: 609–613.
48. Chung F., Chan V. W., Ong D. A post-anesthetic discharge scoring system for home readiness after ambulatory surgery // *J. Clin. Anesth.* 1995; 7: 500–506.