

УДК



САВУСТЬЯНЕНКО А.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## ВНУТРИВЕННАЯ ФОРМА ПАРАЦЕТАМОЛА: ОПЫТ МИРОВЫХ КЛИНИК ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ

*Резюме. Внутривенная форма парацетамола по сравнению с пероральной более надежно поддерживает эффективную концентрацию препарата в плазме крови, что способствует развитию более высокого терапевтического эффекта. Новые исследования подтвердили, что применение внутривенной формы парацетамола для борьбы с послеоперационной болью в мультимодальных режимах анальгезии приводит к уменьшению частоты и количества вводимых опиоидов и, как следствие, связанных с ними побочных эффектов. При этом отмечено усиление обезболивающего эффекта и большая удовлетворенность пациентов проводимым лечением. Часто сокращалось время пребывания пациентов в палатах интенсивной терапии и общее время пребывания в стационарах. Во всех исследованиях, в которых изучалась безопасность внутривенной формы парацетамола, была отмечена высокая безопасность данного лекарственного средства для взрослых и детей. Результаты исследований свидетельствуют о том, что суммарная экономическая эффективность внутривенной формы парацетамола способна превышать таковую у пероральных форм.*

*В обзоре представлен опыт применения мировыми клиниками внутривенной формы парацетамола для борьбы с послеоперационной болью за последние 5 лет.*

*Ключевые слова: парацетамол, внутривенная форма, послеоперационная боль.*

Вот уже более 50 лет парацетамол (ацетаминофен) применяют во всем мире в качестве эффективного и безопасного лекарственного средства для борьбы с болью и лихорадкой. Длительное время он был доступен только в виде пероральных форм и ректальных суппозиторий (свечей). Впоследствии сначала в Европе, а затем и в США в клиническую практику была внедрена внутривенная форма парацетамола. В США данная форма была разрешена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в 2010 г. для использования по трем основным показаниям: 1) лечение легкой и умеренной боли; 2) лечение умеренной и тяжелой боли при назначении совместно с опиоидами; 3) лечение лихорадки у взрослых и детей (возраст  $\geq 2$  лет) [1, 2]. Довольно быстро внутривенная форма парацетамола стала доступна и в остальных странах мира, включая Украину. В Украине единственным отечественным представителем внутривенной фор-

мы парацетамола является Инфулган производства ООО «Юрия-Фарм».

Клинический опыт применения внутривенной формы парацетамола за предыдущие 5 лет (с 2005 по 2010 г.) был кратко резюмирован в обзоре литературы Masagio и Royal [3]. В обзор было включено 16 рандомизированных контролируемых исследований из 9 стран мира, общее количество пациентов составило 1464. В четырех из 16 исследований было 3 ветви, еще в одном — 4 ветви; итого было проанализировано 22 сравнения препаратов. Все исследования были высокого методологического качества (медиана по шкале Jadad = 5). Было выяснено, что в 7 из 8 сравнений с другим препаратом (внутривенно парекоксіб ( $n = 3$ ), внутривенно анальгин ( $n = 4$ ),

© Савустьяненко А.В., 2014

© «Медицина неотложных состояний», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

перорально ибупрофен ( $n = 1$ ) внутривенная форма парацетамола обладала такими же обезболивающими свойствами, как и препарат сравнения. В 12 из 14 сравнений с плацебо внутривенная форма парацетамола проявляла более выраженный обезболивающий эффект. В 10 из этих же 14 сравнений было сообщено о снижении количества вводимых опиоидов, меньшем проценте пациентов, нуждавшихся в приеме резервного обезболивающего средства, либо о продлении времени до первого приема резервного обезболивающего средства.

В настоящем обзоре представлен опыт применения внутривенной формы парацетамола за последние 5 лет (с декабря 2009 по декабрь 2014 г.) в качестве обезболивающего средства в различных областях медицины.

### Почему внутривенная форма?

Известно, что для проявления обезболивающих свойств парацетамол должен проникнуть в спинномозговую жидкость (ингибирование ЦОГ-2 и ЦОГ-3, взаимодействие с нисходящими тормозными серотонинергическими путями). В связи с этим в одном из исследований были изучены плазменные и цереброспинальные уровни парацетамола при его внутривенном, пероральном и ректальном введении. Было обнаружено, что более быстрое и большее по количеству проникновение парацетамола в спинномозговую жидкость наблюдалось именно при его внутривенном введении за счет формирования более быстрого и более высокого пика концентрации препарата в плазме крови [4].

Рекомендуемая разовая доза парацетамола у взрослых составляет 1,0 г. Было проведено исследование, позволяющее оценить, какой из способов введения — внутривенный или пероральный — обеспечивает адекватную концентрацию препарата в плазме крови в раннем послеоперационном периоде. Объектом исследования выступили пациенты, которым выполняли артроскопию коленного сустава. Препарат вводили либо перорально в дозе 1,0 г за 30–60 мин до операции, либо внутривенно в дозе 1,0 г непосредственно в ходе операции. В результате было установлено, что внутривенный путь введения парацетамола более надежно приводил к достижению эффективной концентрации препарата в плазме крови в раннем послеоперационном периоде. При пероральном введении концентрация препарата, необходимая для проявления обезболивающего эффекта, достигалась лишь у малого числа пациентов [5].

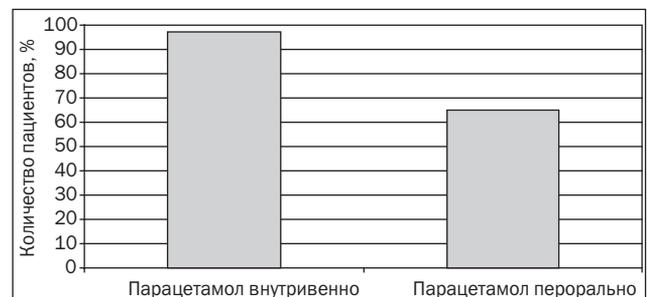
Дополнительные уточнения были сделаны при изучении плазменных уровней парацетамола у пациентов с элективными отоларингологическими и ортопедическими операциями. Препарат вводили перорально за 30 мин до индукции анестезии или внутривенно непосредственно перед индукцией. Концентрацию препарата в плазме крови оценивали спустя 30 мин после его введения и затем через каждые 30 мин в течение 240 мин. В ходе исследования было выяснено, что концентрация параце-

тамола достигала терапевтических уровней у 96 % пациентов, получавших препарат внутривенно, и у 67 % пациентов, получавших препарат перорально (рис. 1). Различия между внутривенной и пероральной формой становились менее заметными спустя 150 мин, но в течение всего этого периода внутривенная форма давала более высокую концентрацию препарата в плазме крови. Был сделан вывод о том, что внутривенная форма парацетамола более надежно поддерживает терапевтическую концентрацию препарата [6].

### Ряд новых замечательных свойств внутривенной формы парацетамола

#### **Парацетамол уменьшает острую абдоминальную боль, не влияя на точность диагностики**

В ходе одной из работ [7] было решено выяснить, как внутривенная форма парацетамола влияет на выраженность острой абдоминальной боли и не будет ли это отражаться на точности диагностики при выполнении объективного обследования. Поводом для исследования стал тот факт, что анальгетики при острой абдоминальной боли обычно не назначают, поскольку они могут исказить клиническую картину заболевания. Пациентам с нетравматической острой абдоминальной болью, длившейся менее 72 ч, вводили парацетамол внутривенно в дозе 15 мг/кг, после чего выполняли исходную оценку выраженности боли и объективное обследование (симптом Щеткина — Блюмберга (болезненность при внезапном ослаблении давления на брюшную стенку), ригидность, болезненность при пальпации). Спустя 20 и 40 мин оценку выраженности боли и объективное обследование повторяли. В результате было выяснено, что спустя 20 мин парацетамол снижал выраженность боли на 45 %, спустя 40 мин — на 60 % ( $p < 0,001$  по сравнению с плацебо). При этом диагностическая точность не ухудшалась: при введении парацетамола она составила 94 %, плацебо — 94 %.



**Рисунок 1. Внутривенное введение парацетамола приводило к тому, что почти у всех пациентов (96 %) с элективными отоларингологическими и ортопедическими операциями концентрация препарата в плазме крови была достаточной для проведения адекватной анальгезии, в то время как при назначении парацетамола перорально требуемый уровень лекарства в плазме крови наблюдался лишь у 67 % пациентов [6]**

Таким образом, парацетамол может быть одобрен как анальгетик для купирования острой абдоминальной боли. Необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

### **Парацетамол уменьшает послеоперационную тошноту и рвоту**

Хорошо известно, что опиоиды являются ключевым фактором риска развития послеоперационной тошноты и рвоты. Поскольку внутривенная форма парацетамола уменьшает послеоперационную боль и количество вводимого опиоида, то легко можно предположить, что должно уменьшаться и количество опиоидсвязанных побочных эффектов. Чтобы проверить, насколько это соответствует истине, был выполнен систематический обзор и метаанализ 30 исследований, включавший в общей сложности 2364 пациента (1223 в группе с парацетамолом и 1141 в плацебо-группе). Предметом исследования стала послеоперационная тошнота и рвота. В результате было продемонстрировано, что внутривенная форма парацетамола действительно снижает частоту послеоперационной тошноты и рвоты, причем эффект был более выражен, когда препарат вводился профилактически (до операции или интраоперационно), по сравнению с его введением непосредственно после развития болевого синдрома в послеоперационном периоде. Интересен также и тот факт, что, вопреки ожиданиям, эффективность парацетамола коррелировала не с уменьшением количества вводимого опиоида, а со снижением интенсивности боли. Следовательно, снижение частоты послеоперационной тошноты и рвоты при использовании парацетамола может быть связано с ингибирующим влиянием на механизмы боли [8].

### **Парацетамол эффективно устраняет вегетативные компоненты боли**

Пациентам, которым выполняли селективные ортопедические операции с применением турникетов (пневматический или иной конструкции жгут, который передавливает конечность, уменьшая кровоточивость операционной раны), вводили опиоиды, парацетамол или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для уменьшения турникетной боли. Чтобы оценить эффективность препаратов, изучали вегетативные компоненты боли. Как известно, болевой синдром сопровождается подъемом артериального давления и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС). В ходе исследования было выяснено, что внутривенная форма парацетамола более эффективно снижала артериальное давление и ЧСС по сравнению с другими препаратами ( $p < 0,001$ ), что указывает на потенциальную пригодность парацетамола для борьбы с турникетной болью [9].

### **Парацетамол не вызывает гипотермию у новорожденных**

Авторы еще одного исследования сообщают, что внутривенная форма парацетамола недавно была

зарегистрирована для применения у новорожденных. Однако надлежащее изучение влияния данного препарата на температуру тела проведено не было. В ходе исследования 93 нормотермических новорожденных и 6 новорожденных с лихорадкой было выяснено, что внутривенное введение парацетамола не приводило к развитию гипотермии у нормотермических новорожденных, а у новорожденных с лихорадкой максимальное снижение температуры наблюдалось спустя 2 ч после введения препарата [10].

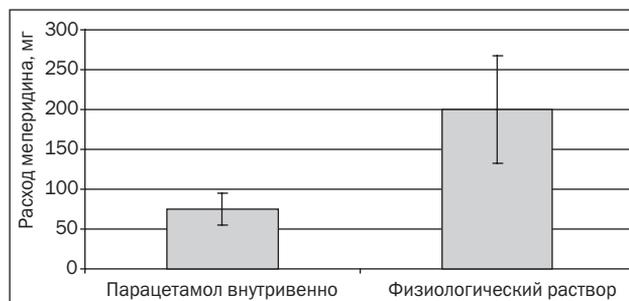
### **Влияние парацетамола на послеоперационную боль при разных оперативных вмешательствах**

Пациентам с крупными оперативными вмешательствами назначали либо внутривенно физиологический раствор и меперидин, либо внутривенно парацетамол (1,0 г каждые 6 ч) и меперидин в течение 24 ч. По окончании этого времени регистрировали все оцениваемые параметры. В результате было выяснено, что в группе с парацетамолом/меперидином по сравнению с первой группой было достоверно снижено количество вводимого меперидина ( $76,75 \pm 18,20$  мг по сравнению с  $198,0 \pm 66,4$  мг соответственно; рис. 2), сокращено время до экстубации ( $64,3 \pm 40,6$  мин и  $204,5 \pm 112,7$  мин) ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в группе с парацетамолом/меперидином были более низкие баллы тошноты/рвоты и седации по сравнению с первой группой ( $p < 0,05$ ). Таким образом, были обнаружены явные клинические преимущества назначения парацетамола в дополнение к меперидину у пациентов с крупными оперативными вмешательствами [11].

При малых и средних по объему оперативных вмешательствах эффективность внутривенной формы парацетамола была сравнима с таковой у внутривенной формы дипирона и парекоксиба [12].

У детей назначение внутривенной формы парацетамола также приводило к уменьшению количества вводимого опиоида и росту суммарного обезболивающего эффекта [13].

Новорожденным и младенцам с крупными оперативными вмешательствами назначали нагрузочную дозу морфина за 30 мин до конца операции, а



**Рисунок 2. У пациентов с крупными оперативными вмешательствами назначение внутривенной формы парацетамола для борьбы с послеоперационной болью приводило к трехкратному снижению количества вводимого меперидина [11]**

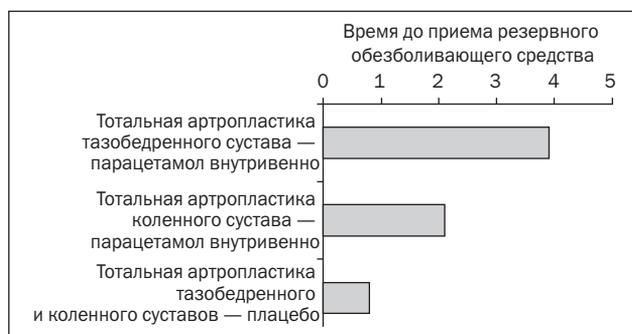
затем в течение 48 ч после операции осуществляли либо непрерывную инфузию морфина, либо периодическое внутривенное введение парацетамола. Новорожденные и младенцы получали дополнительные дозы морфина (болюсно и/или в виде непрерывных инфузий), если боль была интенсивной. В результате оказалось, что в группе с парацетамолом кумулятивная доза (в течение 48 ч) морфина была более низкой, чем в группе сравнения [14].

## Влияние парацетамола на послеоперационную боль при отдельных группах оперативных вмешательств

### Парацетамол в клинике заболеваний верхних и нижних конечностей

#### Ортопедические операции

В 2005 г. R.S. Sinatra и соавт. опубликовали результаты своего исследования о применении внутривенной формы парацетамола для ослабления боли после крупных ортопедических вмешательств. В 2012 г. они опубликовали расширенный анализ своих более ранних данных в связи с необходимостью предоставить эту информацию регуляторным органам. В ходе этого анализа было выяснено, что суммарная разница интенсивности боли в течение 24 ч после операции была достоверно меньше в группе с внутривенным парацетамолом по сравнению с плацебо-группой ( $p < 0,001$ ). Время до приема резервного обезболивающего средства составило 3,9 ч и 2,1 ч для тотальной артропластики тазобедренного и коленного суставов соответственно в группе с внутривенной формой парацетамола по сравнению с 0,8 ч в плацебо-группе (рис. 3). Необходимость в резервном обезболивающем средстве и его количество были достоверно снижены в группе с парацетамолом по сравнению с плацебо в каждый из интервалов времени (4 интервала по 6 ч), за исключением интервала 6–12 ч, в котором наблюдалась тенденция в пользу парацетамола. На эффективность препарата не влияли раса, национальность, пол, возраст, вес, физическое состояние больного до операции,



**Рисунок 3. Введение внутривенной формы парацетамола отсрочивало прием резервного обезболивающего средства при тотальной артропластике тазобедренного (3,9 ч) и коленного (2,1 ч) суставов по сравнению с плацебо (0,8 ч в обоих случаях) [15]**

место операции. Кроме того, было выяснено, что развитие тошноты и рвоты с большей вероятностью было связано с применением опиоидов или наличием тошноты до операции, нежели с применением внутривенной формы парацетамола [15].

Один из важных вопросов, стоящих перед клиницистами, сводится к тому, когда же лучше вводить внутривенную форму парацетамола. Чтобы пролить свет на этот вопрос, было выполнено исследование, в ходе которого парацетамол в дозе 15 мг/кг (вместе со 100 мл физиологического раствора) вводили либо за 30 мин до операции, либо после выполнения операции, непосредственно перед закрытием операционной раны. В результате было установлено, что интенсивность боли спустя 6 ч после операции была достоверно ниже в обеих группах по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ), при этом между самими группами достоверных различий не было. Общее количество введенного резервного обезболивающего средства (меперидин) к 24 ч после операции было ниже в группе, получавшей парацетамол за 30 мин до операции ( $p < 0,01$ ). Среднее время до возникновения потребности в резервном обезболивающем средстве было немного больше в обеих группах по сравнению с плацебо-группой ( $p < 0,01$ ). Авторы сделали вывод о том, что у пациентов, подвергающихся ортопедическим операциям нижних конечностей на фоне спинномозговой анестезии, оба способа — введение внутривенной формы парацетамола за 30 мин до операции или непосредственно перед завершением операции — усиливают анальгезию и снижают послеоперационное потребление опиоидов [16].

При анализе 3 рандомизированных контролируемых исследований было продемонстрировано, что эффективность и безопасность внутривенной формы парацетамола при крупных ортопедических операциях в группе пожилых людей старше 65 лет была сравнима с таковой у лиц моложе 65 лет [17].

Стоит отметить результаты еще одной работы, в которую были включены пациенты с тотальной артропластикой тазобедренного сустава: эффективность внутривенной формы парацетамола + перорально оксикодон (с контролируемым высвобождением) была сравнима с таковой у эпидурально вводимых левобупивакаина + суфентанил [18].

#### Травмы и другие операции

В одном из исследований были получены важные результаты при сравнении внутривенных форм парацетамола и морфина у пациентов ( $n = 55$ ) с острой болью вследствие изолированных травм рук и ног. Оказалось, что препараты не отличались между собой по обезболивающей активности. Также не было достоверных различий во введении резервного обезболивающего средства. Количество побочных эффектов было достоверно больше в группе с морфином. Таким образом, внутривенная форма парацетамола при изолированных травмах рук и ног обеспечивала уровень анальгезии, сравнимый с таковым у внутривенной формы морфина [19].

Интересные результаты были представлены в работе К.С. Tsang и соавт., поскольку была оценена эффективность внутривенной формы парацетамола для купирования боли при интра- и экстракапсулярных переломах шейки бедра на дооперационном этапе. Одна группа ( $n = 28$ ) получала перорально парацетамол и перорально опиоиды, другая ( $n = 47$ ) — внутривенно парацетамол. Для обеих групп в качестве резервного обезболивающего средства использовали морфин. В итоге оказалось, что в группе с внутривенным парацетамолом было достоверно снижено общее количество внутривенно вводимого морфина (6,5 мг) по сравнению с группой с пероральным парацетамолом (21,8 мг) ( $p < 0,005$ ). Обезболивающий эффект в обеих группах был одинаков. Таким образом, в дополнение к выраженному анальгезирующему эффекту внутривенный парацетамол приводил к уменьшению количества вводимого опиоида на дооперационном этапе у больных с переломами шейки бедра [20].

При малых операциях на кистях было выяснено, что интраоперационное введение нагрузочной дозы внутривенного парацетамола 2,0 г обеспечивало более высокий уровень послеоперационной анальгезии по сравнению с дозой 1,0 г [21].

#### **Парацетамол в клинике заболеваний позвоночника**

Новые данные свидетельствуют о том, что внутривенные формы парацетамола (1,0 г), декскетопрофена (50 мг) и морфина (0,1 мг/кг) равноэффективны при лечении механической боли в нижней части спины в отделениях неотложной помощи [22].

Внутривенную форму парацетамола применяют в мультимодальных режимах обезболивания после оперативных вмешательств по поводу идиопатического сколиоза у подростков [23]. В одном из исследований было показано, что назначение внутривенной формы парацетамола 90 мг/кг/день в дополнение к оксикодону у детей и подростков после операции по поводу идиопатического сколиоза или спондилолистеза улучшало анальгетический эффект, хотя не уменьшало количество вводимого оксикодона в течение 24 ч после операции [24].

#### **Парацетамол при тонзиллэктомии/аденотонзиллэктомии**

Внутривенная форма парацетамола проявляла такой же обезболивающий эффект, как и внутривенная форма трамадола, у детей с аденотонзиллэктомией [25]. Кроме того, было продемонстрировано, что внутривенные формы парацетамола и дипирона проявляют одинаковый обезболивающий эффект и в равной степени снижают потребность в опиоидах у детей после тонзиллэктомии с аденоидэктомией или без нее [26].

#### **Парацетамол при тиреоидэктомии**

При эндоскопической тиреоидэктомии внутривенную форму парацетамола в дозе 1,0 г (в виде

100 мл раствора) вводили в течение 15 мин за 1 ч до индукции анестезии, а затем через каждые 6 ч в течение последующих 24 ч. В итоге оказалось, что парацетамол является эффективным, безопасным и хорошо переносимым средством для борьбы с умеренной и тяжелой болью после эндоскопической тиреоидэктомии [27]. Внутривенные формы парацетамола и лорноксикама были равноэффективны в плане снижения послеоперационной боли, потребности в опиоидах, частоты тошноты и рвоты, удлинения времени до первого приема опиоидов у пациентов с тиреоидэктомией [28].

#### **Парацетамол в абдоминальной хирургии**

При тестировании двух внутривенных режимов введения парацетамола (1000 мг каждые 6 ч или 650 мг каждые 4 ч) у пациентов с умеренной и тяжелой болью после абдоминальных лапароскопических операций было выяснено, что оба режима проявляли статистически достоверный обезболивающий эффект по сравнению с плацебо и хорошо переносились [29].

Авторы следующего исследования сообщают, что после того, как более 10 лет назад был сделан ряд улучшений в ведении больных с лапароскопической колэктомией, пациентов стали выписывать домой спустя 3,7 дня. Год назад были внесены дополнительные изменения в существующий протокол — добавлены ТАР-блокада (местный анестетик вводится между поперечной мышцей живота и фасцией, расположенной над ней) и внутривенное введение парацетамола. При оценке того, насколько это изменило клиническое ведение больных, было установлено, что выписка из стационара стала происходить спустя 2,6 дня ( $p < 0,01$ ), уменьшилась частота побочных эффектов ( $p = 0,02$ ) [30].

#### **Парацетамол в урологии**

##### **Почечная колика**

Пациентам с почечной коликой вводили внутривенную форму парацетамола в дозе 1,0 г или внутривенно морфин в дозе 0,1 мг/кг. Спустя 30 мин снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале в группе с парацетамолом составило 63,7 мм, в группе с морфином — 56,6 мм (различия недостоверны), что указывает на одинаковый обезболивающий эффект обоих препаратов [31]. Более того, внутривенная форма парацетамола при почечной колике была более эффективна, чем внутримышечно вводимый пироксикам [32].

##### **Нефролитотомия, литотрипсия и другие вмешательства**

При оценке внутривенной формы парацетамола в борьбе с послеоперационной болью после чрескожной нефролитотомии было обнаружено достоверное снижение количества вводимого опиоида (меперидина) и интенсивности боли по сравнению с плацебо [33]. Аналогично при введении левобупивакаина в нефростомический тракт и внутривенно парацетамола для борьбы с послеоперационной

болью после чрескожной нефролитотомии уменьшались частота и количество вводимого опиоида и частота связанных с ним побочных эффектов, уменьшалась выраженность боли по визуальной аналоговой шкале, сокращалось время до полной мобилизации, повышалась удовлетворенность пациентов [34].

Назначение внутривенной формы парацетамола (15 мг/кг) детям при электрошоковой волновой литотрипсии приводило к уменьшению количества вводимого пропофола и кетамина (их использовали в комбинации для достижения седоанальгезии) и ускоряло восстановление после седоанальгезии ( $p = 0,04$  и  $p < 0,0001$  соответственно) [35].

Внутривенный парацетамол уменьшал количество фентанила и частоту связанных с ним побочных эффектов при борьбе с послеоперационной болью у детей после уретеронеоцистостомии [36].

### **Парацетамол в акушерстве и гинекологии**

Эффективность внутривенного парацетамола была сравнима с таковой у внутривенного петидина (другое название — меперидин) при введении в первую стадию родов, при этом наблюдалось снижение частоты побочных эффектов у роженицы [37]. После оперативного пособия по устранению последствий эпизиотомии или разрывов промежности послеоперационная боль эффективно купировалась внутривенными формами парацетамола или декскетопрофена [38].

Послеоперационная боль после кесарева сечения эффективно устранялась комбинацией внутривенной формы парацетамола и трамадола, при этом был снижен объем вводимого трамадола [39].

Внутривенная форма парацетамола уменьшала выраженность боли и количество вводимого морфина в послеоперационном периоде после нижеабдоминальных гинекологических операций. Кроме того, уменьшалось количество опиоидсвязанных побочных эффектов и росла удовлетворенность пациентов [40]. Аналогично внутривенная премедикация парацетамолом приводила к уменьшению введения гидроморфона и соответствующих опиоидсвязанных побочных эффектов у пациентов после абдоминальной гистерэктомии, хотя прироста в уменьшении боли отмечено не было [41].

### **Парацетамол в других областях медицины**

#### **Неврология**

Внутривенные формы парацетамола и декскетопрофена одинаково эффективно устраняли боль при мигрени [42].

#### **Стоматология**

Послеоперационная боль после вмешательства по поводу ретинированного третьего моляра эффективно устранялась введением парацетамола внутривенно, лорноксикама внутривенно, диклофенака натрия внутримышечно. Пациенты были удовлетворены обезболивающим эффектом каждого из трех препаратов [43].

#### **Офтальмология**

Выполнение оперативного пособия у детей по поводу стробизма (косоглазия) связано с высокой частотой послеоперационной тошноты и рвоты. Было выяснено, что интраоперационное введение внутривенной формы парацетамола (15 мг/кг) приводило к достоверному снижению обоих осложнений в течение 24 ч после операции [44].

### **Безопасность**

Во всех вышеперечисленных исследованиях, если изучались параметры безопасности внутривенной формы парацетамола, была отмечена высокая безопасность и переносимость данного лекарственного средства. В специальном исследовании, посвященном безопасности двух режимов внутривенного введения парацетамола у взрослых — 1000 мг 4 раза в день или 650 мг 6 раз в день — снова была подтверждена высокая безопасность данного препарата независимо от используемого режима введения [45].

### **Экономическая эффективность**

Несмотря на то что внутривенная форма парацетамола стоит дороже, чем, например, его пероральные формы, во многих исследованиях была продемонстрирована способность данного препарата уменьшать количество вводимого опиоида, частоту опиоидсвязанных побочных эффектов, сокращать время пребывания в палатах интенсивной терапии и общую длительность пребывания в стационаре. В результате суммарная экономическая эффективность внутривенной формы парацетамола способна превышать таковую у его пероральных форм [46].

### **Заключение**

В подавляющем большинстве новых исследований была продемонстрирована эффективность и безопасность внутривенной формы парацетамола в борьбе с послеоперационной болью. Парацетамол должен быть признан препаратом первого выбора для использования в режимах мультимодальной аналгезии.

### **Список литературы**

1. Pasero C., Stannard D. The role of intravenous acetaminophen in acute pain management: a case-illustrated review // *Pain Manag. Nurs.* — 2012. — V. 13, № 2. — P. 107-124.
2. Jahr J.S., Lee V.K. Intravenous acetaminophen // *Anesthesiol. Clin.* — 2010. — V. 28, № 4. — P. 619-645.
3. Macario A., Royal M.A. A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain // *Pain Pract.* — 2011. — V. 11, № 3. — P. 290-296.
4. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen / Singla N.K., Parulan C., Samson R. et al. // *Pain Pract.* — 2012. — V. 12, № 7. — P. 523-532.
5. Brett C.N., Barnett S.G., Pearson J. Postoperative plasma paracetamol levels following oral or intravenous paracetamol administration: a double-blind randomised controlled trial // *Anaesth. Intensive Care.* — 2012. — V. 40, № 1. — P. 166-171.
6. Randomised controlled trial comparing oral and intravenous paracetamol (acetaminophen) plasma levels when given as preoperative analgesia / van der Westhuizen J., Kuo P.Y., Reed P.W., Hol-

- der K. // *Anaesth. Intensive Care.* — 2011. — V. 39, № 2. — P. 242-246.
7. Tramadol or paracetamol do not effect the diagnostic accuracy of acute abdominal pain with significant pain relief — a prospective, randomized, placebo controlled double blind study / Oğuzturk H., Özgür D., Turtay M.G. et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2012. — V. 16, № 14. — P. 1983-1988.
8. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis / Apfel C.C., Turan A., Souza K. et al. // *Pain.* — 2013. — V. 154, № 5. — P. 677-689.
9. Ali M.A., Siddiqui S. To compare methods used in our operating room for alleviating tourniquet pain // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2013. — V. 63, № 4. — P. 432-435.
10. Does intravenous paracetamol administration affect body temperature in neonates? / Hopchet L., Kulo A., Rayyan M. et al. // *Arch. Dis. Child.* — 2011. — V. 96, № 3. — P. 301-304.
11. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit / Memis D., Inal M.T., Kavaleci G. et al. // *J. Crit. Care.* — 2010. — V. 25, № 3. — P. 458-462.
12. Efficacy of intravenous paracetamol compared to dipyron and parecoxib for postoperative pain management after minor-to-intermediate surgery: a randomized, double-blind trial / Brodner G., Gogarten W., Van Aken H. et al. // *Eur. J. Anaesthesiol.* — 2011. — V. 28, № 2. — P. 125-132.
13. Wong I., St John-Green C., Walker S.M. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children // *Paediatr. Anaesth.* — 2013. — V. 23, № 6. — P. 475-495.
14. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial / Ceelie I., de Wildt S.N., van Dijk M. et al. // *JAMA.* — 2013. — V. 309, № 2. — P. 149-154.
15. Intravenous acetaminophen for pain after major orthopedic surgery: an expanded analysis / Sinatra R.S., Jahr J.S., Reynolds L. et al. // *Pain. Pract.* — 2012. — V. 12, № 5. — P. 357-365.
16. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery / Khalili G., Janghorbani M., Saryazdi H., Emaminejad A. // *J. Clin. Anesth.* — 2013. — V. 25, № 3. — P. 188-192.
17. Safety and efficacy of intravenous acetaminophen in the elderly after major orthopedic surgery: subset data analysis from 3, randomized, placebo-controlled trials / Jahr J.S., Breimeyer J.B., Pan C. et al. // *Am. J. Ther.* — 2012. — V. 19, № 2. — P. 66-75.
18. Pain relief after total hip replacement: oral CR oxycodone plus IV paracetamol versus epidural levobupivacaine and sufentanil. A randomized controlled trial / Divella M., Cecconi M., Fasano N. et al. // *Minerva Anesthesiol.* — 2012. — V. 78, № 5. — P. 534-541.
19. Randomised comparison of intravenous paracetamol and intravenous morphine for acute traumatic limb pain in the emergency department / Craig M., Jeavons R., Probert J., Bengier J. // *Emerg. Med. J.* — 2012. — V. 29, № 1. — P. 37-39.
20. Tsang K.S., Page J., Mackenney P. Can intravenous paracetamol reduce opioid use in preoperative hip fracture patients? // *Orthopedics.* — 2013. — V. 36, № 2 (Suppl.). — P. 20-24.
21. Comparison between two intraoperative intravenous loading doses of paracetamol on pain after minor hand surgery: two grams versus one gram / Cornesse D., Senard M., Hans G.A. et al. // *Acta Chir. Belg.* — 2010. — V. 110, № 5. — P. 529-532.
22. Intravenous paracetamol versus dexametopifen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial / Eken C., Serinken M., Elicabuk H. et al. // *Emerg. Med. J.* — 2014. — V. 31, № 3. — P. 177-181.
23. Multimodal pain management after spinal surgery for adolescent idiopathic scoliosis / Blanco J.S., Perlman S.L., Cha H.S., Delizzo K. // *Orthopedics.* — 2013. — V. 36, № 2 (Suppl.) — P. 33-35.
24. Acetaminophen improves analgesia but does not reduce opioid requirement after major spine surgery in children and adolescents / Hiller A., Helenius I., Nurmi E. et al. // *Spine (Phila Pa 1976).* — 2012. — V. 37, № 20. — P. E1225-E1231.
25. The efficacy of intravenous paracetamol versus tramadol for postoperative analgesia after adenotonsillectomy in children / Uysal H.Y., Takmaz S.A., Yaman F. et al. // *J. Clin. Anesth.* — 2011. — V. 23, № 1. — P. 53-57.
26. Intravenous paracetamol and dipyron for postoperative analgesia after day-case tonsillectomy in children: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study / Kocum A.I., Sener M., Caliskan E. et al. // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* — 2013. — V. 79, № 1. — P. 89-94.
27. Paracetamol reduces postoperative pain and rescue analgesic demand after robot-assisted endoscopic thyroidectomy by the transaxillary approach / Hong J.Y., Kim W.O., Chung W.Y. et al. // *World J. Surg.* — 2010. — V. 34, № 3. — P. 521-526.
28. Comparison of the analgesic effects of intravenous paracetamol and lornoxicam in postoperative pain following thyroidectomies / Arslan M., Çiçek R., Celep B. et al. // *Agri.* — 2011. — V. 23, № 4. — P. 160-166.
29. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery / Winger S.J., Miller H., Minkowitz H.S. et al. // *Clin. Ther.* — 2010. — V. 32, № 14. — P. 2348-2369.
30. Process control to measure process improvement in colorectal surgery: modifications to an established enhanced recovery pathway / Keller D.S., Stulberg J.J., Lawrence J.K., Delaney C.P. // *Dis. Colon Rectum.* — 2014. — V. 57, № 2. — P. 194-200.
31. Intravenous paracetamol versus morphine for renal colic in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial / Serinken M., Eken C., Turkcuier I. et al. // *Emerg. Med. J.* — 2012. — V. 29, № 11. — P. 902-905.
32. Paracetamol vs piroxicam to relieve pain in renal colic. Results of a randomized controlled trial / Grissa M.H., Claessens Y.E., Bouida W. et al. // *Am. J. Emerg. Med.* — 2011. — V. 29, № 2. — P. 203-206.
33. Opioid-sparing effect of intravenous paracetamol after percutaneous nephrolithotomy: a double-blind randomized controlled trial / Magsoudi R., Tabatabai M., Radfar M.H. et al. // *J. Endourol.* — 2014. — V. 28, № 1. — P. 23-27.
34. Efficacy of levobupivacaine infiltration to nephrostomy tract in combination with intravenous paracetamol on postoperative analgesia in percutaneous nephrolithotomy patients / Gokten O.E., Kilicarslan H., Dogan H.S. et al. // *J. Endourol.* — 2011. — V. 25, № 1. — P. 35-39.
35. IV paracetamol effect on propofol-ketamine consumption in paediatric patients undergoing ESWL / Eker H.E., Cok O.Y., Ergenoglu P. et al. // *J. Anesth.* — 2012. — V. 26, № 3. — P. 351-356.
36. Fentanyl-sparing effect of acetaminophen as a mixture of fentanyl in intravenous parent-/nurse-controlled analgesia after pediatric ureteroneocystostomy / Hong J.Y., Kim W.O., Koo B.N. et al. // *Anesthesiology.* — 2010. — V. 113, № 3. — P. 672-677.
37. Intravenous infusion of paracetamol versus intravenous pethidine as an intrapartum analgesic in the first stage of labor / Elbohuty A.E., Abd-Elrazek H., Abd-El-Gawad M. et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2012. — V. 118, № 1. — P. 7-10.
38. Paracetamol vs dexketoprofen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear / Akil A., Api O., Bektas Y. et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2014. — V. 34, № 1. — P. 25-28.
39. The effects of intravenous paracetamol on postoperative analgesia and tramadol consumption in cesarean operations / Kiliçaslan A., Tuncer S., Yüceaktaş A. et al. // *Agri.* — 2010. — V. 22, № 1. — P. 7-12.
40. Olonisakin R.P., Amanor-Boadu S.D., Akinyemi A.O. Morphine-sparing effect of intravenous paracetamol for post operative pain management following gynaecological surgery // *Afr. J. Med. Med. Sci.* — 2012. — V. 41, № 4. — P. 429-436.
41. The effects of preoperative intravenous acetaminophen in patients undergoing abdominal hysterectomy / Moon Y.E., Lee Y.K., Lee J., Moon D.E. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2011. — V. 284, № 6. — P. 1455-1460.
42. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial / Turkcuier I., Serinken M., Eken C. et al. // *Emerg. Med. J.* — 2014. — V. 31, № 3. — P. 182-185.

43. *Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam / Tuzuner Oncul A.M., Yazicioglu D., Alanoglu Z. et al. // Med. Princ. Pract. — 2011. — V. 20, № 5. — P. 470-476.*

44. *The effect of paracetamol on postoperative nausea and vomiting during the first 24 h after strabismus surgery: a prospective, randomised, double-blind study / Cok O.Y., Eker H.E., Pelit A. et al. // Eur. J. Anaesthesiol. — 2011. — V. 28, № 12. — P. 836-841.*

45. *Safety of multiple-dose intravenous acetaminophen in adult inpatients / Candiotti K.A., Bergese S.D., Viscusi E.R. et al. // Pain Med. — 2010. — V. 11, № 12. — P. 1841-1848.*

46. *Jahr J.S., Filocamo P., Singh S. Intravenous acetaminophen: a review of pharmaco-economic science for perioperative use // Am. J. Ther. — 2013. — V. 20, № 2. — P. 189-199.*

Получено 09.12.14 ■

Савустьяненко А.В.

Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького

#### ВНУТРІШНЬОВЕННА ФОРМА ПАРАЦЕТАМОЛУ: ДОСВІД СВІТОВИХ КЛІНІК ЗА ОСТАННІ 5 РОКІВ

**Резюме.** Внутрішньовенна форма парацетамолу порівняно з пероральною більш надійно підтримує ефективну концентрацію препарату в плазмі крові, що сприяє розвитку більш високого терапевтичного ефекту. Нові дослідження підтвердили, що застосування внутрішньовенної форми парацетамолу для боротьби з післяопераційним болем у мультимодальних режимах анальгезії призводить до зменшення частоти й кількості опіоїдів, що вводяться, і, як наслідок, пов'язаних із ними побічних ефектів. При цьому відмічено збільшення знеболюючого ефекту і більша задоволеність пацієнтів проведенням лікуванням. Часто скорочувався час перебування пацієнтів у палатах інтенсивної терапії та загальний час перебування в стаціонарах. У всіх дослідженнях, у яких вивчалася безпека внутрішньовенної форми парацетамолу, була відзначена висока безпека даного лікарського засобу для дорослих і дітей. Результати досліджень свідчать про те, що сумарна економічна ефективність внутрішньовенної форми парацетамолу здатна перевищувати таку у пероральних форм.

В огляді представлено досвід застосування світовими клініками внутрішньовенної форми парацетамолу для боротьби з післяопераційним болем за останні 5 років.

**Ключові слова:** парацетамол, внутрішньовенна форма, післяопераційний біль.

Savustyanenko A.V.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky,  
Donetsk, Ukraine

#### THE INTRAVENOUS FORM OF PARACETAMOL: EXPERIENCE OF THE WORLD CLINICS OVER THE PAST 5 YEARS

**Summary.** The intravenous form of paracetamol compared with oral more reliably maintains an effective drug concentration in blood plasma that promotes a more high therapeutic effect. Recent studies suggest that the use of an intravenous form of paracetamol for manage of postoperative pain as part of multimodal analgesia reduces the frequency and amount of administered opioids and, as a result, the associated side effects. Additionally was observed an increase of analgesic effect and greater patient satisfaction by the treatment. Often also was observed the reduction of the time of patient's stay in intensive care units and the total time of hospital admission. In all studies, if the safety of the intravenous form of paracetamol was examined, there was a high safety of the drug in adults and children. Studies indicate that the total economic efficiency of intravenous form of paracetamol is able to exceed that of the oral forms.

This review describes the experience of the application of intravenous form of paracetamol by world clinics for managing of postoperative pain over the last 5 years.

**Key words:** paracetamol, intravenous form, postoperative pain.