

ПАРАЦЕТАМОЛ, КАК КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СКЕЛЕТНОЙ ТРАВМОЙ

И. П. Шлапак, И. Р. Малыш, Л. В. Згржебловская

Национальная академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, Киев

Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф, Киев

Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи

Резюме. Статья посвящена оптимизации послеоперационной мультимодальной анальгезии у пациентов с тяжелой скелетной травмой. Доказано, что использование парацетамола, как компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии у пациентов с тяжелой скелетной травмой позволяет ограничить выраженность болевого синдрома, уменьшить глубину седации, значительно сократить объем использования наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде. Применение внутривенной формы парацетамола — препарата Инфулган — сопровождалось стабилизацией показателей среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, общего периферического сопротивления, периферической температуры. Повышение уровней печеночных трансаминаз в посттравматическом периоде были связаны с выраженностью и обширностью скелетной травмы, а не с назначением парацетамола.

Ключевые слова: *тяжелая травма, мультимодальная анальгезия, побочные явления, парацетамол.*

ПАРАЦЕТАМОЛ, ЯК КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКОЮ СКЕЛЕТНОЮ ТРАВМОЮ

І. П. Шлапак, І. Р. Малиш, Л. В. Згржебловська

Резюме. Стаття присвячена оптимізації післяопераційної мультимодальної анальгезії у пацієнтів з тяжкою скелетною травмою. Доведено, що використання парацетамолу, як компоненту післяопераційної мультимодальної анальгезії дозволяє значно знизити виразність болювого синдрому, зменшити глибину седатії, обмежити об'єм використання наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді. Застосування внутрішньовенної форми парацетамолу — препарату Інфулган — супроводжувалося стабілізацією показників середнього артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, загального периферичного опору, периферичної температури. Підвищення рівней печінкових трансаміназ у посттравматичному періоді були пов'язані з виразністю та тяжкістю травми, а не з призначенням парацетамолу.

Ключові слова: *тяжка травма, мультимодальна анальгезія, побічні явища, парацетамол.*

PARACETAMOL, AS A COMPONENT OF MULTI-MODAL POSTOPERATIVE ANALGESIA IN SEVERE TRAUMA CARE

I. P. Shlapak, I. R. Malysh, L. V. Zgrzheblowska

Summary. The article is devoted to the optimization of multimodal postoperative analgesia in severe trauma care. Paracetamol, as a component of multimodal analgesia decreases the severity of pain syndrome, has no sedation effect, limits opioid analgetic consumption. The i.v. form of paracetamol — Infulgan — provides the stabilization of mean arterial pressure, heart rate, peripheral resistance, peripheral temperature. The elevated rates of hepatic transaminases in post-traumatic period are associated with severity of trauma, but not with paracetamol prescription.

Keywords: *severe trauma, multimodal analgesia, adverse events, paracetamol.*

Адрес для переписки:

Шлапак Игорь Порфирьевич

д-р мед. наук, профессор

Национальная академия последипломного

образования им. П. Л. Шупика

02660, Киев, ул. Братиславская, 3

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня послеоперационная анальгезия, проводимая в отделениях интенсивной терапии направлена, в первую очередь, на предупреждение и лечение болевого синдрома у пациентов [1, 2]. К основным компонентам мультимодальной анальгезии относят: нейроаксиальную анальгезию, нестероидные противовоспалительные пре-

параты, наркотические анальгетики, ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) [3, 4].

Парацетамол сложно назвать нестероидным противовоспалительным препаратом, поскольку он обладает достаточно слабым противовоспалительным эффектом, он также является слабым ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ингибитором, поэтому его нельзя причислять к нестероидным противовоспалительным

препаратам [5]. К сожалению, данная ошибка достаточно часто встречается в некоторых научных статьях и даже в учебниках по фармакологии [6]. Наряду с этим, парацетамол обладает анальгетическим и антипиретическим эффектом при отсутствии противовоспалительных свойств [7]. Почему так происходит, объяснить достаточно сложно. Антипиретическими свойствами парацетамол обладает вследствие ингибиции синтеза простагландина в гипоталамусе [7]. Анальгетический эффект парацетамола можно объяснить несколькими гипотезами, которые включают ингибицию ЦОГ-2 и воздействие на ЦОГ-3 в центральной нервной системе [6]. Следует отметить, что относительно существования ЦОГ-3, сегодня ведется много разноречивых дискуссий. Другим вероятным механизмом действия парацетамола является его влияние на антиноцептивную систему путем стимуляции активности нисходящих серотонинэргических проводящих путей [6]. Сегодня также выдвигается версия о влиянии парацетамола на периферические опиоидные рецепторы [6].

Как свидетельствуют результаты ретроспективного обсервационного исследования, проведенного в Мельбурне (Австралия) в декабре 2009–августе 2010 г., парацетамол наиболее часто назначается у пациентов с сепсисом, причем, данный препарат назначается вне зависимости от того, есть у пациента гипертермия или нет [8].

Парацетамол всасывается в тонком кишечнике, его биодоступность после перорального применения составляет 70–90 %; 5–10 % парацетамола связывается с белками плазмы, поэтому объем распределения его достаточно велик [7]. Поскольку парацетамол является неионизированной субстанцией, он растворим в жирах и проникает через гемато-энцефалический барьер [7]. Метаболизм парацетамола происходит в печени, 63 % связывается с глюкуронатами, а 34 % связывается с сульфатами, что приводит к образованию водорастворимых метаболитов [7]. Около 1 % парацетамола экскретируется с мочой в неизменной форме. Согласно данным многих авторов, симптомы передозировки парацетамола наблюдаются при приеме 7,5–30 г или 15 мг/кг/сут [7]. По данным литературы, дозы парацетамола 5–30 г считаются токсичными [9].

Повреждение печени развивается при условии истощения запасов глутатиона, что ведет к накоплению *n*-acetylbenzoquinone imine (NAPQI), одному из метаболитов, который приводит к повреждению печени, причем при гистологическом исследовании повреждение печени выглядит как центральный лобулярный некроз [9]. Хроническое повреждение печени при регулярном использовании парацетамола наблюдается достаточно редко [9].

Несмотря на то, что гепатотоксичность парацетамола широко обсуждается в медицинской литературе, нефротоксичность данного препарата, зачастую остается за рамками проблемы [10]. Повреждение почек парацетамолом происходит при

длительном применении парацетамола на протяжении 2–5 дней в дозах, значительно меньших, чем гепатотоксичные [10]. Повреждение почек происходит вне зависимости от повреждения печени [10]. Парадоксально, что назначение глутатиона, как основного компонента детоксикационной терапии при передозировке парацетамола, может приводить к образованию нефротоксических соединений глутатиона, что приводит к активации каспаз и лизосомальных энзимов, которые в свою очередь, инициируют апоптоз, что ведет в свою очередь, к почечной дисфункции [10]. При патологическом исследовании у таких пациентов обнаруживается острый некроз почечных канальцев [10].

О чем гласят рекомендации 2008 г. относительно использования парацетамола, как компонента для послеоперационной анальгезии — Парацетамол рекомендуется как важный компонент мультимодальной анальгезии как при слабо выраженном болевом синдроме (VAS < 4 балла), умеренно выраженном болевом синдроме (VAS > 4 балла, длительность болевого синдрома менее 3 суток), значительно выраженном болевом синдроме (VAS > 6 баллов, длительность болевого синдрома более 7 суток) [11]. Парацетамол рекомендуется как для упреждающей анальгезии в дозе 1 г в/в, так и для послеоперационного обезболивания [11]. Стандартная суточная дозировка парацетамола — 4 г в сутки, у больных с наличием печеночной дисфункции данная доза снижается до 2–3 г в сутки [11]. Оценка эффекта парацетамола проводится по следующим критериям: выраженность болевого синдрома (VAS), уровень седации, частота дыхательных движений, побочные явления [11].

Парацетамол считается безопасным препаратом у беременных женщин, он не вызывает спонтанного прерывания беременности, не имеет тератогенного эффекта [12].

На Украинском фармацевтическом рынке появилась новая форма препарата парацетамола для внутривенной инфузии — Инфулган («Юрия-Фарм», Украина).

Цель исследования — изучение влияния Инфулгана, как компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии, на выраженность болевого синдрома и частоту развития побочных явлений у пострадавших с тяжелой скелетной травмой.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 42 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой с преобладанием травмы тазового кольца в возрасте от 17 до 58 лет. Тяжесть травмы по шкале ISS составляла ($25,6 \pm 5,7$) балла. Тяжесть состояния при поступлении пострадавших по шкале APACHE-II составила ($24,1 \pm 5,9$) балла. Уровень сознания при поступлении составлял ($11,4 \pm 3,6$) балла по шкале ком Глазго. В исследование были включены пострадавшие, которые находились в отделении интенсивной терапии более

3 суток и требовали проведения мультимодальной послеоперационной анальгезии.

У пострадавших обеих групп проводилась инфузионная, трансфузионная терапия, гемостатическая терапия, продленная ИВЛ, адреномиметическая коррекция норэпинефрином, раннее энтеральное питание в объеме 35 ккал/кг, профилактика стрессорного язвообразования ингибиторами протонной помпы в дозе 40 мг/сут; профилактика тромбоза глубоких вен низкомолекулярными гепаринами; антибактериальная терапия проводилась по принципу дезэскалации.

Мультимодальная послеоперационная анальгезия у травмированных была направлена на предупреждение и лечение болевого синдрома и оценивалась с применением шкалы VAS и интегративной шкалы измерения глубины седации, а также по уровню среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, общего периферического сопротивления, ударного объема, дозировки вводимого морфина, температура тела, активности АлАТ, АсАТ, МНО. Данные были оценены через 6, 12, 24, 36, 48 и 72 часа с момента поступления пациентов в отделение интенсивной терапии.

В зависимости от метода мультимодальной послеоперационной анальгезии пострадавшие были разделены на 2 группы. У 21 пострадавшего 1-й группы (группа контроля) послеоперационная мультимодальная анальгезия включала: кеторолак по 30 мг в/м каждые 8 часов, нефопам по 20 мг в/м каждые 6 часов, морфин 10 мг в/м по требованию

при неэффективности плановой терапии. У пациентов 2-й группы (группа исследования) данный комплекс мультимодальной послеоперационной анальгезии был дополнен плановой внутривенной инфузией парацетамола в дозе 1 г 4 раза в сутки. Проведение длительной эпидуральной анальгезии у данной категории пациентов было технически не возможным, поскольку у всех пациентов имела тяжелая травма тазового кольца, потребовавшая для стабилизации наложения аппарата внешней фиксации.

Результаты обработаны с помощью компьютерной программы Excel. Наличие различий между этапами исследования оценивали с использованием дисперсионного анализа повторных изменений, достоверность различий повторных изменений оценивали с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, представленные в таблице 1, парацетамол оказался весьма эффективным препаратом в контексте ограничения выраженности послеоперационного болевого синдрома у пациентов с тяжелой скелетной травмой.

Так, выраженность болевого синдрома по шкале VAS у пациентов в группе с использованием парацетамола к третьим суткам исследования оказалась на 32 % ниже, в тоже время, пациенты дан-

Таблица 1

Выраженность болевого синдрома у травмированных больных

Показатель	Время п/о периода, час	1-я группа	2-я группа
VAS, баллы	6	4,5 ± 0,03	4,3 ± 0,04; p2=0,96
	12	4,0 ± 0,04; p1=0,96	3,3 ± 0,03; p1=0,83; p2=0,24
	24	3,8 ± 0,03; p1=0,91	3,0 ± 0,02; p1=0,71; p2=0,15
	36	3,7 ± 0,02; p1=0,82	2,7 ± 0,01; p1=0,54; p2=0,04
	48	3,6 ± 0,02; p1=0,76	2,5 ± 0,02; p1=0,25; p2=0,03
	72	3,3 ± 0,03; p1=0,74	2,5 ± 0,02; p1=0,15; p2=0,09
Глубина седации по интегративной шкале, баллы	6	8,0 ± 0,07	8,3 ± 0,08; p2=0,96
	12	10,0 ± 0,12; p1=0,65	13,3 ± 0,13; p1=0,23; p2=0,14
	24	10,0 ± 0,28; p1=0,65	14,0 ± 0,22; p1=0,15; p2=0,04
	36	11,0 ± 0,45; p1=0,45	15,7 ± 0,31; p1=0,09; p2=0,03
	48	13,1 ± 0,42; p1=0,73	16,1 ± 0,32; p1=0,08; p2=0,09
	72	12 ± 0,33; p1=0,21	15,5 ± 0,32; p1=0,09; p2=0,12
Дозировки вводимого морфина, (суммарные), мг	6	20,1 ± 0,87	10,3 ± 0,98; p2=0,04
	12	40,5 ± 1,12; p1=0,05	20,3 ± 1,23; p1=0,05; p2=0,02
	24	60,2 ± 1,28; p1=0,03	24,0 ± 1,32; p1=0,03; p2<0,01
	36	91,6 ± 2,45; p1=0,01	35,7 ± 3,36; p1<0,01; p2<0,01
	48	113,1 ± 3,32; p1<0,01	56,1 ± 2,32; p1<0,01; p2<0,01
	72	152 ± 4,33; p1<0,01	75,5 ± 3,32; p1<0,01; p2<0,01

Примечания: p1 — достоверность изменений в сравнении с первым этапом исследования; p2 — достоверность отличий в сравнении с группой контроля.

ной группы были более активны (15 баллов против 12 по интегративной шкале оценки седации), а суммарная доза вводимого морфина с целью купирования болевого синдрома в группе исследования была в 2 раза меньше, чем в группе контроля. Это особенно важно, поскольку именно использование наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде зачастую ассоциируется с развитием депрессии дыхания, удлинением сроков экстубации, развитием тошноты, рвоты, нарушением моторики желудочно-кишечного тракта. Наши данные согласуются с результатами, полученными А. Choundhuri, 2011. В этом исследовании было показано, что использование парацетамола, как компонента упреждающей анальгезии при проведении операции лапароскопической холецистэктомии способствовало ограничению как выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде (3,3 против 5,2 согласно шкале VAS), а также способствовало ограничению использования фентанила в течение первых 24 час послеоперационного периода (50 против 150 мг) [13]. Исследователями D. Memis и M. T. Inal (2010) также было показано, что рутинное назначение парацетамола в дозе 4 г/сут после больших хирур-

гических операций в значимой степени ограничивало выраженность болевого синдрома, сокращало использование наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, сокращало время экстубации, ограничивало частоту развития тошноты и рвоты в послеоперационном периоде [14]. Однако, ряд авторов (A.D. Samson, N.G. Hunfeld, 2010), исследовав такие фармако-кинетические параметры как период полураспада, объем распределения, клиренс парацетамола при применении его в дозе 1 г 4 раза в сутки у критических пациентов полагают, что данной дозы недостаточно для достижения достаточного аналгетического эффекта [15]. В первую очередь, это связано с низкими концентрациями парацетамола в сыворотке крови на фоне использования рекомендуемой дозировки [15]. Именно поэтому, в дальнейшем, усилия фармакологов и клиницистов будут направлены на разработку новой схемы введения парацетамола для безопасной и адекватной анальгезии у критических пациентов [15].

Вторым, не менее важным аспектом, на наш взгляд, является влияние парацетамола на показатели гемодинамики у пациентов с тяжелой травмой. Как показано в таблице 2, в группе, где ис-

Таблица 2

Показатели гемодинамики и периферической температуры у травмированных больных

Показатель	Время п/о периода, час	1-я группа	2-я группа
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	6	74,5 ± 1,73	76,3 ± 2,4; p2=0,98
	12	72,4 ± 2,04; p1=0,91	83,3 ± 1,53; p1=0,73; p2=0,42
	24	76,8 ± 3,03; p1=0,99	85,4 ± 0,02; p1=0,71; p2=0,35
	36	73,7 ± 2,62; p1=0,82	88,7 ± 1,91; p1=0,66; p2=0,24
	48	74,6 ± 2,02; p1=0,99	90,5 ± 2,95; p1=0,55; p2=0,15
	72	73,3 ± 2,14; p1=0,81	94,5 ± 3,32; p1=0,45; p2=0,09
Частота сердечных сокращений, уд/мин	6	121,1 ± 4,47	119,2 ± 4,48; p1=0,91; p2=0,92
	12	105,1 ± 3,56; p1=0,81	104,2 ± 3,98; p1=0,81; p2=0,94
	24	98,2 ± 0,65; p1=0,65	90,3 ± 3,56; p1=0,71; p2=0,84
	36	101,2 ± 3,25; p1=0,75	91,3 ± 4,32; p1=0,72; p2=0,71
	48	103,4 ± 3,45; p1=0,79	84,5 ± 4,68; p1=0,65; p2=0,62
	72	95,5 ± 3,23; p1=0,77	85,6 ± 3,23; p1=0,66; p2=0,61
Общее периферическое сопротивление, дин×сек/см ⁵	6	1314 ± 12,87	1320 ± 14,28; p2=0,93
	12	1212 ± 11,42; p1=0,81	1230 ± 11,24; p1=0,82; p2=0,97
	24	1140 ± 15,82; p1=0,73	1210 ± 11,23; p1=0,79; p2=0,84
	36	1060 ± 10,25; p1=0,68	1224 ± 12,34; p1=0,81; p2=0,70
	48	960 ± 13,34; p1=0,41	1221 ± 12,88; p1=0,82; p2=0,35
	72	984 ± 9,33; p1=0,32	1234 ± 13,82; p1=0,93; p2=0,21
Периферическая температура, градусы Цельсия	6	36,0 ± 0,25	36,1 ± 0,06; p2=0,98
	12	36,5 ± 0,12; p1=0,85	36,6 ± 0,03; p1=0,85; p2=0,95
	24	36,9 ± 0,08; p1=0,73	36,8 ± 0,04; p1=0,73; p2=0,91
	36	37,1 ± 0,08; p1=0,65	36,9 ± 0,09; p1=0,72; p2=0,93
	48	37,5 ± 0,06; p1=0,54	37,1 ± 0,04; p1=0,71; p2=0,72
	72	38,1 ± 0,07; p1=0,43	37,3 ± 0,03; p1=0,53; p2=0,70

Примечания: p1 — достоверность изменений в сравнении с первым этапом исследования;
p2 — достоверность отличий в сравнении с группой контроля.

пользовался парацетамол, как компонент мульти-модальной послеоперационной анальгезии, уровень среднего артериального давления, общего периферического сопротивления оказались выше, а выраженность тахикардии ниже, чем в группе контроля.

Это вероятно связано, меньшими дозировками вводимого морфина в группе исследования и ограничением его вазодилатирующего эффекта в сравнении с группой контроля. Использование парацетамола не приводило к развитию гипотермии у травмированных пациентов, более того, применение данного препарата ограничивало выраженность синдрома системного воспалительного ответа к третьим суткам с момента травмы. Несмотря на то, что ряд исследователей (М. Boyle, 1997; М. Hersch 2004; А. Krajcova, 2012) описывают развитие гипотензии, снижение сердечного выброса и общего периферического сопротивления у критических пациентов после внутривенной инфузии парацетамола, данный факт, скорее всего, связан с купированием гипертермии после введения парацетамола у пациентов на фоне синдрома системного воспалительного ответа [16–18].

И наконец, еще один важный аспект: влияет ли парацетамол в дозе 4 г/сут на функцию печени— Это особенно важно, если учесть, что тяжелая скелетная травма практически всегда осложняется развитием коагулопатии и зачастую требует переливания больших доз эритроцитарной массы и плазмы.

Как показали исследования, представленные в таблице 3, в течение 3 суток посттравматического периода, у пациентов как группы контроля, так и группы исследования отмечались повышенные уровни трансаминаз, наряду с нормализацией к двенадцатому часу наблюдения уровня международного нормализованного соотношения.

Это связано с тем, что печень является центральным регулятором системного воспалительного ответа, который развивается в ответ на тяжелое травматическое повреждение [19]. Сразу после травмы, нарушения в функции печени связаны с формирующимся отеком печени. На модели у животных показано, что вес печени и соотношения веса печени к весу тела значительно увеличивается к 2–7 дню с момента травмы [20]. Поскольку содержание протеинов в печени снижено, предполагается, что увеличение веса печени связано с формированием отека, а не с увеличением числа гепатоцитов или увеличением синтеза белка. Отек печени ведет повреждению гепатоцитов и выделению печеночных ферментов [21]. Так, в посттравматическом периоде значительно увеличивается в плазме уровень щелочной фосфатазы, глутамин-оксалацетат-ацетатной трансаминазы, глутамин-пируватной трансаминазы. Уровень АлАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы увеличивается на 50–200 % в сравнении с нормальными значениями [22]. В первую неделю с момента травмы отмечают максимальные уровни вышеперечисленных ферментов, причем нормализация этих показателей отмечалась на третью-пятую неделю

Таблица 3

Показатели функции печени у травмированных больных

Показатель	Время п/о периода, час	1-я группа	2-я группа
АлАТ, ед	6	1,45 ± 0,03	1,51 ± 0,03; p2=0,98
	12	1,34 ± 0,01; p1=0,85	1,41 ± 0,02; p1=0,81; p2=0,83
	24	1,13 ± 0,02; p1=0,70	1,12 ± 0,04; p1=0,65; p2=0,91
	36	0,94 ± 0,03; p1=0,65	0,85 ± 0,05; p1=0,71; p2=0,81
	48	0,86 ± 0,04; p1=0,51	0,81 ± 0,03; p1=0,65; p2=0,85
	72	0,74 ± 0,02; p1=0,42	0,76 ± 0,02; p1=0,55; p2=0,89
АсАТ, ед	6	1,53 ± 0,05	1,52 ± 0,06; p2=0,94
	12	1,56 ± 0,04; p1=0,94	1,44 ± 0,04; p1=0,81; p2=0,83
	24	1,54 ± 0,03; p1=0,99	1,43 ± 0,07; p1=0,82; p2=0,81
	36	1,38 ± 0,02; p1=0,78	1,18 ± 0,04; p1=0,54; p2=0,66
	48	1,21 ± 0,03; p1=0,73	1,15 ± 0,03; p1=0,52; p2=0,76
	72	1,05 ± 0,06; p1=0,55	0,94 ± 0,08; p1=0,38; p2=0,72
Международное нормализованное соотношение	6	1,70 ± 0,12	1,6 ± 0,04; p2=0,97
	12	1,10 ± 0,17; p1=0,51	1,05 ± 0,05; p1=0,52; p2=0,95
	24	1,0 ± 0,13; p1=0,53	1,02 ± 0,03; p1=0,51; p2=0,96
	36	0,98 ± 0,09; p1=0,48	1,01 ± 0,05; p1=0,48; p2=0,88
	48	0,96 ± 0,08; p1=0,45	0,98 ± 0,04; p1=0,46; p2=0,95
	72	0,91 ± 0,08; p1=0,31	0,99 ± 0,03; p1=0,47; p2=0,71

Примечания: p1 — достоверность изменений в сравнении с первым этапом исследования; p2 — достоверность отличий в сравнении с группой контроля.

с момента травмы [22]. Следует отметить, что нами не было выявлено достоверных различий между группами ни в уровнях трансаминаз, ни в уровне международного нормализованного соотношения.

ВЫВОДЫ

1. Использование парацетамола, как компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии у пациентов с тяжелой скелетной травмой позволяет ограничить выраженность болевого синдрома, уменьшить глубину седации, значительно сократить использование наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде.
2. Применение внутривенной формы парацетамола — препарата Инфулган — сопровождалось стабилизацией показателей среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, общего периферического сопротивления, периферической температуры.
3. Повышение уровней печеночных трансаминаз в посттравматическом периоде были связаны с выраженностью и обширностью скелетной травмы, а не с назначением парацетамола.

ЛИТЕРАТУРА

1. The SUPPORT Principal Investigators. A controlled trial to improve care of seriously hospitalized patients. The study to understand prognosis and preferences for outcome and risks for treatments (SUPPORT). // JAMA.-1995.-Vol. 274.-P. 1591.
2. Mularski RA. Pain management in critical care unit // Crit. Care Clin-2004.-Vol. 20.-P. 381-382.
3. Freire AX, Afessa B. Characteristics associated with analgesia ordering in the intensive care unit and relationships with outcome // Crit Care Med-2002.-Vol. 30.-P.2468-2469.
4. Van der Leur JP, van der Schans CP. Discomfort and factual recollection in intensive care unit. // Crit Care-2004.-Vol.8.-P. 467-468.
5. Diener H. Leczenie bolu. Zespoly bolowe-metody postepowania. Urban and Partner, Wroclaw, 2005. — P. 294-296.
6. Rezende RM, Franca DS. Different mechanisms underlie the analgetic actions of paracetamol and dipyrone in a model of inflammatory pain // Br. J. Pharmacol -2008.-Vol.153.-P. 760-768.
7. Peck T. Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care, 2nd Edition; Greenwich Medical Media Ltd, 2003.
8. Selladurai S, Eastwood GM. Paracetamol therapy for septic critically patients: a retrospective observational study // Crit. Care Resus.-2011.-Vol. 13.-P. 181-186.
9. Chun LJ, Tong MJ. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure // J Clin Gastroenterology-2009.-Vol. 43.-P. 342-349.
10. Mazer M, Perronee J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity. Pathophysiology, clinical manifestations, and management // J Med Toxicol.-2008.-Vol.4.-P. 2-6.
11. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E. Usmierzenie bolu pooperacyjnego- zalecenia. // Bol.- 2008.-Vol. 1.-P. 6-15.
12. Bar-Oz B, Clementi M. Paracetamol in pregnancy, is it safe— Acomparative study // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol -2005.-Vol.119.-P. 176-178.
13. AH Choundhuri, R. Uppal. A comparison between intravenous paracetamol plus fentanyl and intravenous fentanyl alone for postoperative analgesia during laparoscopic cholecystectomy // Anesthesia Essays and Researches-2011.-Vol. 5.-P. 196-200.
14. Meis D, Inal MT, Kavalci G. Intravenous paracetamol reduced the use of opioids, extubation time, and opioid-related adverse effects after major surgery in intensive care unit // J Crit Care-2010.-Vol. 25.-P. 458-462.
15. AS Sampson, NG Hunfeld. Efficiency and pharmacokinetics of intravenous paracetamol in the critically ill patient // Crit Care.-2009.-Vol.13.-P. 165.
16. Boyle M, Hindy S, Torda TA. Paracetamol administration is associated with hypotension in critically ill.-Austr Crit Care.-1997.-Vol.10.-P. 120-122.
17. M. Hersh, L. Canter, M. Gurevitz. Intravenous paracetamol causes hypotension in critically ill patients // Critical Care. -2004.-Vol.8.-P. 244.
18. A. Kraicova, V. Matousek, F. Duska. Australian Critical Care.-2012.-Vol. 12. P.123-125.
19. Termeer C, Bernedix F, Sleeman G. Olygosaccharides of hyaluronan activate dendritic cells via TLR-4.// J. Exp. Med.-2002.-N. 195.-P. 99-111.
20. Jeschke MG, Mlcak RP, Herndon DN. Morphologic changes of liver after a severe thermal injury// Shock.-2005.-Vol. 24.-P. 533-538.
21. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN. Extended hypermetabolic response of the liver in severely burned pediatric patients// Arch. Surg.-2004.-Vol. 139.-P. 641-647.
22. Jeschke MG, Low JF, Spies M. Cell proliferation. Apoptosis, NF-kappaB expression, enzyme, protein and weight changes in livers of burned rats// Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-2001.-Vol. 280.-P. 1314-1320.