

СОДЕРЖАНИЕ

ВНУТРИВЕННЫЙ ПАРАЦЕТАМОЛ
в борьбе с послеоперационной болью

А.В. САВУСТЬЯНЕНКО, к.м.н., доцент кафедры фармакологии
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Парацетамол был синтезирован более 100 лет назад, в то время как его инъекционная форма появилась около десяти лет назад и с тех пор стала популярной более чем в 80 странах мира. В чем преимущества этой новой формы парацетамола? Почему она стала одной из наиболее часто используемых в борьбе с послеоперационной болью? Об этом мы и хотели бы рассказать читателю в нашем кратком обзоре в рамках выхода на рынок Украины препарата «Инфулган» — внутривенного парацетамола корпорации «Юрия-Фарм».

История внутривенной формы парацетамола

Парацетамол является труднорастворимым соединением, что не позволяло в течение многих лет разработать его инъекционную форму. Поэтому в клинической практике у детей и взрослых использовали внутривенный пропарацетамол — пролекарство парацетамола, основным недостатком которого было то, что у 20–40 % пациентов он вызывал боль в месте инъекции. Однако со временем ученым удалось-таки создать внутривенную форму парацетамола в виде очень разбавленного раствора (1000 мг/100 мл), которая вызывает боль при инъекции у 2 % пациентов. Внутривенный парацетамол одобрен и используется для лечения острой боли более чем в 80 странах мира. В Европейском союзе он был одобрен в 2002 г. и по состоянию на сегодняшний день является наиболее часто прописываемым инъекционным анальгетиком. Несколько лет назад в Великобритании инструкция для внутривенного применения парацетамола была дополнена новой возрастной группой — его разрешили применять у новорожденных и младенцев в возрасте < 1 года. В США были завершены клинические исследования внутривенного парацетамола у взрослых и детей, и в настоящее время он проходит процедуру одобрения в Управлении по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [2].

Краткая характеристика внутривенного парацетамола

Максимальная концентрация парацетамола после внутривенного введения в плазме крови достигается через 15 мин, период полувыведения у взрослых составляет 2,7 ч, у детей — 1,5–2 ч, у грудных детей — 3,5 ч [3]. Несмотря на то, что парацетамол был синтезирован более 100 лет назад, механизм его действия продолжает уточняться. В частности, все еще обсуждаются вопросы о том, действует ли он периферически и/или центрально и какой из путей болевой чувствительности при его введении затрагивается в большей степени. Потенциальным механизмом действия может быть ингибирование изоферментов циклооксигеназы, взаимодействие с эндогенными опиоидными путями, активация серотонинергического бульбоспинального пути, вовлечение оксида азота или активация каннабиноидно-ваниллоидной системы [4]. Тем не менее многие авторы склоняются к тому, что механизм действия является центральным и связан с ингибированием изоферментов циклооксигеназы. Парацетамол отличается от нестероидных противовоспалительных средств и наркотических анальгетиков тем, что редко вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [5]. Внутривенный парацетамол хорошо переносится, практически не вызывает побочных эффектов и не вступает во взаимодействие с другими препаратами. Он не оказывает выраженного влияния на агрегацию тромбоцитов и потому может

быть предпочтительным ненаркотическим анальгетиком при операциях с проблемным хирургическим кровотечением. Внутривенный парацетамол является безопасным и эффективным обезболивающим средством первого выбора при лечении легкой и умеренной послеоперационной боли в случаях, когда перораль-



ные средства непрактичны или когда требуется быстрое начало терапевтического эффекта с предсказуемым количеством введенной дозы [6].

У взрослых и детей массой более 50 кг максимальная разовая доза составляет 1 г парацетамола, максимальная суточная доза — 4 г парацетамола. Интервал между

введением препарата должен составлять не менее 4 ч. Обычно применяют от 1 до 4 инфузий в первые сутки от начала болевого синдрома (послеоперационный период), при необходимости продолжительность лечения может быть увеличена, однако она не должна превышать 72 ч (3 сут.) и общее количество 12 инфузий [4].

В исследовании Candiotti и соавт. [7] было показано, что парацетамол (1000 мг 4 раза в день или 650 мг 6 раз в день) характеризуется благоприятным профилем безопасности даже при длительном применении (5 дней).

Широкая доказательная база для внутривенного парацетамола
(в виде монотерапии или как одного из компонентов мультимодальной анальгезии)

Среди интегративных работ, в которых оценивалось применение внутривенного парацетамола сразу по нескольким показаниям, следует отметить исследование Görgcs и соавт. [8], которое было выполнено как открытое неконтролируемое наблюдательное исследование на базе 6 клинических центров. В него включили 601 пациента в возрасте $46,7 \pm 15,4$ года, которым выполняли амбулаторные хирургические вмешательства: **малые вмешательства на коленном суставе (71,4 %), небольшие гинекологические вмешательства (19,0 %) и операции по поводу варикозно расширенных вен (9,6 %)**. Средняя длительность операций составила 37 ± 21 мин. Парацетамол вводили внутривенно в дозе 1 г примерно за 30 мин до запланированного конца операций и наблюдали за пациентами до момента их выписки (в среднем 123 ± 58 мин). В результате оказалось, что назначение дополнительного обезболивающего средства понадобилось 57 % пациентов. Средняя интенсивность

ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

(важные исследования)

Чтобы ответить на вопрос, что положительного может дать назначение внутривенного парацетамола взрослым пациентам с послеоперационной болью, одна из групп авторов выполнила систематический обзор 16 соответствующих проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) из 9 стран мира, опубликованных в период с января 2005 по январь 2010 г. [1]. Все РКИ были квалифицированы как исследования, выполненные на высоком методическом уровне (5 баллов по шкале Джадада для оценки качества клинических исследований). В результате оказалось, что в 7 из 8 исследований, в рамках которых внутривенный парацетамол сравнивали с другим лекарственным средством (внутривенный парексикс — 3 исследования, внутривенный анальгин — 4 исследования, пероральный ибупрофен — 1 исследование), обезболивающий эффект парацетамола был сравним с таковым у перечисленных средств. В 12 из 14 исследований, в рамках которых внутривенный парацетамол сравнивали с внутривенным плацебо, была обнаружена большая эффективность парацетамола по сравнению с плацебо. В 10 из этих 14 исследований было сообщено о том, что назначение парацетамола приводило к уменьшению вводимой дозы опиоидных средств, уменьшению количества пациентов, которым требовалось назначение резервных обезболивающих средств (их назначали при неэффективности основной терапии), увеличению времени до первого приема резервных средств.

По результатам исследования авторы пришли к выводу, что внутривенный парацетамол является эффективным обезболивающим средством при большом количестве хирургических процедур.

В другой работе был выполнен обзор литературы по той же теме у детей [2]. Доступные данные свидетельствуют о том, что внутривенный парацетамол является эффективным и безопасным лекарственным средством для борьбы с послеоперационной болью у детей, если соблюдаются правила дозирования препарата в этой возрастной группе. Внутривенный парацетамол может использоваться как в виде монотерапии при легкой и умеренной послеоперационной боли, так и в сочетании с регионарными методами анальгезии.

Рассматриваемый препарат обладает потенциалом уменьшать вводимую дозу опиоидных средств. Авторы сообщают, что исследованию внутривенного парацетамола у детей посвящено гораздо меньше работ, чем у взрослых. Поэтому полученные выводы должны уточняться по мере выполнения новых исследований.

боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) спустя 15 мин после окончания операций составила 33,2 мм, а к моменту выписки — 19,2 мм (–13,9 балла). Относительное снижение боли было одинаковым при всех трех типах операций. Большинство пациентов достигали значений ВАШ < 30 мм и были классифицированы как респондеры (чувствительные к лечению). Парацетамол хорошо переносился, серьезные побочные эффекты зафиксированы не были (был зафиксирован лишь 1 побочный эффект, который, возможно, был связан с проводимым лечением). Большинство врачей (80,5 %) и пациентов (81,6 %) оценили эффективность лечения и удовлетворенность от него как «очень хорошие» или «хорошие». Таким образом, внутривенный парацетамол, используемый в виде монотерапии или в комбинации с другими анальгетиками, эффективен при послеоперационной боли и хорошо переносится пациентами с амбулаторными хирургическими вмешательствами.

анальгезии у детей максимальный эффект достигается через 1–2 часа после введения препарата. В ряде исследований (Anderson B., Arana A. et al.; Autret E.D.J. et al.) показано, что наименьший показатель по шкале боли определялся при плазменной концентрации парацетамола 11 мг/мл и выше, а при концентрации парацетамола в плазме 25 мг/мл обеспечивался надлежащий контроль боли у 60 % детей после тонзиллэктомии.

Хирургия ЛОР-органов

В рандомизированное контролируемое исследование F. Capici и соавт. [11] было включено 50 детей в возрасте от 2 до 5 лет, которым предстояло выполнить аденотонзиллэктомию. После индукции анестезии, включавшей также введение 2 мкг/кг фентанила, детям вводили внутривенно 15 мг/кг парацетамола или ректально 40 мг/кг парацетамола. В результате оказалось, что парацетамол при обоих способах введения обеспечивал хо-

рошую анальгезию в течение первых 6 ч исследования. Однако длительность анальгезии при использовании ректальной формы была больше (медиана — 10 ч, интерквартильный размах — 9–11 ч), чем при использовании внутривенной формы (7 ч, 6–10 ч). Результаты исследования подтверждают тот факт, что при использовании внутривенной формы парацетамола для борьбы с легкой и умеренной болью препарат должен вводиться каждые 6 ч (4 раза в сутки). Для уменьшения кратности введения может быть использована ректальная форма препарата.

В проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование T. Kemppainen и соавт. [12] было включено 74 пациента, которым после выполнения эндоскопической хирургии околоносовых пазух вводили внутривенно парацетамол в дозе 1 г (n = 36) или физиологический раствор (n = 38). В результате было получено ослабление боли в группе с парацетамолом по сравнению с плацебо-группой. В группе с парацетамолом меньше количество пациентов (9 из 36 — 25 %) нуждалось в применении резервного обезболивающего средства (оксикодон) по сравнению с плацебо-группой (27 из 38 — 71 %). Между группами не было обнаружено достоверных различий по возникающим побочным эффектам. Авторы сделали вывод о том, что парацетамол вызывает адекватное ослабление боли у пациентов с эндоскопической хирургией околоносовых пазух.

В проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование H. Ohnesorge и соавт. [13] было включено 87 пациентов в возрасте не менее 18 лет, которым выполняли операции по поводу рака молочной железы, включавшие сегментарные резекции или мастэктомии с подмышечной лимфаденэктомией или без нее. Три выделенные группы пациентов за 20 мин после операции и спустя 4, 10 и 16 ч после операции получали внутривенный парацетамол 1 г, внутривенный анальгин 1 г или плацебо. В результате было выяснено, что между группами не было достоверных различий по общему количеству потребленного морфина. Однако доля пациентов, которые вовсе не получали морфин в послеоперационном периоде, была выше в группе с парацетамолом (42 %) по сравнению с плацебо-группой (4 %). Способность к передвижениям наступала раньше в группе с парацетамолом (4,0 ± 0,2 ч) по

сравнению с группой с анальгином (4,6 ± 0,2 ч) и плацебо-группой (5,5 ± 1,0 ч). Основным вывод авторов сводился к тому, что введение парацетамола приводило к достоверному снижению количества пациентов, нуждающихся в назначении опиоидных анальгетиков при выполнении операций по поводу рака молочной железы.

Кардиохирургия

В ходе одного из проспективных рандомизированных исследований [14] было показано, что назначение внутривенного парацетамола при операциях аортокоронарного шунтирования приводит к некоторому снижению количества вводимых опиоидов по сравнению с таблетированной формой парацетамола (17,4 ± 7,9 мг по сравнению с 22,1 ± 8,6 мг; p = 0,016). Однако вопрос о том, является ли это снижение клинически значимым, остается открытым.

Акушерство и гинекология

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Y.E. Moon и соавт. [15] было включено 76 женщин, которым за 30 мин до абдоминальной гистерэктомии вводили внутривенно парацетамол в дозе 2 г или плацебо. В послеоперационном периоде пациентам вводился гидроморфин (0,2 мг в расчете на 1 болюсную инъекцию) с помощью специального устройства, которым управляли сами пациенты. В результате было выяснено, что в группе с парацетамолом потребление гидроморфина было достоверно ниже во всех контрольных точках времени (1, 2, 5, 12 и 24 ч после операции; p = 0,013), а общее количество гидроморфина, введенного за 24 ч, было меньше на 30 %. В той же группе была достоверно ниже частота послеоперационной тошноты и рвоты (p < 0,05). Авторы пришли к выводу, что внутривенный парацетамол уменьшал количество вводимого гидроморфина и частоту опиоид-связанных побочных эффектов у пациентов с абдоминальной гистерэктомией.

В исследовании J.A. Alhashemi и соавт. [16] 45 пациенткам с намечавшимся кесаревым сечением (доношенная беременность) за 30 мин до операции вводили внутривенно парацетамол 1 г + пероральное плацебо или перорально 400 мг ибупрофена + внутривенное плацебо. Затем введение препаратов повторяли каждые 6 ч. В результате исследования оказалось, что препараты обладают одинаковой обезболивающей активностью, обуславливают одинаковое количество введенного морфина и высокую, но одинаковую удовлетворенность пациентов обеспечиваемой анальгезией. Авторы пришли к выводу, что внутривенный парацетамол является рациональной альтернативой пероральному ибупрофену для обезболивания после операций кесарева сечения.

Урология

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, которым выполняли уретеронеоцистостомию, было сообщено, что внутривенное введение парацетамола приводило к уменьшению количества вводимого фентанила и снижению связанной с фентанилом частоты побочных эффектов.

Хирургическая стоматология

В исследовании, посвященном хирургической реставрации зубов у детей, внутривенный парацетамол, хотя и несколько уступал по обезболивающей эффективности внутримышечному меперидину, приводил к более ранней выписке пациентов, что обуславливало значительный экономический эффект. Поэтому авторы считают, что нужно проводить дальнейшие исследования, направленные на поиск возможностей использования парацетамола при данном типе операций.

Выводы

При выполнении большого количества хирургических вмешательств назначение парацетамола внутривенно в стандартных дозировках в виде монотерапии или в составе мультимодальной анальгезии приводит к развитию выраженного обезболивающего эффекта, снижению количества вводимых опиоидов и частоты обусловленных ими побочных эффектов.

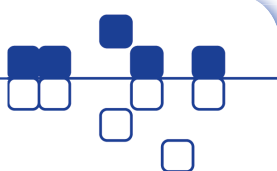
На украинском фармацевтическом рынке парацетамол для внутривенного введения зарегистрирован под торговым названием «Инфулган» («Юрия-Фарм»). «Инфулган» выпускается во флаконах по 20, 50 и 100 мл, содержащих 10 мг парацетамола в 1 мл раствора.

Литература

- 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.
- Maxwell L. IV Acetaminophen: On the horizon? Should it be used for analgesia in children? Is there evidence for safety and efficacy? // www.pac.chla-accm.org.
- Инструкция к применению препарата инфулган // <http://compendium.com.ua/info/173304/jurija-farm/infulgan>
- Mattia A., Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen) // Minerva Anesthesiol. — 2009. — V. 75, № 11. — P. 644-653.
- Jahr J.S., Lee V.K. Intravenous acetaminophen // Anesthesiol. Clin. — 2010. — V. 28, № 4. — P. 619-645.
- Smith H.S. Perioperative intravenous acetaminophen and NSAIDs // Pain. Med. — 2011. — V. 12, № 6. — P. 961-981.
- Candiotti K.A., Bergese S.D., Viscusi E.R. et al. Safety of multiple-dose intravenous acetaminophen in adult inpatients // Pain Med. — 2010. — V. 11, № 12. — P. 1841-1848.
- Göröcs T.S., Lambert M., Rinne T. et al. Efficacy and tolerability of ready-to-use intravenous paracetamol solution as monotherapy or as an adjunct analgesic therapy for postoperative pain in patients undergoing elective ambulatory surgery: open, prospective study // Int. J. Clin. Pract. — 2009. — V. 63, № 1. — P. 112-120.
- Cornesse D., Senard M., Hans G.A. et al. Comparison between two intraoperative intravenous loading doses of paracetamol on pain after minor hand surgery: two grams versus one gram // Acta Chir. Belg. — 2010. — V. 110, № 5. — P. 529-532.
- Hong J.Y., Won H.S., Kim W.O., Kil H.K. Fentanyl sparing effects of combined ketorolac and acetaminophen for outpatient inguinal hernia repair in children // J. Urol. — 2010. — V. 183, № 4. — P. 1551-1555.
- Capici F., Ingelmo P.M., Davidson A. et al. Randomized controlled trial of duration of analgesia following intravenous or rectal acetaminophen after adenotonsillectomy in children // Br. J. Anaesth. — 2008. — V. 100, № 2. — P. 251-255.
- Kemppainen T., Kokki H., Tuomilehto H. et al. Acetaminophen is highly effective in pain treatment after endoscopic sinus surgery // Laryngoscope. — 2006. — V. 116, № 12. — P. 2125-2128.
- Ohnesorge H., Bein B., Hanss R. et al. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial // Eur. J. Anaesthesiol. — 2009. — V. 26, № 8. — P. 648-653.
- Petersson P.H., Jakobsson J., Owall A. Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2005. — V. 19, № 3. — P. 306-309.
- Moon Y.E., Lee Y.K., Lee J., Moon D.E. The effects of preoperative intravenous acetaminophen in patients undergoing abdominal hysterectomy // Arch. Gynecol. Obstet. — 2011. — V. 284, № 6. — P. 1455-1460.
- Alhashemi J.A., Alotaibi Q.A., Mashaat M.S. et al. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCA after Cesarean delivery // Can. J. Anaesth. — 2006. — V. 53, № 12. — P. 1200-1206. ■

ШИРОКАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА:

- В общей хирургии
- Детской хирургии
- Хирургии ЛОР-органов
- Онкохирургии
- Кардиохирургии
- Акушерстве и гинекологии
- Урологии
- Хирургической стоматологии



Общая хирургия

В работе D. Cornesse и соавт. [9] сравнили эффективность и безопасность внутривенного парацетамола в дозах 1 и 2 г у взрослых пациентов (n = 60) с малыми оперативными вмешательствами на кистях. Препарат начинали вводить перед операцией и затем через каждые 6 ч. В результате оказалось, что спустя 24 ч интенсивность боли по вербальной числовой шкале была ниже в группе принимавших 2 г парацетамола по сравнению с 1 г препарата. Между группами не было различий по необходимости в использовании резервных обезболивающих средств, качеству сна и удовлетворенности пациентов. Таким образом, парацетамол в дозе 2 г оказался эффективнее по сравнению с дозой 1 г этого же препарата без развития видимых побочных эффектов.

Детская хирургия

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании Hong и соавт. [10] были изучены 55 детей в возрасте от 1 до 5 лет, которым амбулаторно выполняли герниопластику паховой грыжи. После индукции общей анестезии 28 детей получили внутривенно 1 мг/кг кеторолака и 20 мг/кг парацетамола, 27 детей — аналогичный объем физиологического раствора. Все дети до выполнения разреза получили внутривенно 1 мкг/кг фентанила. В результате оказалось, что в группе с кеторолаком/парацетамолом меньшему количеству пациентов пришлось вводить фентанил в послеоперационном периоде (28,6 против 81,5 %), а общая доза введенного фентанила была ниже (0,54 против 1,37 мкг/кг). Сразу после операции интенсивность боли была достоверно выше в контрольной группе, но в конце концов снижалась. Авторы пришли к выводу, что дооперационное внутривенное введение кеторолака и парацетамола является простым, безопасным и эффективным способом ослабления послеоперационной боли и одновременного снижения количества вводимого фентанила у детей, которым выполняют амбулаторную герниопластику паховой грыжи.

При применении внутривенного парацетамола с целью послеоперационной