

УДК 613.896

КОБЕЛЯЦКИЙ Ю.Ю.

Зав. кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛГЕЗИИ

Резюме. В статье дан обзор эффектов парацетамола, охарактеризованы его лекарственные формы. На основании данных доказательной медицины показаны преимущества внутривенных форм парацетамола в послеоперационной аналгезии.

Ключевые слова: парацетамол, послеоперационная аналгезия, безопасность.

Парацетамол (ацетаминофен) является единственным представителем парааминофенолов, который используется в клинической практике в качестве эффективного анальгетика и антипиретика. Он быстро абсорбируется из тонкого кишечника после приема внутрь с биодоступностью от 63 до 89 % (Oscier & Milner, 2009), что определяет возможность получить хороший анальгетический эффект при приеме внутрь. Кроме того, широко используется ректально и внутривенно.

С 1997 года на кафедре анестезиологии и интенсивной терапии под руководством члена-корреспондента НАН и НАМН Украины, профессора Л.В. Усенко было начато проведение исследований, направленных на оптимизацию послеоперационного обезболивания в различных областях хирургии. Начало этим работам положило изучение действия препаратов парацетамола и их комбинаций. Это нашло отражение в серии публикаций (Усенко Л.В. с соавт., 1997, 2000; Кобеляцкий Ю.Ю. с соавт., 1997, 2000, 2001, 2002).

Механизм действия

Точный механизм реализации эффектов парацетамола остается не до конца ясным. В отличие от опиоидов у него нет известных эндогенных мест связывания, а в отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП) он не подавляет активность периферической циклооксигеназы. В последнее время появляются данные о центральном антиноцицептивном эффекте парацетамола, который реализуется по пути L-аргинин — NO. Хотя механизм анальгетической эффективности парацетамола остается неустановленным, он может прямо или косвенно угнетать центральные циклооксигеназы (в частности, ЦОГ-3). Среди других возможных важных механизмов упоминаются активация эндоканнабиноидной системы и спинальных серотонинергических путей (Bertolini et al., 2006; Botting, 2006; Pickering et al., 2006; Mallet et al., 2008; Pickering et al., 2008). Установлено предотвращение парацетамолем продукции простагландинов на уровне кле-

точной транскрипции независимо от циклооксигеназной активности (Mancini et al., 2003). Связь с серотонинергическими механизмами доказана у добровольцев, когда совместное введение антагонистов серотониновых рецепторов тропisetрона и гранisetрона блокировало анальгетические эффекты парацетамола (Pickering et al., 2006; Pickering et al., 2008). Клиническое значение этих находок еще не доказано. Таким образом, многие авторы среди основных механизмов реализации эффектов парацетамола упоминают ингибирование изоферментов циклооксигеназы, взаимодействие с эндогенными опиоидными путями, активацию серотонинергического бульбоспинального пути, вовлечение оксида азота или активацию каннабиноидно-ваниллоидной системы (Mattia A. et al., 2009).

Эффективность

Парацетамол эффективен для устранения острой боли (Toms et al., 2008; Toms et al., 2009; Weil et al., 2007). Эффективность его может варьировать в зависимости от модели боли (Oscier & Milner, 2009). Отмечена значительно меньшая эффективность препарата при ортопедических процедурах в сравнении со стоматологическими (Gray et al., 2005). В раннем послеоперационном периоде пероральное введение может привести к значительным колебаниям плазменной концентрации препарата после одинаковой его дозы, оставаясь в субтерапевтических концентрациях у части пациентов (Holmer Pettersson et al., 2004). В одинаковых дозах пероральный парацетамол был менее эффективным и его действие развивалось медленнее в сравнении с внутривенным, но было эффективнее ректального. Быстрорастворимые таблетки парацетамола абсорбировались значительно быстрее, чем обычная его форма (Rygnestad et al., 2000). Он показал равную эффективность со многими НСПВП, такими как кеторолак (Varrassi et al., 1999; Zhou et al., 2001), диклофенак (Hynes et al., 2006) и метамизол (Landwehr et al., 2005). В то же время по эффективности он не уступал морфину с лучшей переносимостью после челюстно-лицевых

операций (Van Aken et al., 2004), хотя имелось доказательство «эффекта потолка» (Hahn et al., 2003). В сравнении с парекоксибом пропарацетамол (внутривенный предшественник парацетамола) вызывал аналогичную степень опиоидсохраняющего эффекта после операции, хотя при использовании парекоксиба пациенты чаще оценивали эффективность анальгезии как хорошую и отличную (Beaussier et al., 2005).

Комбинации парацетамола и НСПВП оказались более эффективными в сравнении с изолированным его использованием, но доказательства преимуществ одних НСПВП перед другими были ограничены и не имели определенного клинического значения (Hyllested et al., 2002; Romsing et al., 2002). Кроме того, стоимость такой комбинации значительно выше. Важной стратегией использования ректального парацетамола также является его комбинация с НСПВП. Даже у детей после ортопедических операций, в отличие от операций на мягких тканях, комбинация 100 мг/кг ацетаминофена и 4 мг/кг кетопрофена оказалась эффективной (Hiller A. et al., 2006). Парацетамол (15 мг/кг) показал равную эффективность с трамadolом (1 мг/кг) у детей после тонзиллэктомии как в отношении эффективности, так и по побочным эффектам (Uysal H.Y. et al., 2011).

Однократное введение внутривенного парацетамола. Согласно Кокрановскому обзору Tzortzopoulou A. et al., (2011) оценили эффективность использования внутривенного парацетамола и пропарацетамола (предшественника парацетамола) у взрослых и детей для послеоперационного обезболивания. Показано, что внутривенные формы парацетамола и пропарацетамола обеспечивали эффективную анальгезию в течение 4 часов у 37 % пациентов с болью после операций. Внутривенный парацетамол оказался более эффективным анальгетиком в сравнении с пропарацетамолом.

Внутривенные формы парацетамола широко используются как эффективные анальгетики после операций (Sinatra et al., 2005). В аналогичных дозах его действие развивалось быстрее, чем пероральной формы парацетамола (Moller, Sindet-Pedersen et al., 2005). При одинаковой анальгетической эффективности частота боли в месте инфузии была значительно меньше после использования внутривенного парацетамола в сравнении с его прешественником пропарацетамолом (Moller, Juhl et al., 2005). В связи с хорошей биодоступностью и устойчивостью перорального парацетамола использование внутривенной формы должно быть ограничено только клиническими ситуациями, когда прием препарата внутрь невозможен или нежелателен.

Особый интерес представляет эта форма препарата для анестезиологической практики, так как характеризуется быстрым достижением максимальной плазменной концентрации — через 15 мин, период полувыведения у взрослых составляет 2,7 ч, у детей — 1,5–2,0 ч, у грудных детей — 3,5 ч (цит. по Савустьяненко А.В., 2012).

Важным является вопрос о **наиболее эффективных дозировках парацетамола**. У взрослых и детей массой более 50 кг максимальная разовая доза составляет 1 г парацетамола, максимальная суточная доза — 4 г парацетамола. Интервал между введениями 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.), а общее количество инфузий — 12 (Mattia A. et al., 2009).

Роль **однократной дозы парацетамола** доказана в лечении послеоперационной боли. После удаления зубов показано преимущество пероральной дозы 1000 мг в сравнении с более низкими дозами (Weil et al., 2007). В метаанализе 1000 мг имели преимущество перед 500 мг (McQuay & Moore, 2007). В более широких метаанализах не показана зависимость «доза — ответ» среди доз 500, 600–650 и 975–1000 мг; уровень побочных эффектов в них был сравним с плацебо (Toms et al., 2008). Сравнение 2 высокодозовых режимов перорального парацетамола у молодых пациентов при удалении третьего моляра не показало различия дозировок 90 и 60 мг/кг (Zacharias et al., 2007). У аналогичной группы пациентов в другом исследовании внутривенное введение 2 г парацетамола оказалось более эффективным в сравнении с 1 г в отношении обезболивания (Juhl et al., 2006).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Wininger S.J. et al., 2010) у пациентов после лапароскопической хирургии с болью средней и тяжелой степени показана эффективность обеих дозировок парацетамола (1000 мг каждые 6 часов и 650 мг каждые 4 часа). Следует отметить побочные эффекты в виде запоров, метеоризма, тошноты и головной боли. После больших абдоминальных операций парацетамол в дозе 4 г в день в добавление к меперидину сокращал использование опиоидов, время экстубации и связанные с опиоидами побочные эффекты в ОИТ (Memis D. et al., 2010). Показана полезность парацетамола как компонента многокомпонентной анальгезии. В работе турецких авторов отмечается эффективность добавления парацетамола к лидокаину для проведения внутривенной региональной анестезии (Sen H. et al., 2009). К 3 мг/кг лидокаина добавляли внутривенный парацетамол 300 мг. Это позволяло уменьшить турникетную боль, повысить качество анестезии и снизить потребление анальгетиков после операции.

Стандартная дозировка 1 г внутривенного парацетамола была эффективнее в большинстве опубликованных исследований. В работе Cakan T. et al. (2008) пациенты при поясничных ламин- и дискэктомиях получали 1 г парацетамола в конце операции и в течение первых суток. Отмечено повышение анальгетического потенциала без снижения побочных эффектов наркотических анальгетиков. По эффективности анальгезии после лапароскопической холецистэктомии парацетамол не уступал

парекоксибу и вызывал меньшую потребность в анальгетической медикации в сравнении с ним в 1-й день после операции. 10 мг внутривенного дексаметазона во время операции являются хорошей добавкой к обоим режимам анальгезии (Tiirpana E. et al., 2008). Внутривенный парацетамол является оправданной альтернативой пероральному ибупрофену в качестве добавки к контролируемой пациентом анальгезии (КПА) морфином после кесарева сечения (Alhashemi J.A. et al., 2008). Немецкими авторами показана эквивалентность внутривенного парацетамола 1 г в сравнении с 1 г дипирона после операций по поводу рака молочной железы (Kampe S. et al., 2006). Аналогичные результаты при хирургии сетчатки показаны Landwehr S. et al. (2005). При минидискэктомии дипирон превосходит по эффективности парацетамол, парекоксиб и плацебо в раннем послеоперационном периоде с минимальными побочными эффектами (Grundmann U. et al., 2006).

В амбулаторной хирургии кисти парацетамол 1 г показал сравнимую эффективность с метамизолом с небольшим количеством побочных эффектов. Трамадол был более эффективен в качестве анальгетика, но значительно уступал вышеуказанным препаратам в отношении побочных эффектов (Rawal N. et al., 2001).

Внутривенный парацетамол является безопасным и эффективным обезболивающим средством первого выбора при лечении легкой и умеренной послеоперационной боли в случаях, когда пероральные средства непрактичны или когда требуется быстрое наступление эффекта (Smith H.S., 2011). В некоторых клинических ситуациях дополнение к НСПВП парацетамола способно нивелировать их негативное влияние. Так, добавление парацетамола к диклофенаку позволило снизить его негативное влияние на формирование костной мозоли.

В спинальной хирургии пропарацетамол показал свою эффективность в комбинации с морфином и снижал его потребление (Hernández-Palazón J. et al., 2001). 2 г парацетамола имели преимущество перед 1 г при малых операциях на кисти (D. Cornesse et al., 2010). Описаны превентивные эффекты внутривенного парацетамола (Arici S. et al., 2009) у пациентов при абдоминальной гистерэктомии. 1 г парацетамола вводили за 30 мин до индукции в наркоз или за 30 мин до окончания операции. Это обеспечивало хорошее качество послеоперационной анальгезии со снижением потребления опиоидов и минимальными побочными эффектами. В другой работе, посвященной спинальной хирургии, не показано аналогичного эффекта (Toygar P. et al., 2008).

Заслуживает внимания мнение ключевых экспертов в области лечения послеоперационной боли. Профессор Hugo Van Aken, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии, зам. медицинского директора Университетского госпиталя г. Мюнстер (Германия), отмечает, что внутривенный парацетамол является препаратом выбора в послеоперационном периоде для всех пациентов, которые не получают местные анестетики.

Обобщенную стратегию лечения послеоперационной боли в данной клинике можно представить следующим образом:

— около 90 % хирургических пациентов испытывают послеоперационную боль слабой или умеренной интенсивности. Как правило, они получают комбинацию внутривенного парацетамола и НСПВП в качестве терапии выбора. В том случае, если применения этой комбинации недостаточно для облегчения боли, дополнительно назначают опиоиды;

— оставшиеся 10 % пациентов, которые в послеоперационном периоде испытывают боль сильной интенсивности, находятся под наблюдением специалистов службы по острой боли. В 2002 г. 71 % пациентов была назначена контролируемая пациентом эпидуральная анестезия, 23 % применялись другие методы регионарной анестезии и 6 % — внутривенная контролируемая пациентом анальгезия;

— больных, получавших контролируемую пациентом эпидуральную анестезию, через 2 дня постепенно переводили на стандартную обезболивающую терапию. С этой целью использовали внутривенный парацетамол;

— больным, получавшим контролируемую пациентом анальгезию, одновременно вводили внутривенный парацетамол и НСПВП. Таким образом удалось прекратить применение опиоидов.

Внутривенный парацетамол является анальгетиком выбора в послеоперационном периоде для всех пациентов, которым не проводится эпидуральная анестезия в послеоперационном периоде. Он вводится в ходе операции, за 30 мин до окончания хирургического вмешательства, после чего повторные инфузии осуществляются каждые 6 ч. Общая суточная доза у взрослых составляет 4 г.

Применение внутривенного парацетамола в повседневной практике с 1995 г. выявило следующие его положительные свойства: его анальгезирующий эффект хорошо доказан; его воздействие в раннем послеоперационном периоде является более быстрым и эффективным, чем перорального парацетамола; выраженный обезболивающий эффект позволяет снизить дозу морфина; это препарат с высоким уровнем безопасности.

Более того, внутривенная форма парацетамола очень удобна, так как не требует разведения и может вводиться непосредственно медицинской сестрой. Вследствие этого **внутривенный парацетамол, по мнению авторов, должен стать основным препаратом для лечения послеоперационной боли в Германии, так как ни один из доступных анальгетиков не обладает таким перечнем преимуществ** (Brodner G. et al., 2000).

Парацетамол является эффективной добавкой к опиоидной анальгезии, **снижая потребность в наркотических препаратах на 20–30 % при обычном режиме дозирования даже при использовании его пероральных или ректальных форм** (Romsing et al., 2002). Использование перорального парацетамола в более высоких ежедневных дозах (1 г каждые 4 часа) в добавление

к КПА морфином уменьшало интенсивность боли, сокращало длительность использования КПА и повышало удовлетворение больных (Schug et al., 1998). В другом метаанализе комбинация парацетамола и КПА опиоидами снижала потребление морфина, но не оказывала влияния на повышение эффективности обезболивания и количество вызванных опиатами побочных эффектов (Elia et al., 2005; Remy et al., 2005).

Безопасность

Самым важным преимуществом парацетамола на сегодняшний день является его безопасность. 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 гемостазом. Не следует забывать, что препарат взаимодействует с варфарином с увеличением МНО (Mahe et al., 2005; Parga et al., 2007).

Парацетамол, особенно внутривенный, обладает меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с НСПВП и может использоваться в случаях, когда последние противопоказаны (астма, пептическая язва в анамнезе и др.). Он отличается от нестероидных противовоспалительных средств и наркотических анальгетиков редкими побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы (Jahr J.S., 2010). Ограниченно (осторожно или в сниженных дозировках) парацетамол применяется у больных с активными заболеваниями печени, алкоголизмом в анамнезе и дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. С другой стороны, некоторые авторы указывают на то, что он может использоваться безопасно при патологии печени и имеет преимущество перед НСПВП, а также что терапевтические дозировки парацетамола, по крайней мере при кратковременном использовании, маловероятно вызовут гепатотоксичность у пациентов, которые принимают средние или большие дозы алкоголя (Benson et al., 2005; Graham et al., 2005; Oscier & Milner, 2009). Не существует доказательств, что пациенты со сниженными запасами глутатиона (пациенты с нарушением питания, циррозом, гепатитом С или ВИЧ) имеют повышенный риск печеночной дисфункции при использовании терапевтических доз парацетамола (Benson et al., 2005; Graham et al., 2005; Oscier & Milner, 2009). По мнению Brodner et al. (2000), не стоит переоценивать риск печеночных осложнений при использовании парацетамола. По их мнению, **гепатотоксическое действие не является существенной проблемой, так как оно всегда связано с неправильным применением препарата.** Даже при использовании многократных доз внутривенного парацетамола (1 г каждые 6 часов и 650 мг каждые 4 часа) у 213 взрослых пациентов для лечения острой боли и лихорадки длительностью до 5 дней

он оказался безопасным и хорошо переносимым (Candiotti K.A. et al., 2010). Потребовалось исключение из исследования только 8 % пациентов с выраженной сопутствующей патологией вследствие побочных эффектов. Большинство негативных эффектов со стороны печени расценивались в контексте основной патологии, травмы и операции и не были следствием введения парацетамола.

На основании вышеизложенного и собственного опыта использования парацетамола и его комбинаций с другими анальгетиками можно утверждать, что появление внутривенной формы парацетамола — препарата Инфулган (корпорация «Юрия-фарм») позволит повысить эффективность анальгезии после оперативных вмешательств в различных областях хирургии, обеспечить опиоидсберегающие эффекты обезболивания, более полно реализовать стратегию многокомпонентной анальгезии, нивелировать некоторые побочные эффекты других анальгетиков, повысить безопасность анальгезии и оптимизировать соотношение «польза — риск» анальгезии.

Список литературы

1. Кобеляцкий Ю.Ю. Використання продеїну для післяопераційного знеболювання в спинальній нейрохірургії // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая. 2001; 2: 88-93.
2. Кобеляцкий Ю.Ю. Выбор опережающего обезболивания у больных при поясничной дискэктомии // Харківська хірургічна школа. 2002; 3 (4): 99-106.
3. Кобеляцкий Ю.Ю., Зноскова І.О. Оцінка післяопераційного знеболювання препаратами парацетамолу у хворих на хронічний епітїмпаніт після загальнопорожнинних операцій на середньому вусі // Український медичний часопис. 2002; 6 (32): 139-41.
4. Кобеляцкий Ю.Ю., Волкова И.Н., Кудряшов А.Н. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. — Киев: Морион, 2000: 42-45.
5. Савустьяненко А.В. Внутривенный парацетамол в борьбе с послеоперационной болью // Новости медицины и фармации. 2012; 3 (401) / Доказательная медицина/ novosti. mif-ua. com/archive/issue-26452/article-26485/print. html
6. Усенко Л.В., Кобеляцкий Ю.Ю., Волкова И.Н., Тютюнник А.Г., Кравченко А.М. Новые подходы к послеоперационному обезболиванию в хирургической клинике // Український медичний часопис. 1997; 1 (1): 62-67.
7. Усенко Л.В., Клигуненко Е.Н., Кобеляцкий Ю.Ю., Волкова И.Н., Тютюнник А.Г., Кравченко А.М. Новые подходы к послеоперационному обезболиванию в хирургической клинике. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А.И. Трещинского, Л.В. Усенко, И.А. Зупанца. — Киев: Морион, 2000: 14-19.
8. Alhashemi J.A., Alotaibi Q.A., Mashaat M.S., Kaid T.M., Mujallid R.H., Kaki A.M. Intravenous acetaminophen vs oral ibuprofen in combination with morphine PCA after Cesarean delivery // Can J Anaesth. 2006 Dec; 53 (12): 1200-6.
9. Arici S., Gurbet A., Türker G., Yavascaoglu B., Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy // Agri. 2009 Apr; 21 (2): 54-61.
10. Beaussier M., Weickmans H., Paugam C. et al. A randomized, double-blind comparison between parecoxib sodium and propacetamol for parenteral postoperative analgesia after inguinal hernia repair in adult patients // Anesth Analg. 2005; 100 (5): 1309-15.

11. Benson G.D., Koff R.S. & Tolman K.G. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease // *Am J Ther*; 2005; 12 (2): 133-41.
12. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. Paracetamol: new vistas of an old drug // *CNS Drug Rev*. 2006; 12 (3-4): 250-75.
13. Botting R.M. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses // *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57, Suppl. 5: 113-24.
14. Brodner G., Mertes N., Buerkle H., Marcus M.A.E., Van Aken H. Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients // *Eur J Anaesth*. 2000; 17: 566-75.
15. Cakan T., Inan N., Culhaoglu S., Bakkal K., Basar H. Intravenous paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but does not decrease narcotic requirements // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008 Jul; 20 (3): 169-73.
16. Candiotti K.A., Bergese S.D., Viscusi E.R., Singla S.K., Royal M.A., Singla N.K. Safety of multiple-dose intravenous acetaminophen in adult inpatients // *Pain Med*. 2010 Dec; 11 (12): 1841-8.
17. 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; 110 (5): 529-32.
18. Elia N., Lysakowski C., & Tramer M.R. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroid antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials // *Anesthesiology*. 2005; 103 (6): 1296-304.
19. Graham G.G., Scott K.F. & Day R.O. Tolerability of paracetamol // *Drug Saf*. 2005; 28 (3): 227-40.
20. Gray P., Williams B. & Cramond T. Successful use of gabapentin in acute pain management following burn injury: a case series // *Pain Med*. 2008; 9 (3): 371-6.
21. Grundmann U., Wörnle C., Biedler A., Kreuer S., Wrobel M., Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy // *Anesth Analg*. 2006 Jul; 103 (1): 217-22, table of contents.
22. Hahn T.W., Mogensen T., Lund C. et al. Analgesic effect of i. v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47 (2): 138-45.
23. Hernández-Palazón J., Tortosa J.A., Martínez-Lage J.F., Pérez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery // *Anesth Analg*. 2001 Jun; 92 (6): 1473-6.
24. Hyllested M., Jones S., Pedersen J.L. et al. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review // *Br J Anaesth*. 2002; 88 (2): 199-214.
25. Hynes D., McCarroll M. & Hiesse-Provost O. Analgesic efficacy of parenteral paracetamol (propacetamol) and diclofenac in post-operative orthopaedic pain // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50 (3): 374-81.
26. Jahr J.S., Lee V.K. Intravenous acetaminophen // *Anesthesiol. Clin*. 2010; 28 (4): 619-45.
27. Juhl G.I., Norholt S.E., Tonnesen E. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery // *Eur J Pain*. 2006; 10 (4): 371-7.
28. Juhl G.I., Norholt S.E., Tonnesen E., Hiesse-Provost O., Jensen T.S. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery // *Eur J Pain*. 2006 May; 10 (4): 371-7. Epub 2005 Aug 8.
29. Kampe S., Warm M., Landwehr S., Dagtekin O., Haussmann S., Paul M., Pilgram B., Kiencke P. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer // *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct; 22 (10): 1949-54.
30. Lahtinen P., Kokki H., Hendolin H., Hakala T., Hynnenen M. Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery // *Anesth Analg*. 2002 Oct; 95 (4): 813-9, table of contents.
31. Landwehr S., Kiencke P., Giesecke T. et al. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery // *Curr Med Res Opin*. 2005; 21 (10): 1569-75.
32. Landwehr S., Kiencke P., Giesecke T., Eggert D., Thumann G., Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery // *Curr Med Res Opin*. 2005 Oct; 21 (10): 1569-75.
33. Macario A., Royal M.A. A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain // *Pain Pract*. 2011; 11 (3): 290-96.
34. Mahe I., Bertrand N., Drouet L. et al (2005) Paracetamol: a haemorrhagic risk factor in patients on warfarin // *Br J Clin Pharmacol*. 59 (3): 371-4.
35. Mallet C., Daulhac L., Bonnefont J. et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia // *Pain*. 2008; 139 (1): 190-200.
36. Mancini F., Landolfi C., Muzio M. et al. Acetaminophen down-regulates interleukin-1beta-induced nuclear factor-kappaB nuclear translocation in a human astrocytic cell line // *Neurosci Lett*. 2003; 353 (2): 79-82.
37. Mattia A., Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen) // *Minerva Anesthesiol*. 2009; 75 (11): 644-53.
38. Memis D., Inal M.T., Kavalci G., Sezer A., Sut N. 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 Sep; 25 (3): 458-62. Epub 2010 Mar 1.
39. Moller P.L., Juhl G.I., Payen-Champenois C., Skoglund L.A. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery // *Anesth Analg*. 2005 Jul; 101 (1): 90-6, table of contents.
40. Moller P.L., Sindet-Pedersen S., Petersen C.T. et al. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery // *Br J Anaesth*. 2005; 94 (5): 642-8.
41. Osier C.D. & Milner Q.J. Peri-operative use of paracetamol // *Anaesthesia*. 2009; 64 (1): 65-72.
42. Parra D., Beckey N.P. & Stevens G.R. The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy // *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (5): 675-83.
43. Pickering G., Esteve V., Lioriot M.A. et al. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways // *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84 (1): 47-51.
44. Pickering G., Lioriot M.A., Libert F. et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism // *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79 (4): 371-8.
45. Rawal N., Allvin R., Amilon A., Ohlsson T., Hallén J. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol // *Anesth Analg*. 2001 Feb; 92 (2): 347-51.
46. Remy C., Marret E. & Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials // *Br J Anaesth*. 2005; 94 (4): 505-13.
47. Romsing J., Moiniche S. & Dahl J.B. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia // *Br J Anaesth*. 2002; 88 (2): 215-26.
48. Schug S.A., Sidebotham D.A., McGuinnety M. et al. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain // *Anesth Analg*. 1998; 87 (2): 368-72.
49. Sen H., Kulahci Y., Bicerer E., Ozkan S., Dagli G., Turan A. The analgesic effect of paracetamol when added to lidocaine for intravenous regional anesthesia // *Anesth Analg*. 2009 Oct; 109 (4): 1327-30.
50. Sinatra R.S., Jahr J.S., Reynolds L.W. et al. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous

acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery // *Anesthesiology*. 2005; 102 (4): 822-31.

51. Smith H.S. Perioperative intravenous acetaminophen and NSAIDs // *Pain. Med.* 2011; 12 (6): 961-81.

52. Tiippana E., Bachmann M., Kalso E., Pere P. Effect of paracetamol and coxib with or without dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 May; 52 (5): 673-80.

53. Toms L., Derry S., Moore R.A. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev* (1): 2009; CD001547.

54. Toms L., McQuay H.J., Derry S. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev* (4): 2008; CD004602.

55. Toygar P., Akkaya T., Ozkan D., Ozel O., Uslu E., Gumus H. Does ivparacetamol have preemptive analgesic effect on lumbar disc surgeries? // *Article in Turkish Agri.* 2008 Apr; 20 (2): 14-9.

56. Tzortzopoulou A., McNicol E.D., Cepeda M.S., Francia M.B., Farhat T., Schumann R. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain // *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5; (10): CD007126.

57. Uysal H.Y., Takmaz S.A., Yaman F., Baltaci B., Basar H. The efficacy of intravenous paracetamol versus tramadol for postoperative analgesia after adenotonsillectomy in children // *J Clin Anesth.* 2011 Feb; 23 (1): 53-7.

58. Van Aken H., Thys L., Veekman L., Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery // *Anesth Analg.* 2004 Jan; 98 (1): 159-65, table of contents.

59. Varrassi G., Marinangeli F., Agro F. et al. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery // *Anesth Analg.* 1999; 88 (3): 611-6.

60. Weil K., Hooper L., Afzal Z. et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth // *Cochrane Database Syst Rev* (3): 2007; CD004487.

61. Wininger S.J., Miller H., Minkowitz H.S., Royal M.A., Ang R.Y., Breitmeyer J.B., Singla N.K. 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 // *Clin Ther.* 2010 Dec; 32 (14): 2348-69.

62. Zacharias M., De Silva R.K., Hickling J. et al. Comparative safety and efficacy of two high dose regimens of oral paracetamol in healthy adults undergoing third molar surgery under local anaesthesia // *Anaesth Intensive Care.* 2007; 35 (4): 544-9.

63. Zhou T.J., Tang J., White P.F. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement // *Anesth Analg.* 2001 Jun; 92 (6): 1569-75.

Получено 04.04.12 □

Кобеляцький Ю.Ю.

Зав. кафедрою анестезіології й інтенсивної терапії

ДУ «Дніпропетровська медична академія

МОЗ України»

РОЗШИРЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

Резюме. У статті наведено огляд ефектів парацетамолу, охарактеризовані його лікарські форми. На підставі даних доказової медицини показані переваги внутрішньовенних форм парацетамолу в післяопераційній аналгезії.

Ключові слова: парацетамол, післяопераційна аналгезія, безпека.

Kobelyatsky Yu. Yu.

Department of Anesthesiology and Intensive Care

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry

of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

BROADEN OPTIONS OF PERIOPERATIVE ANALGESIA

Summary. The article deals with review of paracetamol effects, its dosage forms were characterized. On the basis of evidence-based medicine data there had been shown the advantages of intravenous paracetamol forms in postoperative analgesia.

Key words: paracetamol, postoperative analgesia, safety.