

P.F. Lachiewicz

# Место внутривенного парацетамола в протоколах периперационной мультимодальной аналгезии у пациентов ортопедического профиля

**Острая боль в раннем послеоперационном периоде нередко плохо контролируется. E.T. Apfelbaum et al. (2003) показали, что более 70% взрослых пациентов после различных хирургических вмешательств испытывают умеренную или сильную боль, а у 25% отмечаются побочные эффекты обезболивающих препаратов. У ортопедических больных плохо контролируемая послеоперационная боль может ассоциироваться с задержкой начала активизации пациента, более длительным пребыванием в стационаре и уменьшением степени его удовлетворенности лечением. Кроме того, результатом плохо контролируемой послеоперационной боли могут быть долгосрочные осложнения, такие как уменьшение амплитуды движений и хронический болевой синдром.**

Традиционно для купирования послеоперационной боли у ортопедических больных используют пероральные или внутривенные опиоидные анальгетики. К сожалению, применение этих препаратов ассоциируется с многочисленными нежелательными реакциями, особенно часто с тошнотой и рвотой, зудом, непроходимостью кишечника, запорами. У лиц пожилого возраста в стандартной дозе и у других пациентов в более высоких дозах опиаты могут вызывать угнетение дыхания, гипотензию, головокружение, спутанность сознания и даже делирий. Согласно современным рекомендациям следует стремиться к сокращению дозы и длительности применения опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде. Это возможно с помощью мультимодального обезболивания, которое предполагает применение различных методов анестезии и различных классов анальгетиков. В протоколах мультимодальной аналгезии после ортопедических операций сегодня успешно применяется внутривенный парацетамол.

## Внутривенный парацетамол: общие сведения и фармакокинетику

Парацетамол — широко используемый неопиоидный анальгетик, который в течение нескольких десятилетий был доступен в виде таблеток, супсупензий для перорального приема и в виде ректальных свечей. С 2002 г. в Великобритании и Европе и с 2011 г. в США его стали активно применять в виде лекарственной формы для внутривенного введения. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило внутривенную форму парацетамола для купирования легкой и умеренной боли в периперационном периоде в монотерапии, для контроля умеренной и сильной боли в дополнение к опиоидным анальгетикам, как жаропонижающее.

Считается, что обезболивающий эффект парацетамола реализуется на уровне центральной нервной системы. Точный механизм действия не известен, но существует несколько гипотез, объясняющих его центральный анальгетический эффект, в том числе стимуляцию каннабиноидных рецепторов, активацию серотонинергического бульбоспинального пути, ингибирование изофермента циклооксигеназы-3, модуляция активности рецепторов TRPV-1. Жаропонижающее действие, по всей видимости, опосредовано ингибированием синтеза простагландинов в гипоталамусе.

Внутривенная форма парацетамола является хорошим выбором для контроля послеоперационной боли у пациентов ортопедического профиля, поскольку она не вызывает нежелательных явлений, характерных для опиатов (угнетение дыхания, нарушения психики, расстройства желудочно-кишечного тракта) или нестероидных противовоспалительных препаратов (дисфункция тромбоцитов, кровотечения, нарушения функции почек, формирования костей и сращения переломов). Потенциальная гепатотоксичность парацетамола может быть связана с его пероральным приемом, при котором создается очень высокая локальная концентрация в системе портальной вены после всасывания в кишечнике и имеет место пресистемный метаболизм. При внутривенном введении быстро достигается высокая концентрация парацетамола в общем кровотоке без резкого ее повышения

в печени. В метаанализе исследований, изучавших эффективность и безопасность внутривенного введения парацетамола в послеоперационном периоде, не было отмечено статистически значимых различий с плацебо по частоте нежелательных явлений, в том числе нарушений функции печени (Tzortzopoulou A. et al., 2011).

## Клинические исследования эффективности внутривенного парацетамола у пациентов ортопедического профиля

В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании R.S. Sinatra et al. (2005) принимал участие 101 пациент, подвергшийся тотальному эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава. Участников этого клинического испытания рандомизировали на две группы, которые получали парацетамол в дозе 1000 мг или плацебо внутривенно каждые 6 ч в течение суток после операции. Всем больным был доступен морфин, вводимый с помощью инфузионной помпы в режиме контролируемой пациентом аналгезии, а также при необходимости назначались дополнительные дозы опиоидного анальгетика. Обезболивание в период с 15 мин до 6 ч после операции было достоверно более выраженным в группе внутривенного парацетамола по сравнению с плацебо. Медиана времени до первого введения морфина по требованию составила 3 ч в группе внутривенного парацетамола по сравнению с 0,8 ч в группе плацебо. Отмечено значительное снижение (на 33%) потребности в морфине в течение 24 ч в группе внутривенного парацетамола (38,3 мг) по сравнению с плацебо (57,4 мг). Различий между группами по частоте нежелательных реакций не было.

В рандомизированном двойном слепом исследовании M. Craig et al. (2012) сравнивали эффективность внутривенного парацетамола и морфина при острой изолированной травме конечностей у 55 больных в возрасте от 16 до 65 лет. Выраженность боли по визуальной аналоговой шкале составляла 7 баллов и выше. Примерно у половины пациентов в каждой группе имели место переломы, у другой половины — травмы мягких тканей. Участники исследования получали 1000 мг парацетамола или 10 мг морфина внутривенно. Конечными точками были выраженность боли по визуальной аналоговой шкале, потребность в дополнительном обезболивании и частота нежелательных явлений. Не было отмечено существенных различий между группами по частоте применения аналгезии по требованию, среднему баллу выраженности боли и удовлетворенности больных аналгезией, однако в группе морфина была значительно выше частота побочных реакций.

Прспективное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование T. Sakan et al. (2008) было посвящено изучению эффективности внутривенного парацетамола (1000 мг каждые 6 ч в течение 24 ч) у 40 пациентов, перенесших поясничную дискэктомию с ламинэктомией. Выраженность боли в покое и при движении через 12, 18 и 24 ч была существенно ниже в группе парацетамола по сравнению с плацебо. Больные, получавшие внутривенный парацетамол, были значительно больше удовлетворены обезболиванием (оценка «отлично» у 45% пациентов по сравнению с 5% в группе плацебо,  $p < 0,05$ ). Также при применении парацетамола была ниже частота

рвоты ( $p < 0,05$ ). Кроме того, отмечена тенденция к снижению потребности в морфине, но разница между группами не достигла статистической значимости.

И наконец, в рандомизированном исследовании Z.U. Khan et al. (2007) принимали участие 84 участника, которым была проведена амбулаторная артроскопия коленного сустава (диагностическая, санационная, менискэктомия, удаление артрелфитов). Пациентов разделили на две группы, в которых послеоперационное обезболивание проводили с помощью внутривенного парацетамола 1000 мг или внутривенного морфина 0,1 мг/кг, вводимых до пробуждения от общей анестезии. Не было отмечено существенной разницы между группами по выраженности боли, однако в группе морфина была достоверно выше частота нежелательных явлений (головозножжения, тошноты и рвоты). Результаты этого исследования очень важны с точки зрения ускорения выписки пациентов, поскольку артроскопия обычно проводится амбулаторно.

Внутривенный парацетамол имеет потенциальные преимущества по сравнению с внутривенной опиоидной аналгезией или нестероидными противовоспалительными препаратами и при других ортопедических вмешательствах и травмах, в том числе

при переломах шейки бедра, при хирургическом лечении сколиоза у подростков и тазобедренных суставов у детей.

В одном из исследований с участием больных, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, стандартный протокол периперационного обезболивания заключался в введении шести доз внутривенного парацетамола в течение 36 ч (I. Dobie et al., 2012).

Автор использует внутривенный парацетамол как компонент мультимодального протокола обезболивания у всех пациентов, подвергающихся тотальному эндопротезированию тазобедренного и коленного сустава, в течение последних 18 мес. Введение препарата начинается во время операции — на этапе закрытия раны при применении спинальной анестезии и за час до окончания вмешательства при общей анестезии. Это время введения выбрано на основании информации о фармакокинетики препарата, а именно о времени достижения пика концентрации в плазме крови после внутривенного введения. Затем назначаются еще четыре дозы каждые 6 ч. Оральный опиоидный анальгетик оксикодон (не комбинация с пероральным парацетамолом) назначается обычно через 3 ч после каждой дозы внутривенного парацетамола.

Orthopedics. 2013 Feb; 36 (2 Suppl): 15-9 «The Role of Intravenous Acetaminophen in Multimodal Pain Protocols for Perioperative Orthopedic Patients»

Сокращенный перевод с англ. Вячеслава Килимчука

3

АНАЛЬГЕТИК, ЩО НАЙБІЛЬШЕ ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ В ЄВРОПІ:

- Призначається 78% післяопераційних хворих<sup>1</sup>

# ІНФУЛГАН

paracetamolum




- СИЛЬНИЙ НЕОПІОЇДНИЙ АНАЛЬГЕТИК<sup>2</sup>
- БАЗИСНИЙ КОМПОНЕНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ<sup>2,3</sup>
- ІНГІБІТОР ЦОГ-3<sup>4,5</sup>

**ЮРІЯ-ФАРМ**

www.uf.ua

Україна, 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10  
тел./факс: +38 (044) 275-92-42  
e-mail: mtk@uf.ua

Лідер ринку інфузійних препаратів України



<sup>1</sup> Pharmacy market research 2009; <sup>2</sup> Acute Pain Management: Scientific Evidence, Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; <sup>3</sup> Postoperative Pain Management – Cochrane Clinical Practice Review; <sup>4</sup> Timothy D Warren et al. Cyclooxygenase-3 (COX-3) Filing in the gaps toward a COX inhibitor? PNAS October 10, 2007; Vol 99, No 21; 13771-13775; <sup>5</sup> S. Parthasarathanan, N. V. et al. COX-3, a cyclooxygenase-3 variant, inhibited by celecoxib and other analgesics; *European Journal of Clinical Investigation*, and *Journal of Clinical Investigation*, PNAS, Oct 13, 2009, Vol 99, No 21; 13926-13931

Інформація для професіоналів: Інформація та формуляри препаратів: 07 8023 7800 (Київ) № UA/1955/01/01 від 03.01.12 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та зазначеними застереженнями. Звернути увагу на доступність для дітей місць. Слід уникати повторного застосування 1 мл розчину внутрішньовенно 12 мл.

Спосіб застосування та дози для дорослих та дітей з масою тіла 50 кг та більше: Максимальна разова доза становить 1000 мг парацетамолу. Максимальна добова доза – 4 г. Інтервал між введеннями препарату повинен становити не менше 4 годин. Можливі побічні реакції: Нудота, головний біль, запоровість, зміни функцій печінки, артеріальна гіпотензія, зростання рівня печінкових трансамінів, тригліцеридемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, зростання рівня креатиніну в сироватці крові, застосування в період вагітності або годування груддю. Дані про негативний вплив парацетамолу для внутривенного застосування на розвиток ембріо або фетального ефекту немає, однак перед застосуванням препарату слід уважно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату за вагітності, особливо потрібно встановити ретельне спостереження. Діти: Застосувати дітям важе від 1 року з масою тіла більше 10 кг тільки для симптоматичного лікування болю та спечеру при інфекційних захворюваннях. Категорично відсутня заборона.