



DOI: 10.31636/pmjua.v5i1.2

## Парацетамол як базовий компонент сучасного підходу до адекватного періопераційного знеболення

Закальська Х. А.<sup>1</sup>, Бабійчук О. М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ<sup>2</sup>Державний експертний центр МОЗ України, Київ

**Резюме.** Проблема адекватного періопераційного знеболення є однією з найактуальніших у сучасній системі охорони здоров'я з огляду на її медичні, гуманістичні та соціально-економічні аспекти. Нині стандартом післяопераційного знеболення є мультимодальна аналгезія (ММА). Одним із основних і обов'язкових компонентів ММА є парацетамол, який має антипіретичний і анальгетичний ефекти з обмеженою периферичною протизапальною активністю. Більшість авторів розглядають внутрішньовенний парацетамол як базовий препарат у стратегії мультимодальної аналгезії при різноманітних хірургічних втручаннях, який дає змогу знизити потребу в опіоїдах і зменшити побічні ефекти застосування останніх, що, своєю чергою, суттєво впливає на результати лікування і тривалість госпіталізації.

Завдяки численним дослідженням, проведеним у багатьох країнах, створено широку доказову базу щодо клінічного застосування цього препарату. Показано, що завдяки фармакокінетичним і фармакодинамічним властивостям внутрішньовенний парацетамол має низку переваг над оральною та ректальною формами: ранній і ефективніший початок знеболення і стабільне збереження терапевтичної дози парацетамолу пояснюється формуванням швидшого і вищого піку концентрації препарату в плазмі крові. Побічні ефекти застосування парацетамолу можна порівняти з плацебо. Механізм дії препарату відмінний від механізму дії НСПЗП, однак все ще не до кінця з'ясований. Імовірно, він може включати пригнічення шляхів циклооксигенази, канабіноїдів або оксиду азоту в центральній нервовій системі. Внутрішньовенний парацетамол – це безпечний і ефективний препарат першої лінії для лікування болю помірної та середньої інтенсивності в періопераційному періоді.

**Ключові слова:** мультимодальна аналгезія, нестероїдні протизапальні препарати, парацетамол

Відомо, що післяопераційний етап є особливо важливим для періопераційного періоду. Одним із його основних завдань є забезпечення адекватного знеболення, комфорту пацієнта, гальмування індукованого травмою запального каскаду, припинення соматичних і вегетативних рефлексорних реакцій на больовий подразник, що приводить до прискоре-

ного відновлення функції дихання, а отже, ранньої виписки зі стаціонару. Право на адекватне усунення болю, закріплене в Монреальській декларації (2010), залишається базовим правом людини, тому нині в більшості розвинених країн неадекватне післяопераційне знеболення розглядається як порушення прав людини [1].

З ефективним післяопераційним знеболенням пов'язані передусім гуманістичні цілі, а також ті медичні й економічні переваги, які забезпечують швидше відновлення пацієнта і скорочення тривалості госпіталізації. Однак, попри розширення наших знань і розуміння патофізіології та фармакології ноцицепції, адекватне лікування гострого післяопераційного болю все ще залишається невирішеною проблемою [2]. Післяопераційний біль суттєво впливає на якість життя пацієнта безпосередньо після хірургічного втручання. Він підвищує частоту ранніх ускладнень з боку серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, аритмія, гостра ішемія міокарда), органів дихання (зниження життєвої ємності легень, ателектаз, застійна пневмонія, гіпоксія), шлунково-кишкового тракту (парези кишечника, транслокація кишкової флори), центральної нервової системи (формування хронічного больового синдрому, гіпералгезії), системи згортання крові (гіперкоагуляція, тромбози глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерії), депресія [3].

Неадекватне післяопераційне знеболення спричиняє периферичну та центральну сенситизацію ЦНС і сприяє формуванню хронічних нейропатичних больових синдромів. Згідно з наявними даними, ризик розвитку хронічного післяопераційного болю після мастектомії становить 20–50%, ампутації кінцівок – 50–85%, кардіохірургічних операцій – 30–55%, видалення грижі – 5–35%, холецистектомії – 5–50%, торакотомії – 5–65%. Така статистика актуалізує проблему підвищення ефективності післяопераційної аналгезії з погляду як її якості, так і безпечності для пацієнтів [4].

Нині стандартом післяопераційного знеболення є мультимодальна аналгезія (ММА), яка передбачає вплив на більшість ланок проведення больового імпульсу [5].

Концепція ММА запропонована в 1993 р. данським хірургом Н. Kehlet як багаторівнева, багатоцільова антиноцицепція, що покращує аналгезію і значно знижує побічні ефекти, пов'язані не лише з неадекватним знеболенням, але й з використанням опіоїдних анальгетиків [6]. Основною ідеєю цієї стратегії є поєднання максимального ефекту (завдяки синергізму чи сумачій дії) та мінімізації побічних проявів. Було показано, що завдяки ММА, яка забезпечує більш якісне знеболення, можна скоротити тривалість госпіталізації, прискорити відновлення функціонального стану, а отже, знизити вартість лікування [7, 8]. Сьогодні ММА є однією з ключових ланок програми прискореного відновлення пацієнтів після оперативних втручань Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), що ґрунтується виключно на даних доказової медицини.

ММА передбачає застосування неопіоїдних анальгетиків у поєднанні з опіоїдами [9]. Нестероїдні проти-

запальні препарати (НСПЗП) і коксиби володіють антипіретичним, анальгетичним і протизапальним ефектами. Одним із основних і обов'язкових компонентів ММА є парацетамол, який має антипіретичний і анальгетичний ефекти з обмеженою периферичною протизапальною активністю. Парацетамол був синтезований ще наприкінці XIX ст, але й сьогодні є одним із найпоширеніших жарознижуючих і знеболюючих препаратів, застосовуваних у світі. Його частка у попиті на анальгетики складає 58%. У 2016 році Сполучені Штати залишалися найбільшим ринком у світі, споживаючи майже 49 000 тонн парацетамолу, слідом ішов Китай (34 600 тонн) та Європа (48 400 тонн) [10]. За обсягом виробництва парацетамолу у 2014 р. світовий ринок становив близько 801,3 мільйона доларів (понад 149 300 тонн) і очікується, що він сягне 999,4 мільйона доларів (понад 250 000 тонн) у 2020 році, зростаючи щорічно приблизно на 3,8% між 2015 і 2020 роками [11]. Причини такої популярності парацетамолу полягають у тому, що, на відміну від НСПЗП, парацетамол проявляє мінімальні побічні ефекти і добре переноситься при застосуванні як дорослими, так і дітьми [12–14]. За силою знеболення 1 000 мг парацетамолу зіставні з 10 мг морфіну, 2 500 мг метамізолу натрію, 30 мг кеторолаку [15].

Існують різні препарати парацетамолу, які можна вводити кількома шляхами – пероральним, ректальним та внутрішньовенним. Завдяки низькій фармакокінетичних характеристик внутрішньовенне застосування парацетамолу схвалене приблизно у 80 країнах світу, попри суттєву різницю (у 120–360 разів) вартості різних форм парацетамолу. Так, в Австралії внутрішньовенний парацетамол коштує 3,30 долара за 1 000 мг, тоді як дві таблетки по 500 мг або ректальні супозиторії коштують відповідно 0,026 долара і 1,24 долара [16].

Лише у Європі з 2002 по 2010 роки продано понад 440 млн флаконів цього препарату, який було призначено понад 65 мільйонам пацієнтів. У 2010 році в США Управління соціального нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів Food and drug administration (FDA) схвалило його для клінічного застосування. Показано, що після цього рішення застосування внутрішньовенного парацетамолу для лікування післяопераційного болю зросло у США від 3,7% до 29,3% у 2016 році. Аналіз було проведено з включенням 1 039 647 хворих після хірургічних втручань на колінному/кульшовому суглобі [17]. Протокол щодо використання внутрішньовенного парацетамолу вперше розповсюджений ще у 2008 р. У 2014 р. він був переглянутий, а у 2015 році доповнений інформацією щодо безпечності його застосування.

Попри багаторічне і дуже широке застосування парацетамолу, механізм його анальгетичної дії все ще

остаточно не з'ясований і потребує подальшого вивчення. Показано, однак, що парацетамол швидко проникає в центральну нервову систему (ЦНС) і більшість механізмів, які залучаються до передачі болю, розвиваються саме у ЦНС [18], посилюючи низхідні бульбоспинальні інгібіторні серотонінергічні шляхи проведення болю, запускаючи непряму активацію канабіноїдних (CB<sub>1</sub>) рецепторів і викликаючи гальмування оксиду азоту NO [19] через іонотропні рецептори глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспартат (NMDA-рецептори), чи нейропептид сімейства тахікінінів, що складається з 11 амінокислотних залишків: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met (субстанцію P) [20]. Парацетамол має слабкий периферичний протизапальний ефект із мінімальним впливом на слизову шлунка і функцію тромбоцитів [21]. Hinz і співробітники припустили, що парацетамол діє через блокаду ЦОГ-2 [22]. *Ex vivo* гальмування ЦОГ і фармакокінетика парацетамолу були оцінені на 5-ти добровольцях, які отримували 1 000 мг парацетамолу орально на добу. Було показано, що парацетамол у 4,4 рази селективніше гальмував ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1. Було також припущено, що парацетамол здатний пригнічувати ЦОГ-3-ізоформу там, де рівень пероксидази низький, як, наприклад, у ЦНС. Тому в місці вищої концентрації пероксидази, як у місці запалення, парацетамол має знижену активність проти ЦОГ-1 [23]. Парацетамол діє здебільшого центрально. Припущення про точний механізм дії стосуються гальмування синтезу простагландину [24]. Обмежена кількість досліджень щодо впливу парацетамолу на людей [25] і тварин передбачає його периферичну протизапальну дію [26]. Показано також, що морфінзберігаючий ефект парацетамолу після ортопедичних операцій приблизно на 35 % збігався з ефектом НСПЗП [27, 28].

Введення внутрішньовенної форми парацетамолу забезпечило зручний і швидкий анальгетичний ефект, який приводить до кращого знеболення порівняно з пероральною формою парацетамолу [29, 30]. Подвійне сліпе клінічне дослідження показало, що внутрішньовенна форма парацетамолу була кращою для забезпечення анальгезії та зниження потреби в опіоїдах у хворих після ортопедичних та гінекологічних операцій [31]. Внутрішньовенне введення 1 г парацетамолу кожні 6 годин після ортопедичних операцій приводило до зниження споживання морфіну на 33 % протягом 24 годин. Внутрішньовенне введення парацетамолу також знижувало необхідність у додатковому знеболенні після тонзилектомії. У Великобританії внутрішньовенне введення парацетамолу рекомендоване для нетривалого лікування помірного болю або коли необхідний швидкий початок знеболення після операції як у дорослих, так і у дітей (вагою понад 33 кг) [32].

Внутрішньовенне введення парацетамолу забезпечує швидкий початок анальгезії, що особливо важливо в ранньому післяопераційному періоді. Дорослі пацієнти вагою понад 50 кг можуть отримувати парацетамол по 1 г кожні 4–6 годин із максимальною добовою дозою 4 г або по 650 мг кожні 4 години (3900 мг/добу). Мінімальна перерва між дозами становить 4 години, а для хворих з важким ушкодженням нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) вона повинна тривати 6 годин [14]. Для дорослих і підлітків вагою менше 50 кг, а також для дітей і новонароджених доза парацетамолу повинна становити 10–15 мг/кг. Спосіб введення несуттєво впливає на екскрецію з сечею вільного парацетамолу чи його метаболітів.

Передбачуваний терапевтичний поріг для анальгезії та антипіретичного ефекту становить 10 і 7 мкг/мл, відповідно [33]. Парацетамол мінімально зв'язується з білками плазми і володіє високою жиророзчинністю. Він швидко долає гематоенцефалічний бар'єр, а його концентрація в лікворі проявляє лінійну залежність від такої у плазмі. Тому анальгетичний профіль препарату паралельний кривій його концентрації в лікворі. Анальгетичний ефект після внутрішньовенного введення настає через 15 хвилин. Такий швидкий початок підтверджує клінічну перевагу над пероральним прийомом, знеболення від якого проявляється через 0,55–1,4 години. Це, наприклад, простежено після орофасціальних операцій. Схожі результати були отримані й після ортопедичних операцій [34].

На основі даних щодо походження, типу і тривалості болю після лапароскопічної гістеректомії [35], результатів проведених процедурспецифічних рандомізованих клінічних досліджень, рекомендується використовувати поєднання парацетамолу та НСПЗП для всіх хворих за відсутності протипоказань. Такий підхід підтримується недавнім метааналізом хворих після великих абдомінальних операцій [36].

При порівнянні ефективності анальгетичного ефекту парацетамолу й НСПЗП показано, що анальгетична ефективність парацетамолу, НСПЗП і коксибів схожі, якщо модель болю не розглядає периферичне запалення [37]. Однак НСПЗП і коксиби мають суттєві переваги в разі, коли значним компонентом болю є саме периферичне запалення.

Проведено багато досліджень, які порівнюють ефективність внутрішньовенного парацетамолу і НСПЗП у різних областях хірургії, ортопедії та гінекології. Зокрема, проведено дослідження [38], в якому порівнювали ефективність парацетамолу, кеторолаку та поєднання парацетамолу з морфіном після тиреоїдектомії. Всі три групи показали адекватне знеболення порівняно з контрольною групою (плацебо). Автори зробили висновок, що внутрішньовенне введення парацетамолу

в дозі 1 г викликало однакову за ефективністю аналгезію з кеторолаком (30 мг) після тиреоїдектомії і може стати альтернативою останньому при лікуванні болю слабкої та середньої інтенсивності після операцій, де використання НСПЗП небажане.

Досліджень, які порівнюють парацетамол із анальгіном (метамізолом), не так багато. Метамізол умовно відноситься до НСПЗП і застосовується для лікування болю різного генезу (післяопераційного, онкологічного тощо). У багатьох країнах Європи і США метамізол заборонений для застосування через високу ймовірність розвитку загрозливого ускладнення – агранулоцитозу. У дослідженні [39] з порівняння ефективності парацетамолу (1 г) і метамізолу (1 г) для післяопераційної аналгезії у хворих при хірургічних втручаннях з приводу раку грудної залози показано, що обидва препарати проявляють адекватне знеболення при однаковій дозі опіоїдів для післяопераційного знеболювання, але в групі метамізолу частота побічних реакцій була вищою, ніж у групі парацетамолу.

Показано також, що хворі, які отримують більше ніж 1 дозу внутрішньовенного парацетамолу в перший післяопераційний день, демонструють зниження частоти легеневих (OR 0,80 CI 0,68 to 0,94) і ускладнень з боку травної системи (OR 0,77 CI 0,67 to 0,89), а також зниження частоти застосування налоксону (OR 0,76 CI 0,65 to 0,89).

Порівняння парацетамолу та коксидів показало різні результати залежно від виду хірургічної операції і травми. Відомо, що застосування коксидів пов'язують з меншою частотою шлунково-кишкових кровотеч порівняно з неселективними НСПЗП, але з вищим ризиком розвитку ускладнень із боку нирок і серцево-судинної системи. Дослідження, що порівнює ниркові побічні ефекти внутрішньовенного парекоксибу і внутрішньовенного парацетамолу та плацебо у хворих похилого віку після ортопедичних операцій, показало значне транзиторне зниження кліренсу креатиніну протягом 2 годин після застосування парекоксибу. Клінічно значне зниження швидкості гломерулярної фільтрації може спостерігатися у хворих, в яких виявлено супутні захворювання, що знижують функцію нирок або проявляються зміною ефективного чи дійсного об'єму циркулюючої плазми в гострій ситуації. Парацетамол завдяки відсутності впливу на швидкість гломерулярної фільтрації може бути рекомендований для застосування у хворих із порушенням функції нирок. У цьому дослідженні також було показано, що парацетамол в/в 1 г і парекоксиб 40 мг в/в викликали однакову аналгезію протягом 72 год у післяопераційному періоді.

Порівняння ефективності знеболювання після лапароскопічної холецистектомії при використанні парекоксибу, вальдекоксибу і парацетамолу в дозі 1 г

4 рази на добу протягом 7 днів показало [40], що інтенсивність болю була однаковою у всіх групах, але в групі парекоксибу і вальдекоксибу доза опіоїдів для аналгезії була вищою порівняно з групою парацетамолу.

Комбінація парацетамолу і НСПЗП є ефективною для досягнення оптимальної аналгезії зі зменшенням дози опіоїдних анальгетиків. У дослідженні [41] комбінації парацетамолу та НСПЗП для післяопераційної аналгезії було встановлено, що поєднання цих двох препаратів забезпечує кращу аналгезію, ніж кожен препарат окремо. Схожі результати були підтверджені й в іншому огляді [42], де було показано, що комбінація парацетамолу і НСПЗП в лікуванні гострого післяопераційного болю є ефективнішою і сприяє зниженню дози опіоїдних анальгетиків.

Одним із відомих побічних ефектів парацетамолу є його гепатотоксичність при надмірному застосуванні препарату. Внутрішньовенний парацетамол є, однак, найбезпечнішим препаратом із профілем побічних ефектів як у плацебо [43]. Частота побічних ефектів внаслідок внутрішньовенного введення парацетамолу спостерігається вкрай рідко і становить 1/10 000 [14]. У дітей профіль безпеки однаковий з дорослими [44].

При використанні парацетамолу необхідно враховувати і взаємодію з іншими ліками, яка не залежить від способу введення. Так, лікарські препарати, що впливають на регуляцію печінкового цитохрому CYP2E1, можуть змінювати метаболізм парацетамолу і збільшувати його гепатотоксичний потенціал. Клінічні наслідки такого ефекту не встановлені. Вплив етилового спирту – досить складний процес, адже надмірна кількість алкоголю може індукувати цитохроми в печінці, а етанол може також діяти як замісний інгібітор метаболізму парацетамолу. Супутнє застосування пробенециду (препарату, який приймають при подагрі) знижує кліренс парацетамолу, а саліциламід пролонгує період напіввиведення, але клінічна значущість такого ефекту до кінця не встановлена [14]. Більш ранні літературні джерела вказували на той факт, що парацетамол може збільшувати ризик розвитку гепатотоксичності у хворих із уже наявним на фоні прийому антиконвульсантів і барбітуратів медикаментозним гепатитом, але згодом такі результати не були підтверджені [45].

Прийом парацетамолу в максимальних дозах не спричиняв гепатотоксичність; значною мірою вона пов'язана здебільшого з неконтрольованим прийомом препарату [46]. Хворі з тяжкими захворюваннями печінки також перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку гепатотоксичності, а дефіцит глутатіону не є додатковим фактором ризику. Отже, ймовірність розвитку побічних ефектів або гепатотоксичності практично виключена при використанні в терапевтичних дозах [20]. Інакше кажучи, саме хворі, які зло-

вживають алкоголем або голодують і при цьому приймають великі дози парацетамолу, перебувають у зоні підвищеного ризику розвитку гепатотоксичності [47, 48]; загалом же у пацієнтів, які приймають стандартні терапевтичні дози парацетамолу, важкі ускладнення не спостерігаються.

Парацетамол у дозі 15 мг/кг може викликати дозозалежний, транзиторний і мінімальний вплив на тромбоцити внаслідок слабкого гальмування ЦОГ-1 [49]. Відомо, що порушення функції тромбоцитів більш виражене при використанні НСПЗП [50]. У дослідженні [51] було показано, що у хворих після тонзилектомії одноразове введення внутрішньовенно 3000 мг парацетамолу незначно впливає на агрегацію тромбоцитів, тоді як диклофенак у дозі 75 мг викликав значніші порушення, що призвели в одного хворого до необхідності лікування післяопераційної кровотечі. Одноразова доза кеторолаку 0,4 мг/кг при внутрішньовенному введенні (еквівалентна 30 мг для дорослого пацієнта вагою 79 кг) викликала значну дисфункцію тромбоцитів упродовж 24 годин [21]. Тромбоцити особливо чутливі до гальмування ЦОГ-1, адже, на відміну від більшості клітин, вони не здатні до регенерації цього ферменту через їхню неспроможність незалежно синтезувати білки. Це означає, що аспірин, який необоротно ацетилює ЦОГ, викликає гальмування агрегації тромбоцитів. На противагу цьому, неселективні НСПЗП оборотно гальмують цей фермент, викликаючи транзиторне зниження утворення тромбоксану А<sub>2</sub> і гальмування активації тромбоцитів, яке припиняється після елімінації препарату [52]. Застосування НСПЗП може призводити до антитромбоцитарних ефектів і підвищувати частоту періопераційної крововтрати, а отже, і потреби в гемотрансфузії, збільшуючи захворюваність і смертність після різних хірургічних операцій. Коксиби в терапевтичних дозах не впливають на агрегацію тромбоцитів [53]. Отже, періопераційне введення коксибів або парацетамолу може бути безпечною альтернативою НСПЗП при хірургічних втручаннях із можливою підвищеною крововтратою [54].

При гіпотермії змінюється фармакодинаміка парацетамолу, що треба враховувати у хворих, яким проводять тривалу хірургічну операцію без температурного моніторингу та без зігрівання хворого під час операції. Так, в експериментальному дослідженні у хворих з операцією коронарного шунтування (АКШ) з використанням гіпотермії було встановлено, що середній кліренс парацетамолу значно знизився (на 40%) порівняно зі значеннями до АКШ. Константа елімінації також була знижена на 43% після АКШ, а період напіввиведення значно збільшився – з 1,38 до 2,42 години після АКШ [55].

Отже, парацетамол є безпечним препаратом, що добре переноситься, і ефективним анальгетиком як

для дорослих, так і для дітей. Він перешкоджає продукції простагландинів на рівні клітинної транскрипції. Внутрішньовенне введення парацетамолу забезпечує стабільніший терапевтичний рівень порівняно з оральним або ректальним способом. Внутрішньовенне введення парацетамолу також володіє післяопераційним опіоїдзберігаючим ефектом. Ефективність цього препарату не можна розглядати без урахування його переносимості та профілю безпеки. Побічні ефекти, пов'язані з препаратом, можна порівняти з плацебо і з мінімальним впливом на агрегацію тромбоцитів та міжмедикаментозну взаємодію. При використанні в терапевтичних дозах гепатотоксичний ефект спостерігається вкрай рідко, зокрема при передозуванні. Гепатотоксичність можлива при одночасному прийомі індукторів мікросомальних ферментів (антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів, фенобарбіталу, фенітоїну тощо), а також в осіб, які зловживають спиртним. Інфузійний парацетамол може бути надійною альтернативою НСПЗП (при протипоказанні до їх застосування) для швидкої аналгезії і характеризується низькою частотою побічних реакцій. На відміну від НСПЗП, парацетамол не впливає на агрегацію тромбоцитів та екскрецію сечової кислоти і не збільшує частоту хірургічної кровотечі. Крім того, парацетамол не пов'язаний з такими побічними ефектами, як гастротоксичність, притаманна НСПЗП, або кардіотоксичність, властива селективним ЦОГ-2-інгібіторам. Внутрішньовенний парацетамол – це безпечний і ефективний препарат першої лінії для лікування болю помірної та середньої інтенсивності в періопераційному періоді, коли пероральні форми не діють або коли очікуваний терапевтичний ефект повинен проявитися якомога швидше.

## References

1. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesthesia & Analgesia*. 2007 Jul 1;105(1):205–21.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan and TJ. Postoperative Pain Experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative Pain Continues to Be Undermanaged. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Aug;97(2):534–40. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000068822.10113.9e>
3. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 2011 Jun;377(9784):2215–25. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60245-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60245-6)
4. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. BMJ; 2014 Feb 26;90(1062):222–7. Available from: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132215>
5. Dubrov SA, Kuchin YuL. Basic principles of accelerated recovery of patients after surgical interventions [Osnovnyye

- printsipy uskorenogo vosstanovleniya patsiyentov posle khirurgicheskikh vmeshatel'stv]. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2016;1(23):3. [In Russian]
6. Kehlet H, Dahl JB. The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1993 Nov;77(5):1048–1056. Available from: <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00030>
  7. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *The American journal of surgery*. 2002 Jun 1;183(6):630–41.
  8. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofty D, Moric M, et al. Effects of Perioperative Administration of a Selective Cyclooxygenase 2 Inhibitor on Pain Management and Recovery of Function After Knee Replacement. *JAMA* [Internet]. American Medical Association (AMA); 2003 Nov 12;290(18):2411. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.290.18.2411>
  9. Perkins FM, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2000 Oct;93(4):1123–33. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00038>
  10. New report On, Paracetamol Market 2019 Global Industry Size, Share, Forecasts Analysis, Company Profiles, Competitive Landscape and Key Regions 2024 Available at 360 Research Report
  11. Global Acetaminophen (Paracetamol) Market Set for Rapid Growth, To Reach Around USD 999.4 Million by 2020. Available from: <https://www.globenewswire.com/news-release/2016/02/03/807269/0/en/Acetaminophen-Paracetamol-Market-Set-for-Explosive-Growth-To-Reach-Around-USD-999-4-Million-Globally-by-2020-Growing-at-3-8-CAGR-MarketResearchStore-Com.html>
  12. Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. Barden J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 Jan 26; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004602>
  13. Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, van Wijk A, et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Wiley; 2007 Jul 18; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004487.pub2>
  14. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2009;69(1):101–13. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-200969010-00007>
  15. Most Common Inpatient Procedures. Available from: <https://www.beckershospitalreview.com/quality/14-most-common-inpatient-surgical-procedures.html>
  16. Chiam E, Weinberg L, Bellomo R. Paracetamol: a review with specific focus on the haemodynamic effects of intravenous administration. *Heart, lung and vessels*. 2015;7(2):121–132.
  17. Stundner O, Poeran J, Ladenhauf HN, Berger MM, Levy SB, Zubizarreta N, et al. Effectiveness of intravenous acetaminophen for postoperative pain management in hip and knee arthroplasties: a population-based study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2019 Mar 13;44(5):565–72. Available from: <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100145>
  18. Mannila A, Kumpulainen E, Lehtonen M, Heikkinen M, Laisalmi M, Salo T, et al. Plasma and Cerebrospinal Fluid Concentrations of Indomethacin in Children After Intravenous Administration. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. Wiley; 2007 Jan;47(1):94–100. Available from: <https://doi.org/10.1177/0091270006295202>
  19. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pharmacological Reports*. 2004 Sep 1;56(5):605–10.
  20. Oscier CD, Milner QJ. Perioperative use of paracetamol. *Anaesthesia*. 2009 Jan;64(1):65–72.
  21. Niemi TT, Backman JT, Syrjälä MT, Viinikka LU, Rosenberg PH. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2000 Jan;44(1):69–74. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.440113.x>
  22. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *The FASEB Journal* [Internet]. Wiley; 2007 Sep 20;22(2):383–90. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.07-8506com>
  23. Pickering G, Estève V, Lorient M-A, Eschalièr A, Dubray C. Acetaminophen Reinforces Descending Inhibitory Pain Pathways. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2007 Oct 24;84(1):47–51. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100403>
  24. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthetase in Brain explains the Anti-pyretic Activity of Paracetamol (4-Acetamidophenol). *Nature* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1972 Dec;240(5381):410–1. Available from: <https://doi.org/10.1038/240410a0>
  25. Skjeltbred P, Løkken P, Skoglund LA. Postoperative administration of acetaminophen to reduce swelling and other inflammatory events. *Current therapeutic research*. 1984;35(3):377–85.
  26. Honoré P, Buritova J, Besson J-M. Aspirin and acetaminophen reduced both Fos expression in rat lumbar spinal cord and inflammatory signs produced by carrageenin inflammation. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 1995 Dec;63(3):365–75. Available from: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00065-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00065-8)
  27. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. Elsevier BV; 1995 May;10(4):279–86. Available from: [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(95\)00004-i](https://doi.org/10.1016/0885-3924(95)00004-i)
  28. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 1998 Mar;42(3):293–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb04919.x>
  29. Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous Acetaminophen (Paracetamol): Comparable Analgesic Efficacy, but Better Local Safety than Its Prodrug, Propacetamol, for Postoperative Pain After Third Molar Surgery. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Jul;101(1):90–6. Available from: <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000155297.47955.d6>

30. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2005 May;94(5):642–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aei109>
31. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and Safety of Single and Repeated Administration of 1 Gram Intravenous Acetaminophen Injection (Paracetamol) for Pain Management after Major Orthopedic Surgery. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Apr;102(4):822–31. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200504000-00019>
32. Perfalgan. Uxbridge. Middlesex, UK: Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd; 2007.
33. Gibb IA, Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Archives of disease in childhood*. 2008 Mar 1;93(3):241–7.
34. Jarde O, Boccard E. Parenteral versus Oral Route Increases Paracetamol Efficacy. *Clinical Drug Investigation* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 1997 Dec;14(6):474–81. Available from: <https://doi.org/10.2165/00044011-199714060-00005>
35. Lirk P, Thiry J, Bonnet M-P, Joshi GP, Bonnet F. Pain management after laparoscopic hysterectomy: systematic review of literature and PROSPECT recommendations. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2019 Feb 3;44(4):425–36. Available from: <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100024>
36. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Jan;118(1):22–31. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aew391>
37. Pierce CA, Voss B. Efficacy and Safety of Ibuprofen and Acetaminophen in Children and Adults: A Meta-Analysis and Qualitative Review. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. SAGE Publications; 2010 Feb 11;44(3):489–506. Available from: <https://doi.org/10.1345/aph.1m332>
38. Lee SY, Lee WH, Lee EH, Han KC, Ko YK. The Effects of Paracetamol, Ketorolac, and Paracetamol Plus Morphine on Pain Control after Thyroidectomy. *The Korean Journal of Pain* [Internet]. Korean Pain Society; 2010;23(2):124. Available from: <https://doi.org/10.3344/kjp.2010.23.2.124>
39. Kampe S, Warm M, Landwehr S, Dagtekin O, Haussmann S, Paul M, et al. Clinical equivalence of IV paracetamol compared to IV dipyron for postoperative analgesia after surgery for breast cancer. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. Informa Healthcare; 2006 Aug 31;22(10):1949–54. Available from: <https://doi.org/10.1185/030079906x132659>
40. Tiippana E, Bachmann M, Kalso E, Pere P. Effect of paracetamol and coxib with or without dexamethasone after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2008 Apr 15;52(5):673–80. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01650.x>
41. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2002 Feb;88(2):199–214. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/88.2.199>
42. Ong CKS, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining Paracetamol (Acetaminophen) with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2010 Feb;1. Available from: <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181cf9281>
43. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *European Journal of Pain* [Internet]. Wiley; 2006 May;10(4):371–371. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.004>
44. Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, Smith KR, Culnane TJ, McNally CM, Perkins EJ, Chalkiadis GA, Hunt RW. IV acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *British journal of anaesthesia*. 2008 Oct 1;101(4):523–30.
45. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Journal of toxicology: clinical toxicology*. 2002 Jan 1;40(1):3–20.
46. Anderson BJ. Comparing the efficacy of NSAIDs and paracetamol in children. *Pediatric Anesthesia*. 2004 Mar;14(3):201–17.
47. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* [Internet]. Wiley; 2005;42(6):1364–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.20948>
48. Kuffner E, Green J, Bogdan G, Knox P, Palmer R, Heard K, et al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients – a multicenter randomized study. *BMC Medicine* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2007 May 30;5(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-5-13>
49. Munsterhjelm E, Munsterhjelm NM, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Dose-dependent Inhibition of Platelet Function by Acetaminophen in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Oct;103(4):712–7. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200510000-00009>
50. Niemi TT, Taxell C, Rosenberg PH. Comparison of the effect of intravenous ketoprofen, ketorolac and diclofenac on platelet function in volunteers. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 1997 Nov;41(10):1353–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04657.x>
51. Silvanto M, Munsterhjelm E, Savolainen S, Tiainen P, Niemi T, Ylikorkala O, et al. Effect of 3 g of intravenous paracetamol on post-operative analgesia, platelet function and liver enzymes in patients undergoing tonsillectomy under local anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2007 Aug 15;51(9):1147–54. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01376.x>
52. Schafer AI. Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Platelet Function and Systemic Hemostasis.

- The Journal of Clinical Pharmacology [Internet]. Wiley; 1995 Mar;35(3):209–19. Available from: <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1995.tb04050.x>
53. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesthesia & Analgesia*. 2003 Jun 1;96(6):1720–38.
54. Warltier DC, Marret E, Flahault A, Samama C-M, Bonnet F. Effects of Postoperative, Nonsteroidal, Antiinflammatory Drugs on Bleeding Risk after Tonsillectomy Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2003 Jun;98(6):1497–502. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00030>
55. Li M, Fouad A, Emara E, Maher S, Elminshawy A, Kotb H. 360: Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of intravenous paracetamol (propacetamol hydrochloride). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. BMJ; 2007 Sep;32(5):183–183. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rapm.2007.06.375>

### Парацетамол как базовый компонент современного подхода к адекватному периоперационному обезболиванию

Закальская К. А.<sup>1</sup>, Бабийчук О. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный институт рака, Киев

<sup>2</sup>Государственный экспертный центр МЗ Украины, Киев

**Резюме.** Проблема адекватного периоперационного обезбоживания является одной из наиболее актуальных в современной системе здравоохранения с учетом ее медицинских, гуманистических и социально-экономических аспектов. Сейчас стандартом послеоперационного обезбоживания является мультимодальная аналгезия (ММА). Одним из основных и обязательных компонентов ММА является парацетамол, который обладает антипиретическим и анальгетическим эффектами с ограниченной периферической противовоспалительной активностью. Большинство авторов рассматривают внутривенный парацетамол как базовый препарат в стратегии мультимодальной аналгезии при различных хирургических вмешательствах, который позволяет снизить потребность в опиоидах и уменьшить побочные эффекты применения последних, в свою очередь существенно влияя на результаты лечения и продолжительность госпитализации.

Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным во многих странах, создана широкая доказательная база клинического применения этого препарата. Показано, что благодаря фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам внутривенный парацетамол имеет ряд преимуществ перед оральной и ректальной формой: раннее и эффективное начало обезбоживания и стабильное сохранение терапевтической дозы парацетамола объясняется формированием более быстрой и высокой максимальной концентрации препарата в плазме крови. Побочные эффекты применения парацетамола можно сравнить с плацебо. Механизм действия препарата отличается от механизма действия НПВП, однако все еще не до конца выяснен. Вероятно, он может включать подавление путей циклооксигеназы, каннабиноидов или оксида азота в центральной нервной системе. Внутривенный парацетамол – это безопасный и эффективный препарат первой линии для лечения боли умеренной и средней интенсивности в периоперационном периоде.

**Ключевые слова:** мультимодальная аналгезия, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол

### Paracetamol as a basic component of a modern approach to adequate perioperative analgesia

Zakalska Kh. A.<sup>1</sup>, Babiychuk O. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

**Abstract.** The problem of adequate perioperative anesthesia is one of the most pressing in the current health care system, given its medical, humanistic and socio-economic aspects. Currently, the standard of postoperative analgesia is multimodal analgesia (MMA). One of the major and required components of MMA is paracetamol, which has antipyretic and analgesic effects with limited peripheral anti-inflammatory activity. Most authors consider intravenous paracetamol as a base drug in a multimodal analgesia strategy for a variety of surgical interventions, which reduces the need for opioids and reduces the side effects of the latter, which in turn significantly affects the results of treatment and the length of hospital stay.

Numerous studies in many countries have created a broad evidence base for the clinical use of this drug. Due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, it has been shown that intravenous paracetamol has several advantages over oral and rectal forms: early and more effective onset of analgesia and stable maintenance of the therapeutic dose of paracetamol are explained by the formation of a faster and higher peak in the concentration of the drug. The side effects of using paracetamol can be compared with placebo. The mechanism of action of the drug is different from the mechanism of action of NSAIDs, however, is still not fully understood. It may possibly involve inhibition of cyclooxygenase, cannabinoid, or nitric oxide pathways in the central nervous system. Intravenous paracetamol is a safe and effective first-line drug for the treatment of moderate pain in the perioperative period.

**Key words:** multimodal analgesia, non-steroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol