

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторы	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	6
Глава 1. Эпидемиология послеоперационной боли	10
Глава 2. Клиническая патофизиология острой боли	16
Глава 3. Негативное влияние послеоперационной боли на жизненно важные системы организма	33
Глава 4. Хронический послеоперационный болевой синдром: факторы риска и меры профилактики	38
Глава 5. Современные методы оценки послеоперационной боли	59
Глава 6. Негативные эффекты послеоперационной опиоидной аналгезии	67
Глава 7. Мульти模альная анальгезия — современная концепция послеоперационного обезболивания	75
Глава 8. Нестероидные противовоспалительные препараты: преимущества и недостатки	81
Глава 9. Парацетамол как компонент базисной мульти模альной аналгезии	104
Глава 10. Нефопам как альтернатива нестероидным противовоспалительным средствам в схемах мульти模альной анальгезии	115
Глава 11. Кетамин, или новый взгляд на старый препарат	128
Глава 12. Габапентиноиды: как антиконвульсанты стали анальгетиками	143
Глава 13. Дексметомидин как компонент анестезии и его влияние на течение послеоперационного болевого синдрома	164
Глава 14. Внутривенная инфузия лидокаина как компонент мульти模альной анестезии и анальгезии	182
Глава 15. Сульфат магния: перспективы использования в схемах мульти模альной анальгезии	202
Глава 16. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия	213
Приложение. Примерные схемы мульти模альной неопиоидной аналгезии для отдельных хирургических вмешательств	226

ВВЕДЕНИЕ

В течение многих десятилетий монотерапия опиоидными анальгетиками оставалась (и остается) «золотым стандартом» послеоперационного обезболивания в большинстве стран мира. Ретроспективное исследование, включившее более 300 000 пациентов 380 клиник США, результаты которого были опубликованы в 2013 г., показало, что опиоиды в послеоперационный период получали более 95% из них.

Данные доклада Международного комитета по контролю за наркотиками при ООН 2010 г. свидетельствуют о том, что по среднему потреблению наркотических анальгетиков США (39 487 статистических условных доз на 1 млн человек в сутки) лидируют в мире, практически в 2 раза опережая находящуюся на втором месте Канаду (20 632 статистические условные дозы на 1 млн человек в сутки). Россия в этом рейтинге занимает скромное 181-е место (107 статистических условных доз на 1 млн человек в сутки, то есть в 369 раз меньше, чем в США).

В многочисленных научных публикациях многократно подчеркивались безальтернативность опиоидной аналгезии в хирургии, ее высокая эффективность, отсутствие «потолочного» эффекта опиоидных анальгетиков и т.д. Казалось бы, все хорошо. Однако не все так однозначно.

В 2017 г. июльский номер авторитетного журнала «Anesthesia & Analgesia» представил статью, название которой можно перевести как «Опиоидная эпидемия в Америке: анализ предложения и спроса». В этой работе американские авторы сообщают о гигантском увеличении назначения опиоидных анальгетиков в США с целью купирования как острой, так и хронической боли. Использование препаратов этой группы возросло с 43,8 млн назначений в 2000 г. до 89,2 млн в 2010 г. И медицинское, и криминальное употребление опиоидов является причиной смерти более 30 000 американцев в год, причем имеют место тенденции роста. В 2015 г. более 2 млн американцев страдали от опиоидной зависимости, обусловленной назначением препаратов этой группы с лечебной целью. Безусловно, в основном речь идет о пациентах, принимающих опиоиды на постоянной основе с целью лечения хронической боли. В то же время одним из факторов формирования наркотической зависимости авторы считают все более расширяющееся применение опиоидов в анестезиологической практике, в частности высокую послеоперационную стартовую дозу (менее 700 мг/сут в морфиновом эквиваленте) и длительность назначения не менее 10 сут.

Проблема индуцированной послеоперационным назначением опиоидов наркотической зависимости не очень актуальна для нашей страны, поскольку широкому применению этих препаратов в послеоперационный период препятствуют сохраняющиеся в России законодательные ограничения их использования, в том числе последний приказ Минздрава России № 917н от 01.12.2016 «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения».

Возникновение зависимости не кажется нам главной проблемой, связанной с использованием опиоидных анальгетиков. За последние годы накопилось слишком много негатива в отношении влияния опиоидов на течение послеоперационного периода. Оставив за скобками традиционные («студенческие») побочные эффекты препаратов этой группы (угнетение дыхания, моторики желудочно-кишечного тракта, избыточная седация, тошнота, рвота, кожный зуд и т.д.), давайте вспомним отрицательные факторы, выявленные буквально в последние 10–15 лет. К ним относятся: 1) опиоид-индуцированная послеоперационная гипералгезия (один из значимых факторов риска формирования хронического послеоперационного болевого синдрома); 2) обусловленная опиоидной анальгезией послеоперационная иммуносупрессия (доказанное в экспериментальных и клинических исследованиях повышение риска образования метастазов и рецидивов злокачественной опухоли на фоне послеоперационного обезболивания опиоидами вообще и морфином в особенности); 3) индуцированное опиоидами снижение мощности местных анестетиков. Механизмы последнего до конца не изучены, предполагают опиоид-индуцированное снижение количества открытых Na^+ -каналов (как известно, местные анестетики взаимодействуют только с открытыми, активированными Na^+ -каналами). В качестве еще одного фактора резистентности рассматривается изменение активности спинальных нейронов за счет способности морфина воздействовать на микроглию задних рогов спинного мозга.

О необходимости разработки и внедрения в практику методов безопиоидного или практически безопиоидного послеоперационного обезболивания еще в конце XX в. впервые заговорили наши западные коллеги, в частности датский профессор Хенрик Келет, основоположник популярного ныне подхода «fast-track surgery». Что заставило представителя страны, на протяжении многих лет лидировавшей в Европе по объемам назначения опиоидных анальгетиков, поставить вопрос о резком ограничении их использования? Очевидно, несоответствие

назначения массивных доз опиоидов и связанных с ними побочных эффектов самому принципу «fast-track surgery» и более современной концепции ускоренного послеоперационного восстановления пациентов (Enhanced recovery after surgery — ERAS).

Учитывая сложившуюся в настоящее время ситуацию, а также принимая во внимание негативное влияние опиоидов на частоту послеоперационных осложнений и даже летальность, важной задачей теперь считают минимизацию использования мощных опиоидов. Многие пациенты впервые встречаются с препаратами этой группы в периоперационном периоде, при этом необходимо учитывать, что бесконтрольное применение препаратов данной группы может привести к передозировкам и даже летальному исходу. Растет число хирургических пациентов, имеющих фоновую опиоидную зависимость (в том числе страдающих хроническими болевыми синдромами, по поводу которых были назначены опиоидные анальгетики).

Кроме того, увеличивается количество хирургических вмешательств, выполняемых в стационаре одного дня, когда «бремя обезболивания» и своевременной отмены опиоидных анальгетиков ложится на самого пациента и ухаживающих за ним родственников. В этой ситуации использование неопиоидных анальгетиков, адъювантных препаратов, а также различных вариантов регионарных блокад должно рассматриваться как неотъемлемая часть периоперационной стратегии ведения пациентов. В этой книге мы не будем рассматривать применение тех или иных вариантов регионарной анальгезии в периоперационный период. Это отдельная тема, требующая отдельной монографии. Речь пойдет о системной фармакотерапии послеоперационной боли.

В настоящее время основой концепции послеоперационного обезболивания является принцип мультимодальной анальгезии. Мультимодальная анальгезия подразумевает одновременное назначение двух и более препаратов с разными механизмами действия, воздействующих на разные уровни формирования болевого синдрома. Основой мультимодальной анальгезии являются комбинации неопиоидных анальгетиков и адъювантов, часто в сочетании с методами регионарной анальгезии. Лишь при недостаточной эффективности данного подхода назначаются опиоидные анальгетики. В любом случае мультимодальная анальгезия обеспечивает опиоидсберегающий эффект, то есть максимальное снижение эффективных доз опиоидов до того уровня, при котором они не оказывают негативного влияния на течение послеоперационного периода.

Доступные в Российской Федерации неопиоидные анальгетики включают нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол и нефопам. В качестве наиболее перспективных адъювантных средств сегодня рассматриваются: 1) антагонисты N-метил-D-аспартатных рецепторов (кетамин в субанестетических дозах и сульфат магния); 2) габапентиноиды (габапентин и прегабалин) при наличии в структуре послеоперационного болевого синдрома нейропатического компонента; 3) внутривенная инфузия 2% лидокаина (в частности, как альтернатива эпидуральной аналгезии при лапароскопических операциях); 4) селективный агонист α_2 -адренорецепторов — дексмететомидин; 5) глюкокортикостероид — дексаметазон.

Принцип мультимодальной аналгезии широко декларируется в изданных в 2016 г. американских рекомендациях по послеоперационному обезболиванию. На эти рекомендации мы будем неоднократно ссылаться в данной книге, поскольку на сегодняшний день они являются документом, наиболее полно и точно отражающим ситуацию с современным послеоперационным обезболиванием. Интересно отметить, что из 32 рекомендаций, представленных в американском руководстве, лишь три посвящены назначению опиоидных анальгетиков. При этом одна из них указывает на приоритет перорального назначения опиоидов над парентеральным, вторая не рекомендует фоновую инфузию опиоидов при проведении контролируемой пациентом опиоидной аналгезии, третья подчеркивает необходимость тщательного мониторинга пациентов, получающих опиоиды, вследствие высокого риска угнетения дыхания, избыточной седации и прочих нежелательных эффектов.

Таким образом, мультимодальная аналгезия, основанная на применении неопиоидных анальгетиков и адъювантов, является приоритетным направлением послеоперационного обезбоживания в современной хирургии и, очевидно, имеет неплохие перспективы развития. У нас есть целый спектр препаратов для реализации данного подхода, применение которых обосновано с точки зрения патофизиологии острой боли, а также имеет неплохую доказательную базу. Задачей ближайшего времени является разработка оптимальных схем неопиоидной или минимально опиоидной периоперационной аналгезии для различных типов хирургических вмешательств.

ПАРАЦЕТАМОЛ КАК КОМПОНЕНТ БАЗИСНОЙ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНАЛГЕЗИИ

Парацетамол (Ацетоминофен[★]), синтезированный еще в 1887 г., является одним из наиболее широко используемых медицинских препаратов в мире. Интерес к нему как препарату для послеоперационного обезболивания усилился после появления на фармацевтическом рынке формы для внутривенного введения. В Европе внутривенная форма парацетамола используется с 2002 г., в США получила разрешение FDA в 2010 г.

Данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность применения парацетамола в схемах мультимодальной аналгезии

1. Парацетамол является эффективным анальгетиком для лечения острой боли, частота его побочных эффектов сопоставима с аналогичным показателем плацебо (уровень доказательности I, Кокрановский обзор) [1].

2. Рекомендуются назначать взрослым и детям парацетамол и/или НПВС в рамках мультимодальной послеоперационной аналгезии, при отсутствии противопоказаний (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности) [2].

3. Сочетание неселективных НПВС с парацетамолом повышает качество обезболивания по сравнению с назначением каждого из препаратов по отдельности, уровень доказательности — I, наиболее эффективной является комбинация ибупрофен + парацетамол, уровень доказательности — I, Кокрановский обзор [1].

4. Парацетамол обладает опиоидсберегающим эффектом, но не снижает частоту осложнений, связанных с параллельным назначением опиоидных анальгетиков (уровень доказательности — I) [1].

5. Гепатотоксический эффект при использовании терапевтических доз парацетамола возникает крайне редко (уровень доказательности — IV), риск его возникновения не повышается у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (уровень доказательности — I) [1].

Основные свойства препарата

Парацетамол является анальгетиком и антипиретиком. Препарат не обладает противовоспалительным действием (распространенной ошибкой не только студенческого, но зачастую и врачебного уровня является отнесение его к группе НПВС).

Максимальный анальгетический и антипиретический эффект развивается в течение 1–2 ч после достижения пиковой плазменной концентрации. Время достижения этой концентрации зависит от способа введения препарата. Пиковая плазменная концентрация достигается через 45 мин после приема 1 г парацетамола перорально и приблизительно через 20 мин после внутривенной инфузии 1 г препарата.

Минимальная концентрация препарата в плазме, требуемая для достижения анальгетического и антипиретического эффекта, составляет около 10 мкг/мл [3], точная доза не определена, но терапевтическое окно варьирует в пределах 10–20 мкг/мл [4]. 150 мкг/мл является порогом гепатотоксической дозы [5]. Длительность анальгетического эффекта однократно введенной дозы составляет 4–6 ч.

Парацетамол плохо связывается с белками плазмы, объем его распределения варьирует в пределах 0,7–1,0 л/кг⁻¹. При физиологическом значении рН основная часть препарата остается в неионизированной форме и легко преодолевает плацентарный, а также ГЭБ. Вследствие высокой способности растворяться в жирах и низкой способности связываться с белками парацетамол определяется в СМЖ уже через несколько минут после внутривенного введения. При этом концентрация препарата в СМЖ прямо пропорциональна дозе, введенной внутривенно.

Метаболизм парацетамола осуществляется преимущественно в печени, в то время как элиминация — практически исключительно почками. При абсорбции терапевтических доз около 90% процентов их подвергается глюкорунизации и сульфатации в форму нетоксичных метаболитов, удаляемых с мочой. Период полувыведения у взрослых — 2–3 ч.

Малая фракция препарата подвергается окислению через систему цитохромов P450 с образованием высокореактивного метаболита N-ацетил-р-бензохинонона (NAPQI). NAPQI взаимодействует с глутатионом, формируя конъюгаты, которые впоследствии экскретируются с мочой. При одномоментном поступлении в организм больших доз парацетамола возможности глутатиона истощаются, следствием чего является накопление значительных концентраций NAPQI, что может привести к некрозу печени и развитию острой печеночной недостаточности [6].

Механизм действия

Несмотря на долгие годы использования, механизм действия парацетамола остается до конца не изученным.

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют говорить о комплексном, многоуровневом воздействии препарата на ЦНС. Этот комплексный механизм включает: подавление синтеза простагландинов (отсюда ошибочные попытки классифицировать парацетамол как НПВС), а также действие на серотонинергическую и каннабиоидную системы. Парацетамол, как и НПВС, угнетает активность ЦОГ, но, в отличие от последних, как уже упоминалось, не обладает противовоспалительным эффектом, язвотропным действием, не оказывает влияния на тромбоцитарное звено гемостаза. В чем причина такого отличия?

В 2002 г. из коры головного мозга экспериментальных животных был выделен подтип ЦОГ-1, позднее обозначенный как ЦОГ-3, высокочувствительный к действию парацетамола. Препарат эффективно подавляет активность ЦОГ в тканях с низкой концентрацией пероксидов (например, в тканях головного мозга). Антипиретический эффект парацетамола, вероятно, обусловлен подавлением синтеза простагландинов в гипоталамусе. На ЦОГ в периферических тканях, где концентрация пероксидов высокая (особенно в условиях тканевого воспаления, обусловленного хирургической травмой), парацетамол действия не оказывает [7, 8]. Таким образом, в отличие от НПВС, он является препаратом исключительно центрального действия.

Помимо этого, парацетамол усиливает нисходящие серотонинергические тормозные влияния. Этот механизм подтверждается тем фактом, что параллельное назначение антагонистов серотониновых 5-НТ₃-рецепторов полностью блокирует анальгетический эффект парацетамола.

Анальгетическое действие парацетамола отчасти может быть обусловлено непрямой активацией каннабиоидных СВ₁-рецепторов [9]. В спинном и головном мозге препарат метаболизируется с образованием N-арахидонилфеноламина (AM404). AM404 подавляет захват клетками анандамида, являющегося эндогенным каннабиоидом, который действует как агонист ваниллоидных TRPV1-рецепторов, играющих центральную роль в механизмах ноцицепции. В эксперименте превентивное введение антагониста СВ₁-рецепторов предотвращало развитие анальгетического эффекта парацетамола.

Скорость развития и длительность анальгетического эффекта во многом определяется способом назначения препарата. При внутривенной инфузии терапевтическая плазменная концентрация достигается в течение 20 мин после введения начальной дозы и остается терапевтиче-

ской на протяжении 2 ч [10]. После 15-минутной инфузии стандартной дозы 1 г пиковая плазменная концентрация составляет 29,9 мг/л.

Дозирование парацетамола

У взрослых и подростков массой тела более 50 кг разовая доза для внутривенного введения составляет 1 г, вводится посредством инфузии длительностью не менее 15 мин. Кратность введения — 4–6 ч, максимальная суточная доза — 4 г. У детей старше двух лет, подростков и взрослых массой тела менее 50 кг разовая доза определяется из расчета 15 мг/кг, кратность введения остается прежней.

Применение парацетамола в периоперационный период

В настоящее время парацетамол рассматривается как препарат первой линии (в комбинации с другими неопиоидными анальгетиками) для купирования боли низкой и средней интенсивности. Кроме этого, он может быть компонентом схем ММА и при более интенсивном болевом синдроме. С клинической точки зрения его анальгетический эффект сопоставим с таковым аспирина и уступает эффекту большинства препаратов группы НПВС [11].

В табл. 9.1 представлена сравнительная анальгетическая эффективность нескольких препаратов, широко используемых для обезболивания в послеоперационный период.

Таблица 9.1

Сравнительная оценка анальгетической эффективности различных препаратов [12]

Анальгетик, доза, мг	Процент пациентов, у которых было достигнуто снижение интенсивности боли не менее чем на 50%	NNT ¹
Диклофенак 100	69	1,8
Ибупрофен 400	55	2,5
Кеторолак 10	50	2,6
Диклофенак 50	57	2,7
Морфин 10 (внутримышечно)	50	2,9
Парацетамол 1000	46	3,8
Трамадол 100	30	4,8

¹ NNT — эпидемиологический показатель, используемый для оценки эффективности различных препаратов и методов лечения. NNT показывает среднее число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения определенного положительного исхода или предотвращения неблагоприятного исхода, в сравнении с контрольной группой. Идеальный показатель NNT равен 1. Чем выше NNT, тем менее эффективен препарат или метод лечения.

Показатель NNT, безусловно, полезен для характеристики отдельных препаратов, однако он является очень усредненным и абсолютно не учитывает особенностей той или иной «болевого модели». В частности, в хирургической стоматологии NNT 1000 мг парацетамола составляет 3, что существенно выше показателя 3,8, полученного при анализе общей популяции пациентов, перенесших те или иные оперативные вмешательства.

На сегодняшний день парацетамол необходимо рассматривать как препарат комбинации, в абсолютном большинстве клинических ситуаций он не должен использоваться как моноанальгетик. Сочетание парацетамола с препаратами, имеющими иной механизм анальгетического действия, является основой многих схем мультимодальной анальгезии и позволяет максимально использовать его полезные свойства.

В частности, сочетанное применение внутривенной инфузии парацетамола и контролируемой пациентом анальгезии морфином позволяет снизить требуемую дозу морфина на 20% в течение первых 24 ч после обширных хирургических вмешательств [13].

Как уже упоминалось в главе, посвященной НПВС, идеальным сочетанием является совместное назначение парацетамола и того или иного препарата из группы НПВС. Это единственная комбинация неопиоидных анальгетиков, имеющая доказательную базу уровня I (Кокрановский обзор).

Клиническое применение парацетамола в периоперационный период

В 2011 г. Macario и Royal представили обзор эффективности и безопасности периоперационного внутривенного введения парацетамола на основе анализа 14 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 1464 пациента [14]. Авторы отметили снижение интенсивности боли в 12 из 14 проанализированных работ и уменьшение потребности в опиоидах в 10 исследованиях на фоне параллельного введения парацетамола, в сравнении с пациентами, не получавшими данный препарат.

Метаанализ, охвативший уже 36 исследований (3896 пациентов), позволил заключить, что однократное внутривенное введение 1 г парацетамола приводило к снижению интенсивности боли не менее чем на 50% от исходной у 37% пациентов в течение 4 ч с NNT от 3,5 до 4,8 [15]. К 6-му часу этот уровень обезболивания сохранялся у 26% пациентов (NNT от 4,2 до 6,7). У пациентов, которым вводился парацетамол, наблюдался 30% опиоидсберегающий эффект в течение 4 ч и 16% в течение 6 ч по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Вызывает интерес оценка эффективности периоперационного назначения парацетамола в отдельных областях хирургии.

Метаанализ, включивший четыре рандомизированных контролируемых исследования, оценивал эффективность препарата у 865 пациентов, перенесших операции тотального эндопротезирования суставов нижних конечностей [16]. Результатом явилась констатация факта клинически значимого снижения интенсивности боли и потребности в опиоидных анальгетиках (примерно на 18–20%) на этапах 24, 48 и 72 ч после операции у пациентов, получавших парацетамол внутривенно, в сравнении с группами плацебо. Авторы сделали вывод, что внутривенная инфузия парацетамола является ценным компонентом ММА в «большой» ортопедии.

Перспективным представляется использование парацетамола для обезболивания пациентов, перенесших эндоскопические вмешательства. В этом аспекте интересно сравнение парацетамола с трамадолом, также широко применяемым в качестве анальгетика после лапароскопических и торакоскопических операций. В работе Bandey и Singh было показано, что назначение парацетамола внутривенно после лапароскопической холецистэктомии ассоциировалось с меньшей интенсивностью болевого синдрома на этапах 1,5; 3; 6; 12 и 24 ч после операции в сравнении с аналогичным показателем пациентов, получавших внутривенно стандартные дозы трамадола [17]. Аналогичные данные о преимуществе парацетамола перед трамадолом при обезболивании после лапароскопической холецистэктомии были получены Khan и соавт. [18]. Еще в одном исследовании указанные препараты демонстрировали сходный анальгетический эффект при том же типе хирургического вмешательства [19].

Впрочем, эффективность и целесообразность применения парацетамола при операциях ортотравматологического профиля, равно как и при эндоскопических вмешательствах, вряд ли вызывает вопросы и сомнения у врачебного сообщества. Сложнее обстоит ситуация с обоснованием назначения этого препарата пациентам, перенесшим обширные открытые полостные операции. С этой точки зрения интересна работа Ohkura и соавт., оценившая результаты использования парацетамола у пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка [20]. В обеих группах исследованных пациентов основным методом обезболивания являлась периоперационная ЭА (в послеоперационный период она проводилась в режиме КПЭА). В одной из групп КПЭА дополнялась внутривенной инфузией парацетамола (4 г в сутки, в течение 3 сут после операции). Число нажатий на кнопку устройства для КПЭА

в группе, получавшей параллельно парацетамол, было достоверно ниже по сравнению с группой «чистой» КПЭА — 21 и 32,9 соответственно ($p=0,007$). Этот факт свидетельствует о меньшей интенсивности боли при сочетанном применении нейроаксиальной анальгезии с внутривенной инфузией парацетамола и, соответственно, меньшей потребности в обезболивании. Частота «прорывающейся» боли, требующей назначения опиоидных анальгетиков, в первые двое суток после операции была примерно в 2 раза ниже у пациентов, которым проводилась сочетанная анальгезия. Авторы подчеркивают крайнюю важность сокращения потребности в опиоидах (или полного отказа от них), поскольку все исследованные пациенты велись по программе ускоренного восстановления после операции (ERAS). Как известно, использование опиоидных анальгетиков (особенно в высоких дозах) препятствует реализации программы ERAS вследствие замедленного восстановления моторики ЖКТ, повышения частоты послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР), возникновения случаев избыточной седации и т.д. В данном исследовании частота назначения антиэметиков в группе сочетанной анальгезии составляла 12,5%, а у пациентов, которым проводилась «чистая» КПЭА, — 26%. Есть данные, что помимо опосредованного эффекта (уменьшение доз опиоидных анальгетиков, или отказ от их применения) парацетамол оказывает и прямое влияние на снижение частоты ПОТР. В частности, известно, что снижение концентрации эндогенного каннабиоида анандамида в тканях головного мозга повышает риск ПОТР [21, 22]. На фоне инфузии парацетамола подавляется захват клетками анандамида (см. выше механизм действия), что увеличивает его концентрацию в ЦНС и, соответственно уменьшает частоту ПОТР.

Необходимо отметить, что далеко не все специалисты разделяют мнение о целесообразности включения парацетамола в схемы послеоперационного обезбоживания пациентов, перенесших обширные полостные вмешательства. В 2018 г. в авторитетнейшем журнале «Anesthesiology» был представлен анализ эффективности применения этого препарата после открытых колопроктологических операций, основанный на изучении баз данных страховых компаний США за 2011–2016 гг. [23]. Анализу были подвергнуты результаты хирургического лечения 181 640 пациентов 602 клиник. Внутривенная форма парацетамола была использована у 25,1% пациентов. Невероятно, но факт — практически половина этих пациентов (48%, $n=21878$) получала однократную внутривенную инфузию 1 г препарата в 1-е сутки после

операции. Данная «схема» противоречит не только здравому смыслу, но и инструкции по применению парацетамола с целью послеоперационного обезболивания. Умеренный опиоидсберегающий эффект (12,4%) был зарегистрирован у пациентов, которым было назначено более 1 г препарата в сутки. Авторы считают такое снижение доз опиоидных анальгетиков незначимым с клинической точки зрения, ссылаясь на рекомендации экспертной рабочей группы Европейской ассоциации паллиативной помощи, согласно которым значимым эффектом является снижение потребности в опиоидах не менее чем на 25% [24]. Им, конечно, виднее, однако, по нашему глубокому убеждению, рекомендации из практики паллиативной помощи (где и боль другая, и длительность назначения опиоидов пожизненная) не могут быть автоматически перенесены в практику послеоперационного обезболивания.

Побочные эффекты и токсичность

Парацетамол является хорошо переносимым препаратом. По данным двух систематизированных обзоров, частота побочных эффектов парацетамола приближается к аналогичному показателю плацебо [25, 26].

Основные опасения применения препарата традиционно связывают с его потенциальной гепатотоксичностью, однако она реальна лишь при превышении терапевтических доз (4 г/сут). Парацетамол может применяться и у пациентов с непрогрессирующими заболеваниями печени при условии снижения суточной дозы с 4 до 3 г (по 1 г 3 раза в сутки). Описаны случаи тяжелого поражения печени у пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом, в том числе при назначении парацетамола в терапевтических дозах [27]. В то же время имеются работы, отрицающие опасность использования препарата у пациентов с данной патологией [28, 29]. Данные доказательной медицины (см. выше) также не подтверждают повышения риска гепатотоксичности парацетамола у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Парацетамол не оказывает нефротоксического эффекта, однако почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин является противопоказанием для его назначения.

Прочие клинически значимые побочные эффекты препарата возникают крайне редко — менее 1 случая на 10 000 применений [30]. В литературе описаны единичные эпизоды гипотензии, гиперчувствительности к препарату, подъема уровня печеночных ферментов и тромбоцитопении [30].

Заключение

Парацетамол является достаточно эффективным и безопасным компонентом схем мультимодальной анальгезии. Основное преимущество препарата заключается в том, что частота его побочных эффектов близка к аналогичному показателю плацебо. Гепатотоксический эффект парацетамола не проявляется при назначении его в суточной дозе, не превышающей 4 г. Парацетамол является препаратом комбинации и не должен применяться для послеоперационного обезболивания в моно-виде. Наиболее эффективно сочетание парацетамола с НПВС (синергистический эффект подтвержден данными доказательной медицины самого высокого уровня). Перспективным представляется использование этой комбинации для обезболивания пациентов, перенесших малоинвазивные (в том числе эндоскопические) операции. При более травматичных вмешательствах эта комбинация может рассматриваться в качестве базиса мультимодальной анальгезии.

Список литературы

1. Schug S., Palmer G., Scott D. et al. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 4th edn. Melbourne : Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2015.
2. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council // J. Pain. 2016. Vol. 17. N 2. P. 131–157.
3. Anderson B., Holford N., Wollard G. et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children // Anaesthesiology. 1999. Vol. 90. P. 411–421.
4. Rumack B. Aspirin versus acetaminophen: a comparative view // Pediatrics. 1978. Vol. 62. P. 943–946.
5. Rumack B. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years // J. Toxicol. Clin. Toxicol. 2002. Vol. 40. P. 3–20.
6. Prescott L. Paracetamol (Acetaminophen). A Critical Bibliographic Review. London : Taylor and Francis, 1996.
7. Graham G., Scott K. Mechanism of action of paracetamol // American Journal of Therapeutics. 2005. Vol. 12. P. 46–55.
8. Aronoff D., Oates J., Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: its clinical pharmacological characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases // Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2006. Vol. 79. P. 9–19.

9. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et al. Paracetamol: new vistas of an old drug // *CNS Drug Reviews*. 2006. Vol. 12. P. 250–275.
10. Flouvat B., Leneveu A., Fitoussi S. et al. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects // *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 2004. Vol. 42. P. 50–57.
11. Graham G., Davies M., Day R. et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings // *Inflammopharmacology*. 2013. Vol. 21. Iss. 3. P. 201–232.
12. Bandolier. Oxford league table of analgesics. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html> (accessed 1 December 2007).
13. 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. Vol. 94. P. 505–513.
14. Macario A., Royal M. A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain // *Pain Pract.* 2011. Vol. 11. P. 290–296.
15. McNicol E., Tzortzopoulou A., Cepeda M. et al. Single-dose intravenous paracetamol or propacetamol for prevention or treatment of postoperative pain: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* 2011. Vol. 106. P. 764–775.
16. Liang L., Cai Y., Li A. et al. The efficiency of intravenous acetaminophen for pain control following total knee and hip arthroplasty. A systematic review and meta-analysis // *Medicine*. 2017. Vol. 96 P. 46 (e8586).
17. Bandey S., Singh V. Comparison between IV paracetamol and tramadol for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // *J. Clin. Diagn. Research*. 2016. Vol. 10. Iss. 8. P. 5–9.
18. Khan A., Sofi S., Bashir, Rather M. A comparative study showing efficacy of preemptive intravenous paracetamol in reducing postoperative pain and analgesic requirement in laparoscopic cholecystectomy // *J. Evol. Med. Dental Sci.* 2015. Vol. 4. Iss. 62. P. 10771–10777.
19. Jawad M., Jebur M. A comparative study of intravenous paracetamol and tramadol for postoperative pain management in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy // *Med. J. Babylon*. 2014. Vol. 11. Iss. 2. P. 335–342.
20. Ohkura Y., Haruta S., Shindoh J. et al. Effectiveness of postoperative intravenous acetaminophen (Acelio) after gastrectomy A propensity score-matched analysis // *Medicine*. 2016. Vol. 95. P. 44 (e5352).
21. Roberts G., Bekker T., Carlsen H. et al. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a doserelated manner // *Anesth. Analg.* 2005. Vol. 101. P. 1343–1348.

22. Apfela C., Turanc A., Souza K. et al. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis // *Pain*. 2013. Vol. 154. P. 677–689.
23. Wasserman I., Poeran J., Zubizarreta N. et al. Impact of intravenous acetaminophen on perioperative opioid utilization and outcomes in open colectomies. A claims database analysis // *Anesthesiology*. 2018. Vol. 129. P. 77–88.
24. Cherny N., Ripamonti C., Pereira J. et al. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network: Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 2542–2554.
25. Barden J., Edwards J., Moore A. et al. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004. Iss. 1. CD004602.
26. Weil K., Hooper L., Afzal Z. et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Iss. 3. CD004487.
27. Draganov P., Durrence H., Cox C. et al. Alcohol-acetaminophen syndrome. Even moderate social drinkers are at risk // *Postgraduate Medicine*. 2000. Vol. 107. P. 189–195.
28. Kuffner E., Dart R., Bogdan G. et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Archives of Internal Medicine*. 2001. Vol. 161. P. 2247–2252.
29. Kuffner E., Green J., Bogdan G. et al. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients — multicenter randomized trial // *BMC Medicine*. 2007. Vol. 5. P. 13.
30. Duggan S., Scott L. Intravenous paracetamol (acetaminophen) // *Drugs*. 2009. Vol. 69. P. 101–113.