



Порівняння ефективності і безпеки ацетамінофену і метамізолу натрію для знеболення в післяопераційному періоді

Залецька О. А., Залецький Б. В., Дмитрієв Д. В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме: *Метамізол та ацетамінофен – найбільш уживані анальгетики для знеболення в післяопераційному періоді у дітей та дорослих не тільки в Україні, а й в усьому світі. У даній статті висвітлено досвід використання цих препаратів різними країнами світу залежно від терміну використання, дози, статі, а також механізми дії та можливі побічні ефекти. Також у цьому документі розглядаються аспекти безпеки метамізолу та ацетамінофену і порівняння їх між собою та з іншими сполуками, що використовуються для аналогічних показань. Ризик розвитку серйозних побічних ефектів парацетамолу дуже низький і є дозозалежним. На рахунок метамізолу, то найочікуванішою побічною дією є агранулоцитоз, а його виникнення залежить від тривалості застосування препарату.*

Ключові слова: *анальгетики, метамізол, анальгін, ацетамінофен, парацетамол, післяопераційний період.*

МЕТАМІЗОЛ

Метамізол (дипірон) є нестероїдним засобом із сильною анальгетичною, жарознижуючою та спазмолітичною властивостями, що відомий під різними назвами, такими як: метамізол, анальгін, дипірон, норамідопірин, сульпірин, новамінсульфон, метилмелубрин тощо.

Метамізол являє собою проліки, які спонтанно розпадаються після перорального введення на структурно споріднені сполуки піразолону.

Механізм, відповідальний за знеболення, складний і опирається на центральне інгібування циклооксигенази-3 та активацію опіоїдергічної системи і системи канабіноїдів. Встановлено, що канабіноїдні CB1-рецептори не беруть участі в антиноцицептивній дії метамізолу [4]. Метамізол може блокувати як PG-залежні, так і PG-незалежні шляхи лихоманки, що викликана LPS; це свідчить про те, що цей препарат має жарознижуючу дію, яка є відмінною

від нестероїдних протизапальних препаратів. Механізм, що відповідає за спазмолітичний ефект метамізолу, пов'язаний з гальмуванням вивільнення внутрішньоклітинного Ca^{2+} в результаті зменшення синтезу інозитолфосфату [5].

Як і парацетамол, метамізол має мінімальний протизапальний ефект. Він був уперше введений в клінічну практику як знеболюючий та жарознижуючий засіб у Німеччині в 1922 році під назвою "Novalgin" [6] і зазвичай використовується для лікування післяопераційного болю [7], коліки [8], болю при онкологічних захворюваннях і мігрені [9]. Метамізол є відносно безпечним фармацевтичним препаратом, хоча і не є повністю вільним від небажаних ефектів. Відповідно до даних Центру міжнародного моніторингу лікарських засобів ВООЗ, за період між 1978 та 2009 роком було зареєстровано близько 14 500 випадків побічних ефектів, які, можливо, пов'язані з метамізолом.

Загальна кількість смертельних випадків, пов'язаних з метамізолом, протягом 31 року спостереження склала 832, з яких 354 випадки були пов'язані з пероральним прийомом і 194 – з внутрішньовенним застосуванням [10]. Припускається, що реальні показники ускладнень, зумовлених застосуванням метамізолу, істотно вищі, оскільки в цих звітах проаналізовано тільки ті випадки, про які були відповідні повідомлення в моніторинговий центр. Побічні ефекти, що виникають при прийомі метамізолу, включають шлунково-кишкові розлади (нудота, блювота, шлунковий біль, діарея), головний біль і запаморочення, печінковий і нирковий дисфункцію (хронічний інтерстиціальний нефрит з нирковим папілярним некрозом), шкірні реакції гіперчутливості (висип, кропив'янка, еритема, ексфолюативний дерматит і дифузно-токсичний некроз шкіри), а також бронхіальну астму та анафілактичний шок. Серед цих побічних ефектів найбільш серйозним, що викликає найбільше суперечок, є мієлотоксичний ефект.

Агранулоцитоз

Агранулоцитоз є гематологічним синдромом із гострим початком, в якому число циркулюючих гранулоцитів знижується до менше ніж $0,5 \times 10^9/\text{л}$, що призводить до помітно підвищеної сприйнятливості до бактеріальних інфекцій, сепсису, з високим ризиком смертності. В цілому агранулоцитоз – вельми важке ускладнення з летальним результатом у 10–30 % хворих [11]. У 2,4 % випадків гематологічні розлади перебігають безсимптомно і виявляються випадково. Але в більшості випадків через 8–15 днів застосування препарату з'являються лихоманка, озноб, розвивається септицемія, шок. Залежність між клінічною вираженістю захворювання і дозуванням ліків спостерігається не завжди. У деяких випадках препарат може в мінімальних кількостях викликати агранулоцитоз, причому незалежно від інтервалів, з якими його приймають. Клінічні симптоми часто рецидивують при кожному черговому прийомі ліків. Тимчасом відомо, що мієлотоксичний ефект метамізолу може проявитися навіть після одноразового прийому препарату.

Механізми розвитку метамізол-індукованого агранулоцитозу до кінця не ясні, не встановлено також і фактори ризику цього пошкодження. За механізмом розвитку виділяють агранулоцитози імуніалергічного і токсичного генезу. Пов'язані з метамізолом випадки швидше обумовлені імуніалергічними реакціями [1], коли його метаболіти, вступаючи у зв'язок з деякими білками, відіграють роль антигенів та індукують утворення антитіл, наслідком чого є ушкодження нейтрофілів і прогеніторних клітин у кістковому мозку та пригнічення кровотворення [12]. Метамізол-індукований агранулоцитоз – це реакція гіперчутливості, яка, один раз виникнувши, стає незалежною від дози тих ліків, що використовуються [13]. В кістковому мозку збільшується число мієлобластів, промієлоцитів і молодих мієлоцитів. У крові знижується, майже до повного зникнення, число гранулоцитів. Вміст лімфоцитів у початковій фазі дещо зменшується, потім збільшується. Клінічні симптоми зазвичай виникають через кілька годин після прийому препарату і проявляються лихоманкою, блідістю шкірних покривів, тахікардією, ознобом, а також

різкою астенією, головним болем, м'язовими болями, нудотою, колапсом. У подальшому може розвинутися некроз слизових оболонок порожнини рота, м'якого піднебіння, ясен. При несприятливому перебігу розвиваються септицемія і септичний шок, який і є основною причиною смерті хворих з агранулоцитозом. Медикаментозно-індуковані агранулоцитози можуть проявлятися і в легшій формі з невизначеними скаргами на слабкість, стомлюваність і головний біль. Припускається, що більшість випадків агранулоцитозу перебігають безсимптомно.

Високий ризик розвитку агранулоцитозу

У багатьох частинах світу, включаючи більшість країн Європейського Союзу та Латинської Америки, метамізол є найпопулярнішим неопіодом першої лінії й іноді доступний навіть без рецепта. В інших країнах, у тому числі в Сполучених Штатах, Великобританії [14], Швеції, а останнім часом – Індії [15], препарат заборонений, тому що органи охорони здоров'я вважають, що ризик агранулоцитозу переважає вигоди.

Метамізол було заборонено Федеральним управлінням США з обігу наркотиків (FDA) в кінці 1970-х років після визначення частоти метамізол-індукованого агранулоцитозу в діапазоні 0,79–0,86 %, при цьому коефіцієнт смертності – 0,57 %.

У Швеції метамізол було знято з обігу в березні 1974 року у зв'язку з передбачуваною захворюваністю агранулоцитозом у 1 з 3000 пацієнтів. У вересні 1995 року метамізол був знову допущений на основі результатів від Міжнародного дослідження агранулоцитозу й апластичної анемії (IAAAS), що становили 1 випадок на мільйон споживачів [16], а потім, пізніше, знову призупинений у квітні 1999 року на основі даних аптечних продажів і спонтанної звітності щодо патологічних змін крові у Швеції. Hedenmalm і Spigset [17] підрахували, що ризик агранулоцитозу, пов'язаний з метамізолом, становить 1 : 1439 рецептів, тобто набагато вищий, ніж передбачалося раніше. Дев'яносто два відсотки випадків патологічних змін крові відбувалися протягом перших 2-х місяців лікування. Додаткові фактори ризику були виявлені у 36 % пацієнтів. Крім того, вони повідомили, що агранулоцитоз був не єдиним проявом метамізол-індукованих патологічних змін крові; в деяких випадках всі три гілки гемопоезу постраждали відповідно до результатів проб з кісткового мозку. Зокрема, Шведське дослідження підняло питання виникнення несприятливих ефектів внаслідок прийому метамізолу, що пов'язані з генетичною різноманітністю. Väckström та ін. [18] підрахували, що ризик метамізол-індукованого агранулоцитозу становитиме приблизно 1:31000 у стаціонарних хворих та 1:1400 в амбулаторних хворих.

У Німеччині в період між 2000 і 2010 роками в результаті перспективного Berlin Case-Control Surveillance дослідження метамізол-індукований агранулоцитоз був на рівні 0,96 випадків на мільйон за рік при середній тривалості лікування – 6 днів (4 дні Q1 : Q3 19 днів) [19]. Також звіти про метамізол-індукований агранулоцитоз у період між 1990 і 2012 роками були виявлені в німецькій спонтанній базі даних звітів. Була проаналізована 161

доповідь, середній вік пацієнтів склав 56,8 років (11–93) і 64,6 % були жінки. Використання Off-label складало приблизно 25 % випадків. У 2/3 випадків агранулоцитоз мав місце на протязі 6 тижнів постійного чи періодичного лікування дипіроном, у 30,5 % – на протязі 7 днів, у тому числі 18 випадків негайного початку після першого чи другого введення дипірону [20], тому заходи щодо мінімізації ризику повинні бути спрямовані на обмеження використання у певних клінічних ситуаціях та обмеження використання не за прямими показаннями.

Низька частота розвитку агранулоцитозу

У Болгарії ризик захворювань на метамізол-індукований агранулоцитоз досить невеликий – 0,037 : 1 000 000 чоловік [21]. Автори дійшли висновку, що не існує жодних доказів підвищеного ризику агранулоцитозу, пов'язаного з використанням метамізолу в Болгарії.

У Польщі проведено проспективне 12-місячне дослідження за участю 24 із 25 гематологічних центрів показало 21 випадок агранулоцитозу, 48 випадків апластичної анемії, 15 нейтропеній і 11 панцитопеній. Із цих випадків три (2 агранулоцитози; 1 апластична анемія) були оцінені як, можливо, пов'язані з метамізолом. Груба оцінка розвитку агранулоцитозу й апластичної анемії, пов'язаних з метамізолом, становили 0,16 і 0,08 випадків на 1 млн чоловік. Постійне спостереження національної безпеки в Польщі показало, що, незважаючи на можливість виникнення медикаментозно-індукованих патологічних змін крові, пов'язаних з метамізолом, ризик дуже низький [22]. В іншому польському дослідженні не виявлено жодного випадку агранулоцитозу, пов'язаного з прийомом метамізолу, незважаючи на споживання 112 300 094 таблеток на рік [23].

Дослідження, проведені в Тайланді, показали, що захворюваність агранулоцитозом в амбулаторній популяції надзвичайно низька – на 0,7 випадків на мільйон на рік [24].

У case-control-дослідженні в Іспанії, Ібаньес та ін. [25] розраховували, що кількість випадків метамізол-індукованого агранулоцитозу становить близько 0,56 : 1 000 000 жителів на рік і ризик знижується, якщо метамізол призначався протягом короткого періоду часу і при низьких дозах від 1 г/добу до 2 г/добу.

В одному латинському дослідженні Namerschlak та ін. повідомили, що частота агранулоцитозу була оцінена як 0,5 випадків на 1 мільйон чоловік на рік, а частота апластичної анемії склала 2,7 випадків на 1 мільйон на рік [26]; в іншому дослідженні Maluf та ін. повідомили, що частота апластичної анемії склала 1,64 випадки на 1 мільйон чоловік на рік [27]. Але в обох вищенаведених дослідженнях не було виявлено зв'язку між апластичною анемією й агранулоцитозом із вживанням метамізолу.

Частота метамізол-індукованого агранулоцитозу варіює географічно, а також від дослідження до дослідження, через відмінності методології досліджень, характеру використання, дози, тривалості прийому та прийому супутніх препаратів. Тим не менш не виключається і генетична схильність до розвитку агранулоцитозу. Це демонструє дослідження Влахова та ін. [28], в якому були виявлені значні відмінності між пацієнтами з агранулоцитозом

і здоровим населенням в людській лімфоцитарній системі (HLA) по частоті алелів та ступенях хромосомних аберацій. Але жодних відмінностей не було виявлено між пацієнтами при розгляданні підтипів гемоглобіну, груп ABO і Rh-крові, глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази і швидкості повільних та швидких ацетиляторів.

Анафілаксія

Анафілаксія є небезпечною для життя, раптово виникаючою реакцією системної гіперчутливості, що викликана виділенням різних медіаторів із тучних клітин і базофілів за допомогою імунологічних або неімунологічних механізмів [29]. Імунологічні механізми можуть бути алергічними (IgE-опосередковані) або неалергічними. Гостра алергічна реакція розвивається в результаті взаємодії між алергеном і алергенспецифічним Ig, що володіють високою спорідненістю до IgE-рецепторів на поверхні тучних клітин, індукуючи вивільнення гістаміну та інших медіаторів, таких як лейкотрієни, триптази, простагландини і фактор некрозу пухлин альфа.

IgE-опосередкованій реакції на ліки, як правило, передують історії вживання препарату або структурно аналогічних препаратів. Хімічні речовини менше ніж 1000 Да не є імуногенними і метаболізуються в організмі, не викликаючи імунну відповідь. Деякі лікарські засоби можуть утворювати реактивні проміжні продукти обміну речовин у процесі стадії ліквідації, які можуть ковалентно з'єднуватися з білками, такими як альбуміни або інтегрини на клітинній мембрані, і з внутрішньоклітинними ферментами. Після формування таких взаємодій між проміжними речовинами і білками, білки швидко піддаються гаптенізації і утворюють полівалентні комплекси. Ці комплекси активують антигенпрезентуючі клітини та ініціюють специфічну продукцію IgE. Медикаментозно-ініційовані специфічні молекули IgE високоспоріднені з IgE-рецепторами на тучних клітинах і є ініціаторами 1 типу реакції гіперчутливості.

Тяжкість IgE-опосередкованих реакцій, пов'язаних з медикаментами, може варіювати залежно від гаптенізації. Гаптени полегшують IgE-зшивання, що може призвести до швидкої дегрануляції тучних клітин і настання анафілаксії. Гаптени самі по собі можуть ініціювати анафілактоїдну реакцію після багаторазового впливу медикаменту [30]. Піразолони є основною причиною негайних IgE-опосередкованих реакцій на лікарські засоби у багатьох країнах. Негайні реакції гіперчутливості клінічно характеризуються гортанним і ангіоневротичним набряком, системною кропив'янкою, бронхоспазмом, вазомоторним колапсом і смертю. Факторами ризику виникнення важкої метамізол-індукованої алергії є: алергія або непереносимість до метамізолу та інших не-опіоїдів і бронхіальна астма.

Алергічні реакції можуть розвиватися відразу після перорального вживання / ін'єкції або через кілька годин і навіть діб, що доводить дослідження, у яке всього 137 пацієнтів були включені: 132 з них реагували протягом 24 год (піразолон-індукована кропив'янка / ангіоневротичний набряк / анафілаксія) і 5 – після 24 год (SNIDHR). У більшості пацієнтів, що реагували протягом 24 год, най-

частіше зустрічалась анафілаксія (60,60 %), для іншої групи – папульозна екзантема (60 %). Шкірні проби були позитивними в 62,04 % всіх випадків, а також тест активації базофілів – у 28 % хворих з негативними шкірними пробами. Тому реакція негайного типу до метамізолу є найбільш поширеним типом селективної гіперчутливості [31], а тест активації базофілів є корисним доповненням до шкірного тестування для оцінки негайних алергічних реакцій на піразолони [32].

У дослідженні популяції 14,5 млн у Нідерландах, протягом двох років захворюваність на медикаментозно-індуковану анафілаксію становила 3,7 на мільйон за рік. Оцінка смертності, пов'язаної з використанням метамізолу, становила 0,22 на 100 млн [33].

Ще одне дослідження, проведене у Туреччині, наглядно показує IgE-залежний механізм розвитку анафілаксії після прийому метамізолу. Випробування епідермальним уколом проводили у безсимптомний період (3 місяці після анафілактичного нападу) і щонайменше через 7 днів після припинення прийому антигістамінних препаратів. Гістамін (1 %) використовували в якості позитивного контролю, в той час як 0,9 % фізіологічного розчину – в якості негативного контролю. Випробувальні шкірні панелі були негативними при оцінці через 15 хв після нанесення. Тест епідермальним уколом був позитивним у випадку введення нерозведеного метамізолу (набряк 6 мм у діаметрі, з навколишньою еритемою, негативний контроль був негативним, і реакція на гістамін становила 4 мм (рис. 1). Метамізол розводили 1/10, щоб виключити подразливу реакцію, і це розведення показало позитивну реакцію (рис. 2). Внутрішньошкірні тести не проводилися через позитивний шкірний тест з 1/10 розведенням метамізолу та попередню анафілактичну реакцію. Контрольна група: 10 здорових добровольців тестували метамізол, розведений 1/10, використовуючи той же протокол, для перевірки позитивної відповіді і виключення реакції подразнення. Епідермальні тести були негативними в контрольній групі.



Рис. 1. (опис у тексті)



Рис.2. (опис у тексті)

Було повідомлено і про серйозні анафілактичні реакції без будь-яких шкірних симптомів після внутрішньовенної інфузії метамізолу [35, 36].

Шкірні реакції

Різні шкірні реакції були приписані метамізолу, включаючи неспецифічний шкірний висип, кропив'янку, короподібний, скарлатиноподібний, еритематозний, бульозний, ексудативний висипи, токсидермію і токсичний епідермальний некроліз [37, 38, 39]. Бреннером та ін. [40] було повідомлено про три випадки *pemphigus vulgaris*, які були спровоковані метамізолом. Всі три пацієнти мали гістологічне підтвердження супрабазального акантолізу і внутрішньоклітинного накопичення IgG. Vidal та ін. повідомили про випадок виникнення токсидермії після виконання внутрішньошкірного тесту з метамізолом [41]. Gonzalo-Garjón та ін. [42] повідомили про гострий загальний екзантематозний пустульоз у 58-річного чоловіка. Пацієнт був прооперований 48 год раніше з приводу розрваного сухожилля з мепівакаїном і бупівакаїном, супутніми препаратами були: цефазолін, метамізол та еноксапарин. У пацієнта алергологічний анамнез не обтяжений, тобто відсутні в анамнезі реакції на ліки чи продукти харчування. Цефазолін і метамізол було припинено, і пустульоз зник після 1 тижня лікування декссклофеніраміном і преднізолоном, із застосуванням емолієнтів. Через три місяці після появи небажаної реакції лише метамізол показав позитивний результат у патч-тестах. Піразолон-індукована кропив'янка чи ангіоневротичний набряк також можуть бути проявом псевдоалергічних реакцій. Asero [43] показав, що три із 34 пацієнтів (9 %) з історією піразолон-індукованої кропив'янки чи ангіоневротичного набряку мали такі самі реакції після ASA-введення.

Метамізол пригнічує екскрецію води і натрію, що може викликати набряки [44, 45]. Шкірні реакції, такі як синдром Лайєлла і синдром Стівена – Джонсона, зустрічаються рідко, хоча їх перебіг досить важкий. Описані псевдоалергічні реакції з характерним запаленням слизових оболонок у окремих пацієнтів, випадки астми на зразок аспіринової [46].

Респіраторні ефекти

У пацієнтів з непереносимістю до анальгетиків зазвичай виявляють напади бронхіальної астми в разі виникнення алергічних реакцій на метамізол, хоча бронхоспазм також було описано після введення метамізолу [47]. Поточні дані свідчать про те, що гальмування ЦОГ і збільшення продукції цистеїніл-лейкотрієну відіграє важливу роль у цих обструктивних реакціях. У Туреччині (Анкара) проведено нерандомізоване, open labelled-дослідження, у якому взяли участь 15 здорових добровольців і 15 стабільних хворих на ХОЗЛ, із частковою зворотністю бронхоспазму, діагностованого відповідно до Глобальної ініціативи з хронічної обструктивної хвороби легень (Gold). Дві групи порівнювали відповідно до змін у спірометричних тестах до 30, 60, 90 і 120 хв після 20 мг/кг перорального прийому анальгіну. Групи були зіставлені з дисперсійним аналізом загальної лінійної моделі повторних вимірювань. В результаті жоден із оцінених спірометричних параметрів не

показав будь-яких істотних відмінностей при порівнянні з вихідними значеннями в обох групах. Хоча дипірон не виявляє вираженого бронхолітичного ефекту ні на хворих ХОЗЛ, ні на здорових добровольців, він також не погіршує спірометричні параметри [48].

В іншому турецькому дослідженні взяли участь 22 пацієнти у віці від 18 до 75 років з діагнозом “бронхіальна астма” відповідно до критеріїв Американського торакального товариства. Функціональні тести легень виконувались до і через 30, 60, 90 і 120 хв після перорального прийому 1 г дипірону. Тести повторювались без прийому дипірону в ситуації спонтанного одужання після мінімального періоду вимивання 2 дні. Пацієнти були класифіковані у відповідності до їх вихідного об’єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) як з м’якою обструкцією, (ОФВ₁ > або = 80 %), так і з помірною обструкцією (ОФВ₁ 60–80 %). Значне поліпшення з дипіроном спостерігалось при ОФВ₁ і пікових швидкостях видиху при 25 %, 50 % і 75 % форсованої життєвої ємності і в умовах максимального припливу повітря тільки у пацієнтів з помірною астмою. Ніяких значних змін не спостерігалось в день спонтанного одужання, за винятком ОФВ₁. У висновку, дипірон справив значний вплив, що призвело до поліпшення функції малих дихальних шляхів у пацієнтів з бронхіальною астмою з помірною обструкцією дихальних шляхів [49].

Шлунково-кишкові ефекти

Метамізол має сприятливу переносимість шлунково-кишковим трактом. Препарат не викликає видимих ушкоджень шлунково-кишкового тракту, не впливає на активність мієлопероксидази, аспартатамінотрансферази і гамма-глутамілтрансферази, сечовини, на експресію ЦОГ-1 і ЦОГ-2, а також на функцію крові. Може лише незначно посилювати активність аланінамінотрансферази [50]. Нудота, блювота, подразнення шлунка і ксеростомія були описані тільки після прийому високих доз перорального і парентерального метамізолу.

Гемодинамічні ефекти

Гіпотонія була зафіксована після парентерального і перорального введення метамізолу. Метамізол викликав значне зниження середнього артеріального тиску і діурезу порівняно з вихідним рівнем [51, 52]. Це не обов’язково симптом непереносимості лікарського засобу, позаяк цей побічний ефект більше процедурозалежний, ніж препаратозалежний.

Ниркові ефекти

Погіршення функції нирок (протеїнурія, олігоурія, анурія) рідко спостерігаються. Гострий інтерстиціальний нефрит є головним наслідком зловживання препаратом і виникає досить рідко [53]. Також повідомлялось про випадки гострого пошкодження нирок в результаті прийому метамізолу натрію [54, 55]. В рідкісних випадках анальгін може викликати гостру ниркову недостатність, а саме – гемодинамічну ниркову недостатність / гострий тубулярний некроз і/або гострий тубулоінтерстиціальний нефрит [56].

Порівняльна ефективність / оцінка з іншими видами терапії

Ібупрофен. Ібупрофен найчастіше використовують для лікування лихоманки у дітей та дорослих, тому нижче наведено порівняння його жарознижуючого ефекту з досліджуваними препаратами. У подвійному сліпому рандомізованому міжнародному дослідженні, в яке включено 628 дітей з лихоманкою (середній вік від 6 міс до 6 років), оцінювали антипіретичну дію після введення метамізолу, ібупрофену і ацетамінофену. Температура знизилася у 555 дітей (метамізол у 82 %, ібупрофен у 78 %, в той час як жарознижуюча дія ацетамінофену була статистично нижчою – 68 %). Початок жарознижуючої дії метамізолу був статистично швидший і тривалість більша порівняно з ібупрофеном і ацетамінофеном [57]. Prado та ін. провели рандомізоване, просте сліпе клінічне дослідження, в якому 75 дітям випадковим чином було призначено одну дозу перорального ібупрофену (10 мг/кг), пероральний метамізол (15 мг/кг) або в/в метамізол (15 мг/кг). Шість пацієнтів (4 після перорального метамізолу та 2 після прийому ібупрофену) були виведені через блювоту протягом 20 хв після введення першої дози досліджуваного препарату. Антипіретичний ефект і переносимість були подібними для п/о ібупрофену, п/о метамізолу і в/в метамізолу [58]. Ще одне дослідження у дітей з високою температурою тіла (> 39,0 °C) показало, що одна пероральна доза ібупрофену має більшу жарознижуючу ефективність, ніж доза анальгін [59]. Крім того, у зв’язку з відомими побічними ефектами і проблемами, пов’язаними з внутрішньом’язовим введенням дипірону у дітей, перевагу слід надавати п/о ібупрофену [60].

Кетопрофен. Декскетопрофен 50 мг, введений у вигляді одного в/в болюса, був ефективнішим для полегшення помірного та важкого болю у пацієнтів з нирковою кількою, з хорошим профілем безпеки, ніж 2 г метамізолу. Початок настання знеболення у декскетопрофену був значно швидшим. У цьому багатоцентровому рандомізованому, подвійному сліпому, активно-контрольованому дослідженні брали участь 308 пацієнтів, що були рандомізовані по декскетопрофену 25 мг (n = 101), декскетопрофену 50 мг (n = 104) і метамізолу 2 г (n = 103). Досліджувані препарати добре переносились усіма групами [61]. В Іспанії 125 хворих з помірним та сильним болем після хірургічного видалення третього моляра були рандомізовані на отримання декскетопрофену 12,5 або 25 мг або анальгін 575 мг. Від 60 хв після введення першої дози, до кінця періоду спостереження – 6 год, обидві дози декскетопрофену мали вищі показники знеболення, ніж анальгін: між 3 і 6 год різниця була статистично значущою. Кількість пацієнтів, яким потрібне повторне введення анальгетика протягом 6-годинного періоду, була значно нижчою в обох групах декскетопрофену [62].

Опіоїди. В турецькому дослідженні ефективність різних анальгетиків досліджувалася у пацієнтів, які потрапили у відділення невідкладної допомоги з травмами або переломами кінцівок. Спостерігалось 100 пацієнтів (42 чо-

ловіків, 58 жінок) з ізольованими травмами кінцівок. Метамізол натрію 1 г в/в було використано у 36 хворих і диклофенак натрію 75 мг в/в у 40 пацієнтів; трамадол 100 мг в/в вводили 24 пацієнтам. Біль став менш вираженим після 15 хвилин у 92 % пацієнтів, які отримували трамадол, після 30 хвилин у 72 % тих, хто отримував метамізол, і 45 хвилин у 65 % пацієнтів, які отримували диклофенак. Трамадол був найбільш ефективним анальгетиком, а також починав діяти раніше, ніж інші досліджувані препарати [63].

Щодо інших досліджень, то суттєвої різниці між використанням опіоїдів та метамізолу, як сильних анальгетиків, немає.

У подвійному сліпому дослідженні в паралельних групах метамізол 2,5 г в/в порівнювали з петидином 100 мг в/м у пацієнтів з помірним або важким післяопераційним болем після абдомінальної хірургії. Початок і тривалість полегшення болю в обох препаратів були однаковими, коли групи порівнювали в цілому або відповідно до вихідного рівня болю. Ніяких побічних ефектів не було приписано жодному з вживаних медикаментів [64]. В іспанському сліпому рандомізованому дослідженні дві пероральні дози анальгін (1 і 2 г) вводили кожні 8 год та порівнювали з 10 мг перорального морфіну через кожні 4 год для полегшення хронічного болю при раку. В цілому 121 хворий з раковим болем були у ході 7-денного лікування. Знеболююча дія анальгін, по 2 г кожні 8 год., була така ж, як дія морфіну, але анальгін 1 або 2 г краще переносився пацієнтами та мав значно менше побічних ефектів [65]. Також були оцінені ефективність і безпека введення анальгін порівняно з трамадалом у ранньому післяопераційному періоді після абдомінальної гістеректомії. В цілому 151 жінка у віці від 18 до 60 років брала участь у рандомізованому, подвійному, сліпому, контрольованому, багатодозовому дослідженні. 73 жінки отримували анальгін і 78 – трамадол. Пацієнти отримували внутрішньовенну навантажувальну дозу досліджуваного препарату відразу після операції з подальшою в/в підтримуючою інфузією, а також в/в введення болюсів на вимогу до заздалегідь максимально визначених доз /добу (8 г анальгін і 500 мг трамадолу). Середня кількість болюсів в групі анальгін складала 3,8 і 3,5 в групі трамадолу, а відсоток пацієнтів, які потребували рятувального введення морфіну (дипірон – 26,9 %, трамадол – 26,8 %) не був статистично значущим. Значно вищий відсоток побічних шлунково-кишкових ефектів було виявлено у хворих, які отримували трамадол (42,1 %), ніж у пацієнтів, які отримували анальгін (20,2 %). Анальгін і трамадол показали подібну ефективність раннього полегшення болю після абдомінальної гістеректомії, не враховуючи побічні ефекти трамадолу майже у половини жінок [66]. 16 пацієнтів з гострим панкреатитом були рандомізовані для отримання 10 мг / 4 год п/ш морфін або 2 г / 8 год в/в метамізол. Петидин додатково вводився в якості терапії порятунку. 75 % пацієнтів досягли полегшення болю в групі метамізолу порівняно з 37,5 % в групі морфіну протягом 24 годин після госпіталізації. Середній час для досягнення полегшення болю був коротшим в групі метамізолу.

В кінці дослідження 75 % пацієнтів досягли полегшення болю в метамізол-групі порівняно з 50 % у морфін-групі. Внутрішньовенний метамізол швидше полегшує біль, ніж п/ш морфін, при гострому панкреатиті [67].

Також у медичній практиці використовуються комбінації анальгетиків для адекватного знеболення, що доводять наведені нижче статті.

Метою наведеного дослідження було порівняння післяопераційних анальгетичних ефектів трамадолу, комбінації “трамадол – метамізол” і “трамадол – лорноксикам”, які вводились в/в під контролем пацієнтів (ПКА). Шістдесят жінок з нижньою абдомінальною хірургією були включені в це дослідження. Пацієнти були рандомізовані на три групи. Були приготовані розчини, що містять 500 мг трамадолу в 50 мл фізіологічного розчину для групи I, 250 мг трамадолу + 3000 мг метамізолу в 50 мл фізіологічного розчину для групи II і 250 мг трамадолу + 20 мг лорноксикаму в 50 мл фізіологічного розчину для групи III. ПКА було розпочато при першій скарзі на біль. Біль оцінювали за ВАШ. Жінки в групі з трамадалом частіше потребували введення додаткової дози препарату, а також частота післяопераційної нудоти і блювоти була значно вищою в групі I порівняно з іншими групами. На закінчення, трамадол-метамізол і трамадол-лорноксикам комбінації, що вводяться шляхом внутрішньовенної ПКА, забезпечують ефективне післяопераційне знеболення з меншою кількістю побічних ефектів [68]. Пацієнт-контрольована анальгезія (ПКА) з трамадалом і анальгіном може розглядатися як альтернатива для післяопераційного знеболення і за умови більш індивідуального підходу до лікування з нижчим споживанням порівняно з безпервною інфузією [69].

ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол (ацетамінофен) є найпопулярнішим і найчастіше вживаним знеболюючим і жарознижуючим препаратом у всьому світі, який можна придбати без рецепта, як у моно-, так і в багатокомпонентних препаратах. Він є препаратом вибору у пацієнтів, у яких нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) не можуть бути використані, а саме: люди з бронхіальною астмою, виразковою хворобою, хворі на гемофілію, саліцилат-сенсibilізовані пацієнти, діти до 12 років, вагітні або матері, що годують грудним молоком. Парацетамол був винайдений в Німеччині в кінці дев'ятнадцятого століття і не набув до 1951 року широкої популярності [70]. У 1951 році ацетамінофен був схвалений управлінням по санітарному контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) і був введений у Сполучених Штатах Америки під торговою маркою “Tylenol”. Незважаючи на широке використання цього препарату, до листопада 2010 року в/в парацетамол не був доступний у США, поки FDA не схвалило продаж першого в/в препарату під торговою маркою “Ofirmev” [71]. У даний час парацетамол схвалений і використовується в понад 100 країнах по всьому світу. Механізм дії парацетамолу досі обговорюється. Вперше було висунуто гіпотезу про те, що препарат діє через інгібування синтезу

простагландинів шляхом циклооксигенази (ЦОГ); на даний час відомо, що парацетамол має декілька цілей всередині мозку. Парацетамол пригнічує ЦОГ і знижує синтез простагландинів, із сайтом взаємодії, відмінним від нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). НПЗП пригнічують синтез простагландинів, конкуруючи з арахідоною кислотою за сайт зв'язування з ЦОГ, тоді як парацетамол зменшує утворення протанодів, діючи на місці пероксидази [72, 73]. Точніше, парацетамол діє як відновник, жертвуючи електрони до радикалу Fe^{4+} в межах ділянки пероксидази, запобігаючи тим самим утворення тирозинових радикалів і, у свою чергу, запобігаючи окисненню арахідонової кислоти [73]. Через велику кількість гідропероксиду, що присутній в запальному середовищі [74], активність парацетамолу зменшується, тому що клітинний гідропероксид окисляє радикал Fe в межах ділянки пероксидази, запобігаючи окисненню арахідонової кислоти парацетамолом, що пояснює його низьку протизапальну активність. Жарознижуюча здатність парацетамолу відбувається через інгібування утворення простагландинів у гіпоталамусі [75]. Таким чином, механізм зниження температури парацетамолом відбувається через канонічне інгібування ЦОГ в ЦНС, схоже на те, що чиниться класичними НПЗП. Механізми анальгетичного ефекту парацетамолу відрізняються від НПЗП. Кілька ліній доказів вказують на те, що на додаток до ЦОГ-інгібування, існує низхідний, серотонінергічний шлях менеджменту болю. Додатковим механізмом, через який настає знеболююча дія парацетамолу, є його перетворення в *N*-арахідоніл-амінофенол (так званий АМ404) за допомогою гідролази жирної кислоти, фермент експресується на високому рівні в головному мозку. АМ404 пригнічує ЦОГ1-2 і сприяє канабіноїд-1(CB1)-залежній анальгезії, протидіючи клітинному поглинанню ендogenous агоніста рецепторів CB1-анандаміду [76]. Ще одне сучасне індійське дослідження показує, що дофамінергічна система також відіграє роль у знеболюючій дії парацетамолу [77].

Побічні ефекти, що виникають при прийомі ацетамінофену, включають шлунково-кишкові розлади (нудота, біль в епігастральній ділянці), ниркову дисфункцію (ниркова колька, піурія асептична, гломерулонефрит), шкірні реакції (шкірні висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк), підвищену збудливість або, навпаки, сонливість з боку ЦНС, зміни крові та гепатотоксичність.

Гепатотоксичність

Серед цих побічних ефектів найсерйознішим, що викликає найбільше суперечок, є гепатотоксичний ефект, особливо у США та Європі [78, 79, 80], що зумовлено широким застосуванням та високою доступністю препарату. Застосування парацетамолу у звичайних терапевтичних дозах рідко викликає інтоксикацію, однак навмисне або несвідоме використання високих доз препарату призводить до централобулярного некрозу гепатоцитів та смерті [81]. Метаболізм парацетамолу відбувається в мікросомах печінки; існує три фази його метаболізму. Більша частина (~ 90 %) ацетамінофену спрямовується по II фазі метаболічних шляхів, в яких парацетамол-кон'юга-

ція каталізується за допомогою глюкуронілтрансферази і сульфотрансферази, з перетворенням в глюкуронідатні і сульфатні метаболіти, які виводяться з тіла із сечею. Невелика кількість парацетамолу (~ 2 %) виводиться з сечею, не зазнавши ніякого перетворення. Інша частина препарату (~ 10 %) шунтується печінковим цитохромом CYP2E1 (у меншій мірі, з CYP 1A2 і 3A4) у I фазу окислення, в якій формується токсичний метаболіт *N* – ацетилпарабензохінон-імін (NAPQI) [82, 83, 84, 85]. III фаза включає метаболітний транспорт у формі жовчовиділення. Парацетамол-асоційована гепатотоксичність відбувається через утворення шкідливого NAPQI-метаболіту, доповнена виснаженням запасів глутатіону, окислювальним стресом і мітохондріальною дисфункцією, що призводять до виснаження депо аденозинтрифосфату (АТФ). NAPQI зв'язується з мітохондріальним білком, що веде до виснаження власних антиоксидантних функцій та зміни альфа-субодиниці мітохондріальної АТФ-синтази, що призводить до неефективного АТФ. Інші механізми гепатотоксичності включають утворення токсичних вільних радикалів, таких як пероксинітрит, від реакції супероксиду та оксиду азоту, з подальшим утворенням адуктів нітротирозину всередині мітохондрій. Мітохондрії, які є критичними для клітинного дихання та обміну речовин, зазнають шкоди власної мітохондріальної ДНК шляхом дії активних форм кисню і пероксинітритних сполук [86, 87, 88].

Гепатотоксичний ефект може бути викликаний прийомом парацетамолу у дозі понад 4 г/д для дорослих [89, 90]. Для дітей молодше 6 років небезпечна одноразова доза складає 200 мг/кг. Безрецептурний продаж робить його найдоступнішим анальгетиком-антипіретиком для всіх верств населення більшості країн світу. Можливо, саме тому парацетамол уже досить тривалий період є популярним препаратом для суїцидальних спроб у США, Британії, Данії [78, 91]. На території України отруєння парацетамолом зустрічаються досить рідко, проте через появу на фармацевтичному ринку значної кількості комбінованих лікарських форм, а також високих доз препарату, існує високий ризик збільшення частоти небажаних побічних реакцій. Ризик передозування препарату та виникнення токсичних ефектів найвищий у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, хронічною серцево-легеневою недостатністю, нирковою недостатністю, у хронічних алкоголіків, у пацієнтів з виснаженням та кахексією, а також у вагітних [92]. Отруєння парацетамолом можна віднести до інтоксикацій, які мають латентний період у розвитку. Клінічні прояви гострого отруєння перебігають по стадіях, проте інтенсивність симптомів не завжди визначає наслідки хвороби. Одування хворого може настати після будь-якої стадії перебігу отруєння, але описано й блискавичні форми інтоксикації, які вимагають негайного вирішення питання трансплантації печінки з огляду на виражену печінкову недостатність. Сприятливий прогноз при отруєнні характерний лише для дітей менше 6-ти років, у яких дуже рідко спостерігається виражена інтоксикація, навіть після використання порівняно високих доз препарату. Чіткого взаємозв'язку між прийнятою дозою парацетамолу та важкістю гепато-

токсичного ефекту не спостерігалось. Важливе значення має лише концентрація препарату в крові, яка інтерпретується залежно від часу з моменту прийому [2]. Щоденний прийом парацетамолу в терапевтичних дозах 5–8 г протягом трьох тижнів може призвести до гепатотоксичних ефектів у осіб, які не мають в анамнезі захворювань печінки і не зловживають алкоголем. Механізм таких ушкоджень може бути зумовлений активацією системи МОС та пригніченням внутрішньоклітинної системи глутатіону у пацієнтів з певними генетичними аномаліями та/або при сумісному використанні медикаментозних чи побутових індукторів цитохромів [92, 93].

Респіраторні ефекти

Більш широке використання ацетамінофену (парацетамолу) в якості привілейованого жарознижуючого під час вагітності і дитинства спричинило появу гіпотези, що він є фактором ризику для розвитку астми. Ймовірні механізми, що пояснюють цю асоціацію, включають окисний стрес та виснаження легеневого глутатіону [94]. Це зазначено і у багатоцентровому дослідженні, в якому у понад 100 тисяч дітей було виявлено таку асоціацію: якщо у віці до 7 років батьки досить часто використовували парацетамол при будь-яких проявах лихоманки на тлі гострих інфекційних синдромів, то ризик розвитку бронхіальної астми у дітей в підлітковому віці збільшується вдвічі [3]. Дана асоціація є більш значною у генетично схильних дітей, що пов'язано з антиоксидантними генами, а ефект може бути опосередкований еозинофільним запаленням [95]. Цей ефект може бути модифікований шляхом поліморфізму в TLR4. Toll-подібний рецептор-4 (TLR4) відіграє важливу роль не тільки у вродженому імунітеті, а й в опосередкуванні активних форм кисню, що індуюють запалення [96]. Існує багато досліджень, які показують вплив вживання ацетамінофену в кінці вагітності на підвищення ризику виникнення раннього візінгу та астми в потомстві [97, 98, 99, 100, 101]. Часте використання парацетамолу на пізніх термінах вагітності може збільшити ризик виникнення візінгу в потомстві, хоча такий ефект може пояснити лише близько 1 % від загальної популяції візінгу в ранньому дитинстві [102]. Попри все вищенаведене, існує недостатньо доказів, щоб виправдати зміну гайдлайнів, що стосуються використання парацетамолу при вагітності та в ранньому дитинстві. А одноразова доза ацетамінофену (15 мг/кг) не викликає ні бронхоконстрикції, ні збільшення запалення дихальних шляхів у дітей з астмою [103].

Часте використання парацетамолу може сприяти захворюваності на астму і риніт у дорослих порівняно із вживанням аспірину [104]. 94 дорослих від легкого до помірного ступеня важкості астми взяли участь у 12-тижневому рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні та отримували 12 тижнів 1 г парацетамолу два рази на день або плацебо двічі на день. У проведеному дослідженні не виявлено жодного істотного впливу парацетамолу на бронхо-легеневу гіперреактивність і контроль астми у дорослих від легкого до помірного ступеня важкості [105].



Рис. 3. (опис у тексті)

Шкірні реакції

Підвищена чутливість до парацетамолу рідкісна, хоча відомі випадки, пов'язані з шкірними проявами, в тому числі синдром Стівена – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз [106, 107, 108]. Так, наприклад, початок синдрому Стівена – Джонсона після прийому парацетамолу було підтверджено за допомогою тесту rechallenge за участю цього препарату [109]. В іншому випадку у семирічної дівчинки розвинувся токсичний епідермальний некроліз після вживання ацетамінофену per os. Оральний тест rechallenge з ацетамінофеном викликав подібний прояв [110]. Також відомий випадок бульозної токсикодермії у дівчинки 2-х років після прийому жарознижуючого препарату, що вміщує парацетамол (рис. 3) [111].

Специфічний IgE може бути механізмом, що лежить в основі гіперчутливості до парацетамолу. А негативні шкірні проби не виключають гіперчутливості до парацетамолу, припускаючи, що це може бути опосередковано лейкотрієнами [112].

Ниркові ефекти

Ниркова недостатність частіше є вторинною по відношенню до отруєння ацетамінофеном і зустрічається приблизно в 1–2 % пацієнтів з передозуванням парацетамолу. Ушкодження нирок внаслідок передозування парацетамолу складається з гострого тубулярного некрозу і проходить без ускладнень, якщо лікування розпочате негайно [113]. Ниркова недостатність іноді може проявлятися без попереднього захворювання печінки, і ранні ниркові прояви, як правило, відбуваються між 2-м і 7-м днем після гострого отруєння ацетамінофеном [114]. Наприклад, на основі ретроспективного аналізу даних у понад 1600 пацієнтів, гостре ушкодження нирок часто зустрічається у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, але рідко призводить до хронічного захворювання нирок [115]. У той час як терапія виключно симптоматична, можуть спостерігатися іноді серйозні метаболічні ускладнення [116].

Гемодинамічні ефекти

Є дані кількох статей, що повідомляють про ризик виникнення гіпотонії внаслідок вживання парацетамолу у критичних пацієнтів [117, 118], особливо у хворих із сепсисом

та черепно-мозковою травмою [119]. Гіпотонії, пов'язані з внутрішньовенним введенням парацетамолу хворим у критичному стані, обумовлені зниженням серцевого викиду і системного судинного опору. В австралійському дослідженні у 2016 році спостерігали гіпотензивний ефект парацетамолу у клінічно здорових добровольців. В/в парацетамол викликав короточасне та незначне зниження артеріального тиску відразу ж після інфузії переважно за рахунок вазодилатації [120]. Щодо гемодинамічних ефектів ацетамінофену у новонароджених, то досліджувались показники систолічного, діастолічного, середнього артеріального тиску та ЧСС у 72 новонароджених. В результаті не було виявлено ніяких змін у показниках систолічного та діастолічного тиску, але середній артеріальний тиск знизився з 46 до 43 (8) мм рт.ст. на протязі 60 хв., а ЧСС істотно не знизилась, тому парацетамол може використовуватись як анальгетик для полегшення процедурного болю у новонароджених [121].

Шлунково-кишкові ефекти

Парацетамол має сприятливу переносимість шлунково-кишковим трактом та не викликає явних шлунково-кишкових уражень. Не впливає на активність мієлопероксидази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і гамма-глутамілтрансферази, сечовини і на експресію ЦОГ-1 і ЦОГ-2 [122].

Порівняння ефективності з іншими препаратами

Ібупрофен/парацетамол. Існує небагато досліджень, які порівнюють післяопераційне знеболення парацетамолом та ібупрофеном у дітей. Загалом усі вони основані на оцінці знеболення в ортодонтичній практиці. У Великобританії провели рандомізоване, подвійне, сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, щоб порівняти ефект передопераційного ібупрофену 600 мг, диклофенаку 100 мг, парацетамолу 1 г та плацебо (вітамін С 50 мг) у таблетці для полегшення післяопераційного болю в 119 пацієнтів, які мали операції під загальним наркозом з видалення третього моляра. Пацієнти отримували таблетку за 1 год до операції. Біль був оцінений з використанням ВАШ за 15 і 30 хв перед операцією і через 1 і 3 години після операції. В результаті всі передопераційні анальгетики при заявлених дозах виявились ефективними в забезпеченні післяопераційного контролю болю після операцій на третій моляр [123]. Метою наступного рандомізованого клінічного дослідження було вивчення ефективності ацетамінофену 650 мг та ібупрофену 400 мг в контролі болю ортодонтичних пацієнтів під час сепарації з еластичним сепаратором. Біль був статистично нижчим в анальгетичних групах порівняно з групою плацебо, але статистично значущих відмінностей не було виявлено в середній оцінці болю між двома групами препаратів – ацетамінофеном та ібупрофеном [124]. Метою ще одного дослідження в ортодонтії було перевірити ефективність ібупрофену проти ацетамінофену в управлінні дискомфортом після постановки ортодонтичного апарата і розміщення дуги, але також не виявлено значної різниці між знеболюючим ефектом випробовуваних препаратів [125]. Ацетаміно-

фен також можна застосовувати в якості знеболюючого після тонзилектомії у дітей без ризику повторної кровотечі [126].

Щодо порівняння жарознижуючого ефекту ібупрофену з ацетамінофеном, то існує мало доказів, що підтверджують високу ефективність парацетамолу або ібупрофену при лікуванні лихоманки у дітей із зазначенням, що обидва препарати однаково ефективні [127]. Парацетамол 15 мг/кг має профіль переносимості, аналогічний плацебо і НПЗП (таких як ібупрофен і кетопрофен), що використовуються для короточасного лікування лихоманки. Однак при використанні у повторних дозах протягом наступних днів парацетамол показує нижчий ризик побічних ефектів порівняно з НПЗП. Крім того, на відміну від НПЗП, парацетамол дозволений для використання у дітей різного віку. В цілому ацетамінофен 15 мг/кг кваліфікується як безпечний і ефективний варіант для лікування болю і лихоманки у дітей [128].

Кетопрофен/парацетамол. Коçum А та ін. показали, що в/в декскетопрофен 50 мг має вищу ефективність для лікування післяопераційного болю після оперативної гістероскопії порівняно з парацетамолом 1 г і плацебо та знижує потребу в опіоїдах більш ніж у 2 рази порівняно з парацетамолом [129]. Рандомізоване контрольоване дослідження було проведено з метою вивчення ефективності парацетамолу 1 г (група 2) і декскетопрофену треметамолу 50 мг (група 1) для полегшення болю в промежині після епізіотомії та розриву промежини. Біль було знижено у 70 % пацієнтів в групі 1 і у 62 % пацієнтів в групі 2 ($p = 0,502$), що доводить, що і парацетамол, і декскетопрофен ефективні в знеболенні після епізіотомії або розриву промежини [130]. Внутрішньовенний парацетамол і декскетопрофен однаково ефективні для полегшення болю при мігрені у дорослих у відділенні невідкладної допомоги [131], а також морфін та декскетопрофен не перевищують знеболюючого ефекту в/в ацетамінофену при механічному болю в попереку [132]. Досліджень, що стосуються порівняння знеболюючого ефекту кетопрофену та парацетамолу у дітей, майже немає, позаяк кетопрофен є забороненим препаратом у дитячій практиці у багатьох країнах світу, зокрема в Україні він дозволений лише з 12 років. В італійському дослідженні Messeri А. та ін. порівняли знеболюючу ефективність кетопрофену солі лізину (супозиторії) проти парацетамолу у дітей, що піддаються незначним операціям. Вісімдесят п'ять дітей обох статей, віком 6–14 років, були включені в багатоцентрове, рандомізоване дослідження. У всіх хворих післяопераційний біль оцінювався за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) і ступенем дистресу (нічний час пробудження, плач, поведінка). Кетопрофен лізин був ефективніший, ніж парацетамол, у зниженні післяопераційного болю ($P = 0,008$) з ранішим початком і тривалішим терміном (8 год) антиноцицептивного ефекту [133]. У Фінляндії Kokki Н. довів, що кетопрофен у сиропі 0,5 мг/кг виявся еквівалентним стандартним дозам жарознижуючих еталонних продуктів ібупрофену 5 мг/кг і парацетамолу 15 мг/кг для симптоматичного управління лихоманкою у дітей [134].

Опіоїди/парацетамол. Шістдесят жінок у пологах, доношені породіллі з неускладненою, одноплідною вагітністю і шийкою матки 3–5 см були рандомізовані на 2 групи і отримували або 1 мг/кг внутрішньом'язово трамадол (група Т; n = 29), або 1 г парацетамолу внутрішньовенно (група Р; n = 30). Ті ж дози препаратів були повторені через 4 години після першої дози. Обидві групи показали еквівалентні результати за ВАШ в будь-який час спостереження. Більша частота материнських побічних ефектів, таких як нудота, блювота і седативний ефект, пов'язані з використанням трамадолу. Як результат, внутрішньовенний парацетамол забезпечує еквівалентне знеболення, як і внутрішньом'язовий трамадол, під час активних пологів, але без виникнення ускладнень [135]. Схоже дослідження було проведено з морфіном. Також не було виявлено ніякої різниці в балах ВАШ між групами парацетамолу та морфіну. Однак половина жінок, які отримували внутрішньовенний парацетамол, потребували рятувального знеболювання на протязі 120 хвилин лікування. Тому внутрішньовенний парацетамол може бути менш ефективним для знеболення на початку пологів порівняно з внутрішньовенним введенням морфіну [136].

Наступне рандомізоване, подвійне, сліпе дослідження порівнює знеболюючий ефект внутрішньовенного парацетамолу і меперидину в педіатричних хворих, які перенесли тонзилектомії. Вісімдесят дітей були рандомізовані для отримання інтраопераційно або парацетамолу 15 мг/кг в/в, або меперидину 1 мг/кг в/м. Порівняно з меперидином в/в ацетамінофен адекватно знеболів, дав меншу седацию і ранню готовність до виписки серед дітей після тонзилектомії [137]. Серед дітей, які перенесли великі оперативні втручання, післяопераційне використання переривчастого внутрішньовенного парацетамолу порівняно з безперервним морфіном призвело до зниження сумарної дози морфіну протягом 48 годин [138]. Необхідність морфіну значно знизилася і після введення парацетамолу для дітей з дуже малим гестаційним віком (< 32 тижнів). Не спостерігалось ніяких побічних ефектів, включаючи печінкову токсичність [139].

МЕТАМІЗОЛ/ПАРАЦЕТАМОЛ

Перевага знеболюючого ефекту метамізолу

Метамізолу 1,0 г і 1,0 г парацетамолу і плацебо були порівняні в подвійному сліпому дослідженні в паралельних групах у 264 хворих після епізіотомії. Обидва препарати були ефективнішими, ніж плацебо, і метамізол був значно ефективнішим, ніж парацетамол, особливо там, де початковий біль був сильнішим. Ефективність метамізолу 1,0 г також порівнювали з парацетамолом 1,0 г у полегшенні болю після видалення зуба у 90 хворих. Метамізол був значно ефективнішим, ніж парацетамол [140]. У подвійному сліпому дослідженні у пацієнтів з черевним тифом, 25 пацієнтів отримували 500 мг метамізолу і 28 отримували 500 мг парацетамолу. Початок жарознижувальної дії у хворих, які отримували метамізол (30 хв), істотно відрізнявся від такого у пацієнтів, які отримували парацетамол (1 год). Обидва препарати добре переносились [141].

Проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження було проведено у Хорватії з метою порівняння анальгетичної дії в/в метамізолу та в/в парацетамолу в поєднанні з морфіном протягом перших 24 годин після тотального ендопротезування кульшового суглоба. У першій групі пацієнти отримували в/в метамізол 1,5 г кожні 8 год протягом перших 24 годин після операції. У другій групі всі пацієнти отримували в/в парацетамол 1 г через кожні 8 год протягом перших 24 годин після операції. Післяопераційна інтенсивність болю вимірювалась за допомогою ВАШ на 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22 годині після закінчення операції. Середні кумулятивні значення болю були 17,9 для метамізолу і 30,6 для парацетамолу. В цьому дослідженні показана відмінна ефективність парацетамолу і метамізолу в поєднанні з опіоїдами, але метамізол виявив кращу знеболюючу дію, ніж парацетамол [142].

Метамізол ефективніший, ніж парацетамол, для лікування хірургічної травми, пов'язаної з болем, запаленням і окисним стресом [143].

Перевага знеболюючого ефекту парацетамолу

У рандомізованому контрольованому дослідженні у 88 пацієнтів після операцій на молочних залозах, що отримували 1 г внутрішньовенного парацетамолу за 20 хв до і 4, 10 і 16 годин після закінчення операції та по 1 г внутрішньовенного метамізолу або плацебо у той же час. Всі пацієнти мали доступ до морфіну на вимогу, для досягнення адекватного знеболення. І в/в парацетамол, і в/в метамізол призвели до зниження загального споживання післяопераційного морфіну порівняно з плацебо. Але введення парацетамолу призвело до значного скорочення числа пацієнтів, які потребують опіоїдних анальгетиків для досягнення адекватного післяопераційного знеболення [144].

Хірургічне лікування в гінекологічній онкології включає в себе гострий післяопераційний біль, який вимагає ефективного лікування. Дослідження у 2011 р. охопило групу зі 128 пацієнтів, які були випадковим чином розділені на дві групи. В післяопераційному періоді у пацієнтів в групі I вводили морфін п/ш, парацетамол в/в і напроксен *per rectum*. Рівень інтенсивності болю перевіряли за допомогою шкали NRS. У випадках, коли рівень болю оцінювався в 5 або більше, пацієнтам додатково вводився кетопрофен в/в. Пацієнтам в групі II вводили морфін, напроксен і метамізол замість ацетамінофену і кетопрофену додатково. У першій групі після введення морфіну і ацетамінофену лише у 22 пацієнтів (34,37 %) були необхідні додаткові дози кетопрофену. У групі II 33 жінки (51,56 %) потребували кетопрофену після введення морфіну і метамізолу. Використання метамізолу з морфіном (без кетопрофену) дало гірші результати, ніж знеболення ацетамінофену з морфіном [145].

Також було проведено проспективне рандомізоване подвійне сліпе дослідження для порівняння анальгетичної ефективності в/в парацетамолу і анальгину в ранньому післяопераційному періоді у дітей шкільного віку, після нижньої абдомінальної хірургії зі спінальною анестезією.

Шістдесят дітей були рандомізовані для отримання в/в парацетамолу 15 мг/кг, анальгину 15 мг/кг або ізотонічного розчину. Біль оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) через 15 хв, 30 хв, 1, 2, 4 і 6 годин після операції. При необхідності, петидин 0,25 мг/кг використовували в якості рятувального анальгетика. Рівень болю був значно нижчим в групі з парацетамолом в 1 год ($P = 0,030$) і в групі з анальгіном – у 2 год ($p = 0,010$) порівняно з плацебо. Частка пацієнтів, які потребували петидину, була значно нижча у групах парацетамолу і анальгину, ніж в групі плацебо (порівняно з парацетамолом $P = 0,037$; порівняно з дипіроном $P = 0,020$). Після операцій на нижній частині живота, що проводяться під спінальною анестезією у дітей, в/в парацетамол, як виявилось, має подібні анальгезуючі властивості, як в/в анальгін, припускаючи, що він може бути використаний в якості альтернативи в ранньому післяопераційному періоді [146].

Еквівалентний знеболюючий ефект

У дослідженні взяли участь 120 дітей, що перенесли планові тонзилектомії після загальної анестезії. Пацієнти були розділені на 3 групи залежно від введення в/в: парацетамолу, анальгину або плацебо. Біль оцінювався за допомогою ВАШ від 1 до 4 балів на 30 хв, 1, 2, 4, 6, 12 і 24 годин після операції. Петидин (0,25 мг/кг) вводили внутрішньовенно пацієнтам, які потребували анальгезії порятунку. Післяопераційна оцінка болю за ВАШ була значно нижчою у групі з парацетамолом порівняно з групою плацебо на 6 год, у групі з анальгіном порівняно з групою плацебо на 30 хв і 6 год. Післяопераційні вимоги петидину були значно нижчими в групах з парацетамолом і анальгіном порівняно з групою плацебо (62,5 %, 68,4 % проти 90 %). Ніяких істотних відмінностей не було виявлено між групами щодо нудоти, блювоти і будь-яких інших побічних ефектів препаратів, що свідчить про гарну переносимість та ефективну знеболюючу дію обох препаратів [147]. В/в парацетамол 1 г має аналогічну знеболювальну дію, як і в/в метамізол 1 г, для післяопераційного знеболювання після операцій на сітківці [148].

Висновок

Отже, метамізол та ацетамінофен – найбільш уживані препарати для післяопераційного знеболення у дітей та дорослих у світі. Ентеральний ацетамінофен не дуже ефективний для післяопераційної анальгезії через затримку поглинання і досягнення субтерапевтичної концентрації в плазмі. На відміну від цього, в/в ацетамінофен, що на ринку України представлений препаратом “Інфулган”, позбавлений цих недоліків і може забезпечити адекватне післяопераційне знеболення в якості єдиного агента.

Щодо рівня безпеки, то ризик розвитку серйозних побічних ефектів парацетамолу дуже низький і є дозозалежним. На рахунок метамізолу, то найочікуванішою побічною дією є агранулоцитоз, і його виникнення залежить від тривалості застосування.

Література

- Зборовский А. Б. Осложнения фармакотерапии / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков. – М. : Медицина, 2003. – 544 с.
- Клекот О. О. Безпека застосування парацетамолу в клінічній практиці / О. О. Клекот, О. О. Яковлева // PainMedicine Journal. – 2016. – № 3(3). – С. 41–48.
- Яковлева О. А. Парацетамол и бронхиальная астма у детей. По материалам рекомендаций Европейского респираторного общества / О. А. Яковлева, И. А. Дорошкевич, А. О. Жамба // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 2(11). – С. 58–89.
- Elmas. P. Involvement of cannabinoid CB1 receptors in the antinociceptive effect of dipyrone / P. Elmas, A. Ulugol // Journal of Neural Transmission. – 2013. – Vol. 120(11). – P. 1533–1538.
- Jasiecka A. Pharmacological characteristics of metamizole / A. Jasiecka, T. Maslanka, J.J. Jaroszewski // Pol J of Vet Sci. – 2014. – № 17 (1). – P. 207–14.
- Aronson J. K. Meyler's Side Effects of Analgesics and Antiinflammatory Drugs / J. K. Aronson. – 1st ed. – Amsterdam : Elsevier. – 2010.
- Single-dose dipyrone for acute postoperative pain / S. Derry, C. Faura, J. Edwards et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – CD003227.
- Single dose dipyrone for acute renal colic pain / J. Edwards, F. Meseguer, C. Faura et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – CD003867.
- Ramacciotti A. S. Dipyrone for acute primary headaches / A. S. Ramacciotti, B. G. Soares, A. N. Atallah // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – CD004842
- Uppsala Monitoring Centre. – WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring
- Patton W. Idiosyncratic drug-induced haematological abnormalities / W. Patton, S. Duffull // Drug Safety. – 1994. – Vol. 11(6). – P. 445–462.
- Effect of metamizol on promyelocytic and terminally differentiated granulocytic cells. Comparative analysis with acetylosalicylic acid and diclofenac / J. M. Garcia-Martinez, J. A. Vara, P. Lastres et al. // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 65. – P. 209–217.
- Andres E. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia / E. Andres, F. Maloisel // Curr. Opin. Hematol. – 2008. – Vol. 15. – P. 15–21.
- Mérida Rodrigo L. Agranulocytosis from metamizole: a potential problem for the British population / L. Mérida Rodrigo, V. Faus Felipe, F. Poveda Gómez, J. García Alegría // Revista Clinica Espanola. – 2009. – N 209(4). – P. 176–179.
- Bhaumik S. India's health ministry bans pioglitazone, metamizole, and flupentixol-melitracen / S. Bhaumik // BMJ. – 2013. – N 347. – P. 43–47.
- IAAAS: International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study // JAMA. – 1986. – N 256. – P. 1749–1757.
- Hedenmalm K. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole) / K. Hedenmalm, O. Spigset // Eur J Clin Pharmacol. – 2002. – N 58(4). – P. 265–74.
- Bäckström M. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis / M. Bäckström, S. Hägg, T. Mjörndal, R. Dahlqvist // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2002. – N 11(3). – P. 239–45.
- Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study / M. Huber, F. Andersohn, G. Sarganas et al. // Eur J Clin Pharmacol. – 2015. – N 71 (2). – P. 219–27.
- Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. Analysis of German spontaneous reports 1990–2012 / T. Stammschulte, W.D. Ludwig, B. Mühlbauer et al. // Eur J Clin Pharmacol. – 2015. – N 71 (9). – P. 1129–38.
- Vlakhov V. The use of metamizole as a risk factor in the occurrence of agranulocytosis / V. Vlakhov, N. Bakracheva, L. Popova // Vutr Boles. – 1988. – N 27(2). – P. 80–85.

22. Basak G. W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland / G. W. Basak, J. Drozd-Sokołowska, W. Wiktor-Jedrzejczak // *J Int Med Res.* – 2010. – N 38(4). – P. 1374–80.
23. Maj S. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland / S. Maj, P. Centkowski // *Med Sci Monit.* – 2004. – N 10 (9). – P. 193–5.
24. Agranulocytosis in Bangkok, Thailand: a predominantly drug-induced disease with an unusually low incidence / S. Shapiro, S. Issaragrisil, D. W. Kaufman et al. // *Am J Trop Med Hyg.* – 1999. – N 60 (4). – P. 573–7.
25. Ibáñez L. Population-based drug-induced agranulocytosis / L. Ibáñez, X. Vidal, E. Ballarín, J.R. Laporte // *Arch Intern Med.* – 2005. – N 165 (8). – P. 869–74.
26. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America—the LATIN study / N. Hamerschlag, E. Maluf, R. Pasquini // *San – Paulo J. Med.* – 2005. – N 123 (3). – P. 101–4.
27. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study / E. Maluf, N. Hamerschlag, A. B. Cavalcanti et al. // *Haematologica.* – 2009. – N 94 (9). – P. 1220–6.
28. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol / V. Vlahov, N. Bacracheva, D. Tontcheva et al. // *Pharmacogenetics.* – 1996. – N 6(1). – P. 67–72.
29. Ring J. Anaphylaxis / J. Ring, M. Grosber, K. Brockow, K. C. Bergmann // *Chem Immunol Allergy.* – 2014. – N 100. – P. 54–61.
30. Christensen L. H. Several distinct properties of the IgE repertoire determine effector cell degranulation in response to allergen challenge / L. H. Christensen, G. Lund, E. Riise, K. Lund // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – N 122. – P. 298–304.
31. Allergic Reactions to Metamizole: Immediate and Delayed Responses / N. Blanca-López, N. Pérez-Sánchez, J. A. Agúndez et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2016. – N 169 (4). – P. 223–30.
32. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyron: value of basophil activation test in the identification of patients / E. Gómez, N. Blanca-Lopez, M.J. Torres et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2009. – N 39 (8). – P. 1217–24.
33. A population based case-cohort study of drug induced anaphylaxis / M. M. Van der Klauw, B.H. Stricker, R.M. Herings et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 1993. – N 35. – P. 400–8.
34. Sevket A. IgE-Mediated Reaction to Metamizole: Evaluation of a Patient with Severe Anaphylaxis / A. Sevket, U. Ramazan, A. Z. Caliskaner // *Eurasian J Med.* – 2016. – N 48(2). – P. 145–148.
35. Anaphylactic reaction after intravenous dipyron / M. U. Stamer, M. Soehle, T. Park et al. // *Acute Pain.* – 2007. – Vol. 9(4). – P. 221–227.
36. Severe anaphylaxis reaction from dipyron without a history of hypersensitivity. Case report / J. E. Machado-Alba, S. F. Urbano-Garzón, Y. N. Gallo-Gómez et al. // *Colombian Journal of Anesthesiology.* – 2017. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. 8–11.
37. Voigtlander V. Adverse dermatological reactions to pyrazolones / V. Voigtlander // *Agents Actions.* – 1986. – Suppl. 19. – P. 303–11.
38. Necrotic epidermolysis caused by metamizole / F. Arellano, J. Soto, I. Antepara et al. // *Rev Clin Esp.* – 1990. – N 186(6). – P. 305–7.
39. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions / L. Naldi, A. Conforti, M. Venegoni et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 1999. – N 48 (6). – P. 839–46.
40. Brenner S. Dipyron in the induction of pemphigus / S. Brenner, A. Bialy-Golan, N. Crost // *J Am Acad Dermatol.* – 1997. – N 36(3). – P. 488–90.
41. Vidal C. Multiple fixed drug eruption due to intradermal test with metamizole / C. Vidal, A. González-Quintela // *Allergy.* – 2007. – N 62(6). – P. 712–713.
42. Gonzalo-Garijo M. A. Metamizole-induced acute generalized exanthematous pustulosis / M. A. Gonzalo-Garijo, R. Pérez-Calderón, D. De Argila, I. Rodríguez-Nevado // *Contact Dermatitis.* – 2003. – N 49(1). – P. 47–8.
43. Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria / R. Asero // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – N 111(5). – P. 1095–8.
44. Monitorowanie niepożądanych działań leków stosowanych w bólu / J. Woron, G. Porebski, I. Filipczak-Bryniarska et al. // *Problemy Terapii Monitorowanej.* – 2008. – Vol. 19. – P. 17–22.
45. Woron J. Powikłania farmakoterapii bólu / J. Woron, G. Porebski, I. Filipczak-Bryniarska, J. Dobrogowski // *Anestezjologia.* – 2008. – Vol. 2. – P. 177–184.
46. Diener H. Leczenie bólu. Zespoly bolowe – metody postepowania / H. Diener // *Wroclaw: Urban & Partner.* – 2005. – N 3. – P. 294–296.
47. Karakaya G. Metamizole intolerance and bronchial asthma / G. Karakaya, A.F. Kalyoncu // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2002. – N 30(5). – P. 267–72.
48. Does dipyron have any effect on respiratory function in COPD patients? / S. E. Gulmez, F. C. Tulunay, S. Beder et al. // *Respir Med.* – 2006. – N 100(5). – P. 828–34.
49. Gulmez S. E. Dipyron improves small airway function in asthmatic patients with moderate obstruction / S. E. Gulmez, G. Celik, Z. Misirligil, F. C. Tulunay // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2007. – N 17 (4). – P. 242–8.
50. Gastrointestinal tolerability of metamizol, acetaminophen, and diclofenac in subchronic treatment in rats / S. Sánchez, C. Alarcón de la Lastra, P. Ortiz et al. // *Dig Dis Sci.* – 2002. – N 47(12). – P. 2791–8.
51. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response / V. Gozzoli, M. M. Treggiari, G. R. Kleger et al. // *Intensive Care Med.* – 2004. – N 30(3). – P. 401–7.
52. Cruz P. Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients / P. Cruz, I. Garutti, S. Díaz, L. Fernández-Quero // *Rev Esp Anestesiol Reanim.* – 2002. – N 49(8). – P. 391–6.
53. Noramidopyrine (Metamizol) and acute interstitial nephritis / V. Berutti, G. Salvadio, S. Saffioti et al. // *Nephrol Dial Transplant.* – 1998. – N 13(8). – P. 2110–2.
54. Hassan K. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion / K. Hassan, K. Khazim, F. Hassan, S. Hassan // *Ren Fail.* – 2011. – N 33(5). – P. 544–7.
55. Glanzmann C. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically ill children / C. Glanzmann, B. Frey, P. Vonbach, C. R. Meier // *Pediatr Nephrol.* – 2016. – N 31(1). – P. 145–51.
56. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole / M. D. Redondo-Pachon, R. Enriquez, A.E. Sirvent et al. // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – N 25(1). – P. 121–5.
57. Antipyretic effects of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study / A. Wong, A. Sibbald, F. Ferrero et al. // *Clin Pediatr (Phila).* – 2001. – N 40(6). – P. 313–24.
58. Antipyretic efficacy and tolerability of oral ibuprofen, oral dipyron and intramuscular dipyron in children: a randomized controlled trial / J. Prado, R. Daza, O. Chumbes et al. // *Sao Paulo Med J.* – 2006. – N 124(3). – P. 135–40.
59. Magni A. M. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children / A. M. Magni, D. K. Scheffer, P. Bruniera // *J Pediatr (Rio J).* – 2011. – N 87(1). – P. 36–42.
60. Intramuscular Dipyron versus Oral Ibuprofen or Nimesulide for Reduction of Fever in the Outpatient Setting / H. L. Yilmaz, N. Alparlan, D. Yildizdas et al. // *Clin Drug Investig.* – 2003. – N 23(8). – P. 519–26.
61. Comparison of intravenous dextetoprofen and dipyron in acute renal colic / J. Sánchez-Carpena, F. Domínguez-Hervella, I. García et al. // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2007. – N 63(8). – P. 751–60.
62. Clinical comparison of dextetoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain / J. V. Bagán, J. S. López Arranz, E. Valencia et al. // *J Clin Pharmacol.* – 1998. – N 38 (12). – P. 55–64.

63. The effectiveness of analgesics in traumatic injuries of the extremities / B. Cander, S. Girisgin, R. Koylu et al. // *Adv Ther.* – 2005. – N 22(5). – P. 462–6.
64. Management of pain after abdominal surgery: dipyrone compared with pethidine / C. V. Patel, M. G. Koppikar, M. S. Patel et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 1980. – N 10(2). – P. 351–354.
65. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain / M. Rodríguez, C. Barutell, M. Rull et al. // *Eur J Cancer.* – 1994. – N 30 (5). – P. 584–7.
66. Efficacy and safety of dipyrone versus tramadol in the management of pain after hysterectomy: a randomized, double-blind, multicenter study / L. M. Torres, M. J. Rodríguez, A. Montero et al. // *Reg Anesth Pain Med.* – 2001. – N 26(2). – P. 118–24.
67. Efficacy and tolerance of metamizole versus morphine for acute pancreatitis pain / A. M. Peiró, J. Martínez, E. Martínez et al. // *Pancreatol.ogy.* – 2008. – N 8 (1). – P. 25–9.
68. Sibel O. K. Comparison of tramadol, tramadol-metamizol and tramadol-lornoxicam administered by intravenous PCA in management of postoperative pain / O. K. Sibel, S. Saziye, A. Alpaslan // *The journal of the Turkish Society of Algology.* – 2007. – N 19(4). – P. 24–31.
69. Stamer U. M. Postoperative analgesia with tramadol and metamizol. Continual infusion versus patient controlled analgesia / U. M. Stamer, F. Höthker, K. Lehnen, F. Stüber // *Anaesthesist.* – 2003. – N 52 (1). – P. 33–41.
70. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Sheen, J. F. Dillon, D. N. Bateman et al. // *QJM.* – 2002. – N 95(9). – P. 609–619.
71. Darce' K. Cadence Pharma wins FDA approval for IV acetaminophen / K. Darce' // *The San Diego Union-Tribune.* – 2010. – N 2. – P. 17–19.
72. Graham G. G. Mechanism of action of paracetamol / G. G. Graham, K. F. Scott // *Am J Ther.* – 2005. – N 12. – P. 46–55.
73. Jozwiak-Bebenista M. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern / M. Jozwiak-Bebenista, J. Z. Nowak // *Acta Pol Pharm.* – 2014. – N 71. – P. 11–23.
74. Hydrogen peroxide in inflammation: messenger, guide, and assassin / C. Wittmann, P. Chockley, S.K. Singh et al. // *Adv Hematol.* – 2012. – N 34. – P. 74–77.
75. Marzuillo P. Paracetamol: a focus for the general pediatrician / P. Marzuillo, S. Guarino, E. Barbi // *Eur J Pediatr.* – 2014. – N 173. – P. 415–425.
76. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors / A. Ottani, S. Leone, M. Sandrini et al. // *European Journal of Pharmacology.* – 2006. – Vol. 531. – P. 280–281.
77. Central dopaminergic system plays a role in the analgesic action of paracetamol: Preclinical evidence / A. Bhagyashree, S. Manikoth, M. Sequeira et al. // *Indian J Pharmacol.* – 2017. – N 49(1). – P. 21–25.
78. Litovitz T. L. 2001 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system / T. L. Litovitz, W. Klein-Schwartz, G. C. Rodgers et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 2002. – N 20. – P. 391–452.
79. Dargan P. I. Accidental staggered paracetamol overdoses in the UK: epidemiology and outcome / P. I. Dargan, A. L. Jones // *Emerg. Med. J.* – 2002. – N 19(3). – P. 202–205.
80. Litovitz T. L. 2000 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system / T. L. Litovitz, W. Klein-Schwartz, G. C. Rodgers et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 2001. – N 19. – P. 337–395.
81. Gyamlani G. G. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. / G. G. Gyamlani, C. R. Parikh // *Crit. Care.* – 2002. – N 6. – P. 55–159.
82. Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity / H. Jaeschke, C. D. Williams, A. Ramachandran, M.L. Bajt // *Liver Int.* – 2012. – N 32. – P. 8–20.
83. Yuan L. Mechanisms of drug-induced liver injury / L. Yuan, N. Kaplowitz // *Clin Liver Dis.* – 2013. – N 17. – P. 507–518.
84. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation / M. R. McGill, M. R. Sharpe, C. D. Williams et al. // *J Clin Invest.* – 2012. – N 122. – P. 1574–1583.
85. Jaeschke H. Cytochrome P450-derived versus mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity / H. Jaeschke, M. R. McGill // *Toxicol Lett.* – 2015. – N 235. – P. 216–217.
86. Clark R. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study / R. Clark, J. E. Fisher, I. S. Sketris, G. M. Johnston // *BMC Clin Pharmacol.* – 2012. – N 12(11). – P. 117–121.
87. Jaeschke H. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity / H. Jaeschke, M. R. McGill, A. Ramachandran // *Drug Metab Rev.* – 2012. – N 44. – P. 88–106.
88. Jaeschke H. Cytochrome P450-derived versus mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity / H. Jaeschke, M. R. McGill // *Toxicol Lett.* – 2015. – N 235. – P. 216–217.
89. Herndon C.M. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service / C. M. Herndon, D. M. Dankenbring // *J Pain Palliat Care Pharmacother.* – 2014. – N 28. – P. 109–116.
90. Clark R. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study / R. Clark, J. E. Fisher, I. S. Sketris, G. M. Johnston // *BMC Clin Pharmacol.* – 2012. – N 12(11). – P. 117–121.
91. Zimmerman H. J. Drug-Induced Liver Injury / H. J. Zimmerman // *Clinical and Pathological Correlations in Liver Disease: Approaching the Next Millennium (Annual Postgraduate Course of the American Association for the Study of Liver Diseases).* – 1998. – N 7. – P. 252–267.
92. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis / M. A. Robin, M. Le Roy, V. Descatoire et al. // *J. of Hepatology.* – 1997. – Vol. 26 (Suppl.1). – P. 21–30.
93. Zimmerman H. J. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure / H. J. Zimmerman, W. C. Maddrey // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22. – P. 767–773.
94. Eneli I. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence / I. Eneli, K. Sadri, C. Jr. Camargo, R. G. Barr // *Chest.* – 2005. – N 127(2). – P. 604–12.
95. Effect of paracetamol use on the modification of the development of asthma by reactive oxygen species genes / S. H. Kang, Y. H. Jung, H. Y. Kim et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2013. – N 110 (5). – P. 364–369.
96. Association between recent acetaminophen use and asthma: modification by polymorphism at TLR4 / S. H. Lee, M. J. Kang, H. S. Yu et al. // *J Korean Med Sci.* – 2014. – N 29(5). – P. 662–8.
97. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood / S. O. Shaheen, R. B. Newson, A. J. Henderson // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – N 35 (1). – P. 18–25.
98. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on wheezing in preschool children modified by asthma in the mother? / L. Garcia-Marcos, M. Sanchez-Solis, V. Perez-Fernandez et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2009. – N 149 (1). – P. 33–7.
99. Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study / A. B. Andersen, D. K. Farkas, F. Mehnert et al. // *Clin Epidemiol.* – 2012. – N 4. – P. 33–40.
100. Prenatal Paracetamol Exposure and Wheezing in Childhood: Causation or Confounding? / E. Migliore, D. Zugna, C. Galassi et al. // *PLoS One.* – 2015. – N 10(8). – P. 182–7.
101. Rebordosa C. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study / C. Rebordosa, M. Kogevinas, H. T. Sorensen, J. Olsen // *Int J Epidemiol.* – 2008. – N 37 (3). – P. 583–90.

102. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood / S. O. Shaheen, R. B. Newson, A. Sherriff et al. // *Thorax*. – 2002. – N 57(11). – P. 958–63.
103. Soferman R. The effect of a single dose of acetaminophen on airways response in children with asthma / R. Soferman, A. Tsivion, M. Farber, Y. Sivan // *Clin Pediatr (Phila)*. – 2013. – N 52(1). – P. 42–8.
104. Shaheen S. O. Frequent paracetamol use and asthma in adults / S. O. Shaheen, J. A. Sterne, C. E. Songhurst, P. G. Burney // *Thorax*. – 2000. – N 55(4). – P. 266–70.
105. Randomised placebo-controlled study of the effect of paracetamol on asthma severity in adults / S. J. Ioannides, M. Williams, S. Jefferies et al. // *BMJ Open*. – 2014. – N 124(2). – P. 720–25.
106. Toxic epidermal necrolysis caused by acetaminophen featuring almost 100 % skin detachment: Acetaminophen is associated with a risk of severe cutaneous adverse reactions / H. Watanabe, T. Kamiyama, S. Sasaki et al. // *J Dermatol*. – 2016. – N 43(3). – P. 321–4.
107. Khawaja A. Acetaminophen induced Steven Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap / A. Khawaja, A. Shahab, S. A. Hussain // *J Pak Med Assoc*. – 2012. – N 62(5). – P. 524–7.
108. Rapid onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after ingestion of acetaminophen / E. J. Kim, H. Lim, S. Y. Park et al. // *Asia Pac Allergy*. – 2014. – N 4(1). – P. 68–72.
109. Trujillo C. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient / C. Trujillo, C. Gago, S. Ramos // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2010. – N 38. – P. 99–100.
110. Halevi A. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion / A. Halevi, D. Ben-Amitai, B. Z. Garty // *Ann Pharmacother*. – 2000. – N 34. – P. 32–34.
111. Nino M. Bullous Fixed Drug Eruption Induced by Paracetamol: Report of a Pediatric Case / M. Nino, M. G. Francia, C. Costa, M. Scalvenzi // *Case Rep Dermatol*. – 2009. – N 1(1). – P. 56–59.
112. Rutkowski K. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE / K. Rutkowski, S. M. Nasser, P. W. Ewan // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2012. – N 159(1). – P. 60–4.
113. Acute kidney failure caused by paracetamol poisoning / J. L. Herrero, I. Castellano, J. R. Gómez-Martino // *Nefrologia*. – 2001. – N 21(6). – P. 592–5.
114. Risk of Acute Kidney Injury and Long-Term Outcome in Patients With Acetaminophen Intoxication: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study / Y. G. Chen, C. L. Lin, M. S. Dai et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – N 94(46). – e2040.
115. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure / S.R. Tujios, L.S. Hynan, M.A. Vazquez et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – N 13(2). – P. 352–9.
116. Le Vaillant J. Acetaminophen (paracetamol) causing renal failure: report on 3 pediatric cases / J. Le Vaillant, L. Pellerin, J. Brouard, P. Eckart // *Arch Pediatr*. – 2013. – N 20(6). – P. 650–3.
117. Acetaminophen-Induced Changes in Systemic Blood Pressure in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study / A. Cantais, D. Schnell, F. Vincent et al. // *Crit Care Med*. – 2016. – N 44(12). – P. 2192–2198.
118. Krajčová A. Mechanism of paracetamol-induced hypotension in critically ill patients: a prospective observational cross-over study / A. Krajčová, V. Matoušek, F. Duska // *Aust Cr Ca*. – 2013. – N 26(3). – P. 136–41.
119. Acetaminophene-induced hypotension in intensive care unit: a prospective study / S. Mrozek, J. M. Constantin, E. Futier et al. // *Ann Fr Anesth Reanim*. – 2009. – N 28(5). – P. 448–53.
120. The haemodynamic effects of intravenous paracetamol (acetaminophen) in healthy volunteers: a double-blind, randomized, triple cross-over trial / E. Chiam, L. Weinberg, M. Bailey et al. // *Br J Clin Pharmacol*. – 2016. – N 81(4). – P. 605–12.
121. Allegaert K. Haemodynamics of intravenous paracetamol in neonates / K. Allegaert, G. Naulaers // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2010. – N 66(9). – P. 855–8.
122. Gastrointestinal tolerability of metamizol, acetaminophen, and diclofenac in subchronic treatment in rats / S. Sánchez, C. Alarcón de la Lastra, P. Ortiz et al. // *Dig Dis Sci*. – 2002. – N 47(12). – P. 2791–8.
123. Joshi A. A double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars / A. Joshi, E. Parara, T. Macfarlane // *Br J Oral Maxillofac Surg*. – 2004. – N 42(4). – P. 299–306.
124. Hosseinzadeh N.T. Acetaminophen Versus Liquefied Ibuprofen for Control of Pain During Separation in Orthodontic Patients: A Randomized Triple Blinded Clinical Trial / N. T. Hosseinzadeh, N. Shahsavari, H. Ghadirian, S. N. Ostad // *Acta Med Iran*. – 2016. – N 54(7). – P. 418–21.
125. Salmassian R. Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement / R. Salmassian, L. J. Oesterle, W. C. Shellhart, S. M. Newman // *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. – 2009. – N 135(4). – P. 516–21.
126. Özkiriş M. The effect of paracetamol, metamizole sodium and ibuprofen on postoperative hemorrhage following pediatric tonsillectomy / M. Özkiriş, Z. Kapusuz, Y. S. Yildirim, L. Saydam // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2012. – N 76(7). – P. 1027–9.
127. Narayan K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review / K. Narayan, S. Cooper, J. Morphet, K. Innes // *J Paediatr Child Health*. – 2017. – N 24. – doi:10.1111
128. de Martino M. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management / M. de Martino, A. Chiarugi // *Pain Ther*. – 2015. – N 4(2). – P.149–68.
129. Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. Koçum, M. Sener, H. Izmirlı et al. // *Agri*. – 2014. – N 26(1). – P. 15–22.
130. Paracetamolvs dexketoprofen for perineal pain relief after episiotomy or perineal tear / A. Akil, O. Api, Y. Bektas // *J Obstet Gynaecol*. – 2014. – N 34(1). – P. 25–8.
131. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen in acute migraine attack in the emergency department: a randomised clinical trial / I. Turcuer, M. Serinken, C. Eken et al. // *Emerg Med J*. – 2014. – N 31(3). – P. 182–5.
132. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial / C. Eken, M. Serinken, H. Elicabuk et al. // *Emerg Med J*. – 2014. – N 31(3). – P. 177–81.
133. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial / A. Messeri, P. Busoni, B. Nocchioli et al. // *Paediatr Anaesth*. – 2003. – N 13(7). – P. 574–8.
134. Kokki H. Ketoprofen versus paracetamol (acetaminophen) or ibuprofen in the management of fever: results of two randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, repeated-dose, multicentre, phase III studies in children / H. Kokki, M. Kokki // *Clin Drug Investig*. – 2010. – N 30(6). – P. 375–86.
135. Comparison of analgesic efficacy of paracetamol and tramadol for pain relief in active labor / J. Kaur Makkar, K. Jain, N. Bhatia et al. // *J Clin Anesth*. – 2015. – N 27(2). – P. 159–63.
136. Intravenous Acetaminophen versus Morphine for Analgesia in Labor: A Randomized Trial / N. E. Ankumah, M. Tsao, M. Hutchinson et al. // *Am J Perinatol*. – 2017. – N 34(1). – P. 38–43.
137. Alhashemi J.A. Effects of intraoperative i.v. acetaminophenvs i.m. meperidine on post-tonsillectomy pain in children / J. A. Alhashemi, M. F. Daghistani // *Br J Anaesth*. – 2006. – N 96(6). – P. 790–5.
138. Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial / I. Ceelie, S. N. de Wildt, M. van Dijk et al. // *JAMA*. – 2013. – N 309(2). – P. 149–54.

139. Härmä A. Intravenous Paracetamol Decreases Requirements of Morphine in Very Preterm Infants / A. Härmä, O. Aikio, M. Hallman, T. Saarela // *J Pediatr*. – 2016. – N 168. – P. 36–40.
140. Gómez-Jiménez J. Clinical efficacy of mild analgesics in pain following gynaecological or dental surgery: report on multicentre studies / J. Gómez-Jiménez, R. Franco-Patino, J. Chargoy-Vera, R. Olivares-Sosa // *Br J Clin Pharmacol*. – 1980. – N 10(2). – P. 355–358.
141. Ajaonkar V. S. Dipyron versus paracetamol: a double-blind study in typhoid fever / V. S. Ajaonkar, S. N. Marathe, A. R. Virani // *J Int Med Res*. – 1988. – N 16(3). – P. 225–30.
142. Treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty: comparison between metamizol and paracetamol as adjunctive to opioid analgesics-prospective, double-blind, randomised study / Z. Oreskovic, G. Bicanic, P. Hrabac et al. // *Arch Orthop Trauma Surg*. – 2014. – N 134(5). – P. 631–6.
143. A Comparative Investigation of the Analgesic Effects of Metamizole and Paracetamol in Rats / I. Ince, M. Aksoy, A. Ahiskalioglu et al. // *Journal of Investigative Surgery: the Official Journal of the Academy of Surgical Research*. – 2015. – N 28(3). – P. 173–180.
144. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized, controlled trial / H. Ohnesorge, B. Bein, R. Hanss et al. // *Eur J Anaesthesiol*. – 2009. – N 26(8). – P. 648–53.
145. Efficiency of postoperative pain management after gynecologic oncological surgeries with the use of morphine + acetaminophen + ketoprofen versus morphine + metamizol + ketoprofen / D. Samulak, M. Michalska, M. Gaca et al. // *Eur J Gynaecol Oncol*. – 2011. – N 32(2). – P. 168–70.
146. The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyron for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study / E. Caliskan, M. Sener, A. Kocum et al. // *BMC Anesthesiol*. – 2013. – N 13(1). – P. 34.
147. Administration of paracetamol versus dipyron by intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain relief in children after tonsillectomy / E. Caliskan, M. Sener, A. Kocum et al. // *Braz J Anesthesiol*. – 2015. – N 65(6). – P. 476–82.
148. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery / S. Landwehr, P. Kiencke, T. Giesecke et al. // *Current Medical Research and Opinion*. – 2005. – N 21(10). – P. 1569–1575.

Comparison of the effectiveness and safety of acetaminophen and metamizole sodium for analgesia in the postoperative period

Zaletska O. A., Zaletskyi B. V., Dmytriiev D. V.

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

Abstract. *Metamizole and acetaminophen are analgesics commonly used for pain relief in postoperative period in children and adults not only in Ukraine but also worldwide. This article highlights the experience of using these drugs in different countries depending on the duration of use, dose, sex, mechanisms of action and possible side effects. This document also discusses safety aspects of metamizol and acetaminophen comparing them with each other and with other drugs used for similar indications. The risk of serious side effects of paracetamol is very low and dose-dependent. On account of metamizol, the most anticipated side effect is agranulocytosis, and its appearance depends on the duration of the drug use.*

Kew words: *Analgesics, Metamizole, Analgin, Acetaminophen, Paracetamol, Postoperative period*

Сравнение эффективности и безопасности ацетаминофена и метамизола натрия для обезболивания в послеоперационном периоде

Залецкая О. А., Залецкий Б. В., Дмитриев Д. В.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Резюме. *Метамизол и ацетаминофен – наиболее употребляемые анальгетики для обезболивания в послеоперационном периоде у детей и взрослых не только в Украине, но и во всем мире. В данной статье отражен опыт использования данных препаратов различными странами мира в зависимости от срока использования, дозы, пола, а также механизмы действия и возможные побочные эффекты. Также в этом документе рассматриваются аспекты безопасности метамизола и ацетаминофена и сравнение их между собой и с другими соединениями, используемыми для аналогичных показаний. Риск развития серьезных побочных эффектов парацетамола очень низкий и является дозозависимым. Что касается метамизола, то самым ожидаемым побочным действием является агранулоцитоз, а его возникновение зависит от длительности применения препарата.*

Ключевые слова: *анальгетики, метамизол, анальгин, ацетаминофен, парацетамол, послеоперационный период.*