

## ПРОСТОЙ АНАЛЬГЕТИК ПАРАЦЕТАМОЛ

*Каратеев А.Е.*

*ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия*

Самым востребованным классом лекарственных препаратов, используемых современной медициной, являются обезболивающие средства. Ведь боль – наиболее тягостное проявление основных заболеваний и патологических состояний, определяющее страдание пациентов и нарушение их социальной адаптации, поэтому ее быстрое и максимально полное купирование относится к важнейшим задачам современной фармакотерапии [1,2]. Самым востребованным классом лекарственных препаратов, используемых современной медициной, являются обезболивающие средства. Ведь боль – наиболее тягостное проявление основных заболеваний и патологических состояний, определяющее страдание пациентов и нарушение их социальной адаптации, поэтому ее быстрое и максимально полное купирование относится к важнейшим задачам современной фармакотерапии [1,2]. Врачам любых специальностей необходимо иметь в своем распоряжении эффективные и удобные инструменты контроля боли. При всем разнообразии лекарств, представленных на современном фармакологическом рынке, спектр лекарственных средств, обладающих прямым обезболивающим действием, не столь велик и ограничивается, по сути, тремя группами лекарственных препаратов. Это ацетаминофен (парацетамол), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоидные анальгетики. Все они имеют свои достоинства и недостатки, однако существуют общие принципы подбора индивидуального обезболивающего средства для конкретной клинической ситуации. Данный выбор основывается на соотношении эффективности, безопасности и стоимости лекарства, причем последний параметр определяется не только номинальными затратами на приобретение коммерческого препарата, но и материальными потерями, связанными с необходимостью лечения и профилактики возможных побочных эффектов. В Западной Европе и США препаратом «первой линии», который используется в амбулаторной практике для купирования умеренно выраженной боли, является, несомненно, парацетамол. Этот препарат, синтезированный Morse M. в 1873 г. и опробованный в качестве жаропонижающего средства Hinsberg O. и Treupel G. в 1894 г., вошел в клиническую практику в 1950 г., когда на фармацевтическом рынке США появился комбинированный анальгетик, включавший ацетаминофен. Как индивидуальный препарат, он был зарегистрирован в США в 1955 г., а в 1956 г. начал использоваться в Великобритании и Австралии. С тех пор вот уже 60 лет парацетамол остается наиболее популярным безрецептурным анальгетиком. И можно быть уверенным, что именно парацетамол будет первым назначением, который врач в любой развитой стране мира сделает пациенту, испытывающему зубную боль, головную боль напряжения, острую боль в спине или страдающему остеоартрозом (ОА) (табл. 1) [3,4].

Для того чтобы понять достоинства этого лекарства, следует рассмотреть фармакологические особенности других популярных анальгетиков. Как было сказано выше, важнейшим критерием выбора обезболивающего средства является его безопасность, поскольку любое терапевтическое вмешательство небезразлично для человеческого организма и оборотной стороной лечебного успеха может стать развитие серьезных побочных эффектов. Очевидно, что назначение анальгетика зачастую является неотложным врачебным действием, к которому приходится прибегать при первом же контакте с пациентом, когда тот еще не прошел должного обследования. В этом может таиться серьезная опасность, поскольку доктор, стремясь как можно скорее облегчить

страдания больного, может упустить из виду серьезную коморбидную патологию или значимые факторы риска лекарственных осложнений.

Это положение полностью относится к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП – чрезвычайно популярный класс анальгетиков, с успехом используемый в терапевтической практике, особенно в тех ситуациях, когда патогенез боли определяется повреждением или воспалением ткани. Их несомненными достоинствами являются хорошо доказанная эффективность, предсказуемость фармакологического действия, удобство применения и финансовая доступность [1,2]. Однако клинические достоинства НПВП во многом уменьшает серьезный риск развития класс-специфических осложнений. Врачам всех специальностей, имеющих дело с этими препаратами, прекрасно знакома проблема т.н. «НПВП–гастропатии», специфической патологии верхних отделов ЖКТ, возникающей вследствие системного влияния НПВП и характеризующейся развитием эрозий, язв и опасных осложнений – ЖКТ–кровотечения и перфорации. Частота серьезной патологии ЖКТ у больных, регулярно принимающих НПВП, возрастает по сравнению с популяцией более чем в 4 раза и составляет примерно 0,5–1 случай на 100 пациенто/лет. Пациенты, регулярно принимающие НПВП, погибают от ЖКТ–кровотечений в 2–3 раза чаще, чем лица, не получающие каких–либо НПВП и/или низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) [1,2,5–7].

Адекватные профилактические мероприятия – тщательный учет «факторов риска», использование более безопасных селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ–2) – с–НПВП или комбинация НПВП с ингибиторами протонной помпы (ИПП) позволяет уменьшить вероятность развития опасных ЖКТ–осложнений более чем в 2 раза, но не устраняет эту опасность полностью [1,2].

В этом плане весьма показательны данные британских исследователей, которые провели оценку частоты клинически значимых ЖКТ – осложнений на фоне двух селективных НПВП – мелоксикама (19111 больных, 1996–1997 гг.) и целекоксиба (17567 больных, 2000 г.) в реальной клинической практике. Серьезные проблемы возникли у 7,2 и 6,0% больных соответственно, причем кровотечения и перфорации язв – у 0,4% и 0,2% [8]. Следует помнить, что серьезные осложнения на фоне приема НПВП могут развиваться весьма быстро; иногда опасные ЖКТ–кровотечения возникают после использования этих препаратов в течение всего нескольких дней или даже однократного перорального приема или внутримышечного введения. Так, в работе Blot W. и McLaughlin J. оценивалась зависимость между приемом низких доз НПВП (ОТС) и развитием ЖКТ–кровотечения. Исследуемую группу составили 627 больных с этим осложнением, зафиксированных в регистре Американской коллегии гастроэнтерологов, контроль – 590 лиц, соответствующих по полу и возрасту. Оказалось, что даже кратковременное использование ацетилсалициловой кислоты (АСК), ибупрофена и иных представителей группы НПВП увеличивало риск появления кровотечения в 2–3 раза. В то же время прием парацетамола не ассоциировался с подобной опасностью [9].

Возможно, не менее серьезной проблемой, связанной с использованием НПВП, является опасность развития класс-специфических осложнений со стороны сердечно–сосудистой системы, таких как дестабилизация артериальной гипертензии, прогрессирование сердечной недостаточности и повышение риска кардиоваскулярных катастроф [2,10,11]. Материалы рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) свидетельствуют о том, что прием любых НПВП может приводить к увеличению артериального давления [12].

Johnson A. и сотр., обобщив результаты 50 РКИ, показали, что прием НПВП приводит к увеличению АД в среднем на 5 мм Hg, причем максимальное повышение отмечалось у лиц, исходно страдавших артериальной гипертензией [13]. Имеются четкие доказательства, что индометацин, пироксикам и напроксен в средних дозах и ибупрофен (в высокой дозе) способны существенно снижать эффективность основных классов антигипертензивных препаратов –  $\beta$ -блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ и в меньшей степени – антагонистов кальция [14–16].

Применение селективных НПВП, к сожалению, не решает эту проблему. Дело в том, что «индуцируемая» ЦОГ–2, ответственная за синтез провоспалительных простагландинов в очагах тканевого повреждения, при уже имеющейся артериальной гипертензии активно экспрессируется клетками почек. Ведь простагландины, синтезируемые благодаря активности этого фермента, играют важную роль в регуляции артериального давления. Поэтому любые НПВП, для которых основной фармакологической «мишенью» является именно ЦОГ–2 – как неселективные, так и селективные, способны дестабилизировать артериальную гипертензию. Так, по данным мета-анализа Aw T-J. и сотр., основанного на результатах 19 РКИ (n=45 451) при использовании с-НПВП («коксибы») отмечается столь же значимое увеличение систолического и диастолического АД, как при использовании традиционных препаратов этой группы [17].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что применение НПВП может ассоциироваться с повышением риска развития кардиоваскулярных катастроф, поскольку они способны оказывать протромботическое действие. НПВП вмешиваются в регуляцию тромбообразования за счет влияния на синтез тромбосана A2 (ЦОГ–1 зависимый процесс) и простациклина (ЦОГ–2 зависимый процесс). Соответственно, селективные ЦОГ–2 ингибиторы, подавляя синтез простациклина и не влияя на образование тромбосана, способны повышать риск развития тромбоемболических осложнений [2,11]. Если оценивать результаты проспективных исследований, то абсолютная частота кардиоваскулярных катастроф превышает аналогичный показатель для НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ. Эту ситуацию наглядно продемонстрировало наиболее крупное на сегодняшний день исследование безопасности НПВП – программа MEDAL. В ходе MEDAL 34701 больной ОА или РА в течение 18 мес. принимал с-НПВП (эторикоксиб 60 и 90 мг) или диклофенак 150 мг/сут. Оказалось, что суммарная частота серьезных осложнений со стороны ЖКТ (язвы, кровотечения, перфорации) составила 1% на фоне приема эторикоксиба и 1,4% в контрольной группе. В то же время кардиоваскулярные осложнения были отмечены у 1,9 и 1,9%, а цереброваскулярные – у 0,53% и 0,48% соответственно [18].

Проблема НПВП-ассоциированных кардиоваскулярных осложнений особенно важна для больных пожилого возраста, поскольку большинство из них имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. Так, анализ частоты коморбидных заболеваний у 15 тыс. жителей США в возрасте 65 лет и старше, страдающих остеоартрозом (ОА), показал, что 80% из них имеют артериальную гипертензию, 31,3% сахарный диабет, 38% признаки сердечной недостаточности, 16,9% ишемическую болезнь сердца, а 17,3% цереброваскулярные нарушения [19].

«Мягкие» («слабые») ненаркотические опиоидные анальгетики – весьма эффективное обезболивающее средство, действие которых определяется прямым воздействием на передачу болевого импульса за счет активации

антиноцицептивной системы. Эти препараты широко используются во всем мире для купирования выраженной боли, при этом возможность выбора их достаточно велика. Так, в распоряжении наших западных коллег есть такие мощные анальгетики, как кодеин (в частности, коммерческие препараты, содержащие 60 мг действующего вещества), оксикодон, декспропоксифен и др. В России практически единственным средством, которое можно использовать в реальной практике для лечения боли у неонкологических пациентов, является трамадол. Правда, некоторые комбинированные обезболивающие препараты содержат в своем составе кодеин, однако дозировка его очень мала – не более 10 мг, что едва ли может существенно усилить анальгетический эффект подобных средств. Важнейшим достоинством «мягких опиоидов», отличающим их от НПВП, является низкий риск развития опасных осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Что касается эффективности, то в целом опиоидные анальгетики не превосходят или даже уступают НПВП по анальгетическому действию. Ярким примером этого может служить работа O'Donnell J. и сотр., посвященная оценке сравнительной эффективности и переносимости НПВП (целекоксиб 400 мг) и трамадола 200 мг/сут. у 791 пациента с хронической (не менее 3 месяцев) болью в нижней части спины. Через 6 недель наблюдения 63,2% больных, получавших НПВП, отметили существенное улучшение своего состояния («удовлетворенность терапией»), в то время как у получавших трамадол – лишь 49,9% ( $p < 0,001$ ). При этом на фоне использования опиоидного препарата значительно чаще возникали побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, что определило его гораздо худшую суммарную переносимость. В итоге из-за побочных эффектов терапия была прервана лишь у 4,5% больных, получавших НПВП, и у 18,5% больных (в 4 раза больше!), принимавших трамадол ( $p < 0,001$ ) [20]

Близкие данные были получены в недавнем исследовании Beaulieu A. и сотр., в котором изучалось лечебное действие диклофенака 75–100 мг и трамадола 200–400 мг у 107 пациентов с ОА. За период 6-недельного наблюдения оба препарата обеспечили существенное улучшение как в отношении облегчения суставной боли, так и улучшения функции опорно-двигательной системы. В целом их эффективность оказалась практически одинаковой. Но как и в предыдущей работе, на фоне приема трамадола гораздо чаще отмечались разнообразные неприятные симптомы, связанные с ЦНС – такие как тошнота (24% и 11%), рвота (15% и 5%) и головная боль (11,3% и 1,5%) [21]. Необходимо отметить, что даже использование наркотических опиоидов – в частности, трансдермальной системы (ТДС) с фентанилом, не приводит к кардинальному решению проблемы купирования хронической неонкологической боли. Так, в исследовании Langford R. и сотр., 399 больных с тяжелым кокс- и гонартрозом, нуждающиеся в эндопротезировании и испытывавшие сильные боли, не поддающиеся контролю с помощью НПВП и «мягких» опиоидов, получали ТДС или плацебо. Прием иных анальгетиков был разрешен. Применение фентанила способствовало достоверно значимому облегчению боли, однако эффект этот был достаточно умеренным: выраженность боли в основной группе снизилась в среднем с 77,3 до 55,4 мм ВАШ, в то время как в контрольной группе с 71,3 до 49,5. При этом у пациентов, получавших фентанил, побочные эффекты возникали гораздо чаще – по этой причине терапия была прервана у 26% больных, а в группе плацебо – лишь у 8% [22].

Результаты двух мета-анализов, посвященных эффективности трамадола (всего 11 РКИ,  $n=1019$ ) и иных опиоидных анальгетиков (всего 10 РКИ,  $n=2268$ ) у пациентов с ОА, позволяют четко определить место препаратов этого класса в общей системе анальгетической терапии. По мнению экспертов, опиоиды, несомненно, обладают

значимым обезболивающим действием. Тем не менее превосходство этих препаратов носит весьма ограниченный характер, а побочные эффекты возникают достаточно часто. Поэтому их назначение при неонкологических заболеваниях, особенно на длительный срок, не должно быть рутинной клинической практикой. По сути, опиоидные анальгетики следует использовать лишь при недостаточной эффективности или непереносимости НПВП, но не в качестве обезболивающих препаратов «первой линии» [23,24]. Как видно, и НПВП, и опиоидные анальгетики имеют очевидные недостатки: первые – из-за опасности развития серьезных ЖКТ-осложнений (которые могут возникать очень быстро) и повышения риска кардиоваскулярных катастроф, вторые – из-за суммарно плохой переносимости. Кроме того, серьезные законодательные ограничения, имеющиеся в нашей стране, существенно затрудняют назначение опиоидных анальгетиков врачами терапевтических специальностей. Исходя из вышесказанного, становится понятен интерес к парацетамолу – препарату, принципиальным отличием которого от любых других анальгетических препаратов является превосходная переносимость и минимальный риск опасных осложнений.

### **Парацетамол: эффективность**

Парацетамол обладает особым механизмом действия, отличным от НПВП и опиоидов. По мнению большинства экспертов, парацетамол способен подавлять синтез провоспалительных простагландинов, влияя на активность фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Однако в отличие от НПВП основной «мишенью» которых является ЦОГ-2 – индуцируемая форма этого фермента, появляющаяся в области тканевого повреждения или воспаления, парацетамол влияет на иную его разновидность – ЦОГ-3, активность которой определяется в основном в центральной нервной системе. Таким образом, противоболовое и жаропонижающее действие этого препарата носит центральный характер. Парацетамол проявляет также свойства слабого селективного ЦОГ-2 ингибитора, но этот эффект недостаточен для развития значимого периферического противовоспалительного действия. Кроме того, обсуждается активирующее влияние парацетамола на нисходящие серотонинэргические пути и каннабиодные рецепторы, являющиеся важным звеном антиноцицептивной системы [25,26].

Парацетамол зарекомендовал себя как эффективное безрецептурное средство – и при кратковременном купировании острой боли, и при длительном лечении хронических болевых синдромов. Неплохой терапевтический потенциал парацетамола при острой послеоперационной боли показывает мета-анализ Cochrane (2008). Авторы данной работы оценили результаты 51 РКИ (суммарно 5762 больных) и показали, что этот препарат при однократном приеме в любой дозировке (начиная от 500 мг) достоверно превосходит плацебо, обеспечивая значимое уменьшение боли у 50% пациентов примерно на 4–6 часов. В зависимости от дозы препарата индекс NNT («number-needed-to-treat» – число больных, которых необходимо пролечить для получения заданного отличия) при однократном применении парацетамола составлял от 3,5 до 4,6 – вполне приемлемый результат, учитывая, что число побочных эффектов было крайне незначительно, и в подавляющем большинстве случаев они были достаточно легкими [27].

Прекрасной моделью, демонстрирующей эффективность парацетамола, является купирование острой боли в стоматологии [28]. Так, Dodson Т. провел мета-анализ 21 РКИ (n=2048), в которых обезболивающее действие парацетамола сравнивалось с плацебо у больных, перенесших удаление третьего моляра. Суммарно парацетамол был достоверно

эффективнее, обеспечивая значительно более выраженное облегчение боли на срок до 6 ч. после однократного приема. Индекс NNT составил около 3, при этом отмечалась достаточно четкая зависимость от дозы: прием парацетамола 1000 мг и более оказался более действенным в сравнении с меньшими дозировками. Число побочных эффектов суммарно не отличалось и составило для парацетамола и плацебо 19 и 16% соответственно [29].

Учитывая весьма благоприятное сочетание безопасности и эффективности, парацетамол в реальной клинической практике расценивается, как препарат «первой линии» для купирования головной боли самой различной природы, в т.ч. у детей и подростков [30]. В марте с.г. были представлены данные крупного многоцентрового исследования, в котором сравнивалась эффективность однократного приема 1000 мг парацетамола и плацебо у 346 пациентов с острым приступом мигрени. Через два часа после приема существенно больше лиц, получивших парацетамол (52%), сообщили о значительном уменьшении выраженности головной боли или об ее отсутствии; среди получивших плацебо таких оказалось лишь 32% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, после приема парацетамола отмечалось эффективное купирование ассоциированных с мигренью симптомов, таких как тошнота, фото- и фонофобия [31].

Сопоставить эффективность парацетамола и популярных «безрецептурных» НПВП можно по результатам недавнего масштабного исследования, проведенного в Германии. Его целью была оценка лечебного потенциала комбинированного препарата, содержащего парацетамол, ацетилсалициловую кислоту (АСК) и кофеин, для купирования острого эпизода головной боли. Исследуемую группу составили 1734 амбулаторных пациентов, разделенных на 4 группы: получавших комбинированный анальгетик, парацетамол и АСК по отдельности или ибупрофен. Через 2 часа после приема уменьшение боли (в мм по 100–мм шкале ВАШ) составило соответственно 43, 38,2, 38,1, и 37,7 мм, т.е. парацетамол сам по себе несколько уступал комбинированному средству, но оказался столь же эффективен, как АСК и ибупрофен [32].

Не стоит забывать об очень важной области применения парацетамола – использовании его в качестве эффективного жаропонижающего средства при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ). В этой ситуации он несколько не уступает АСК, что наглядно продемонстрировали данные крупного многоцентрового исследования, проведенного в России и Украине. В ходе этой работы 392 больных ОРВИ с высокой лихорадкой (температуры  $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) получали АСК 500 или 1000 мг, парацетамол 500 или 1000 мг либо плацебо. Во всех группах больных, получавших активное лечение, отмечалось выраженное жаропонижающее действие – так, среднее снижение температуры (в градусах Цельсия) составило 1,32 и 1,25, 1,67 и 1,71, и 0,63 соответственно, т.е. оказалось несколько большим при использовании парацетамола [33].

Особое значение имеют данные по использованию парацетамола при остеоартрозе – наиболее распространенном хроническом ревматологическом заболевании, которым страдает более 10% населения развитых стран мира. Как известно, основное клиническое проявление ОА – хронические суставные боли. К сожалению, ни немедикаментозные методы, ни современная патогенетическая терапия этого заболевания («пероральные хондропротекторы», препараты гиалуроновой кислоты) не позволяют избавиться от необходимости применения быстродействующих симптоматических средств. Именно поэтому пациенты, страдающие ОА, являются основными потребителями анальгетических препаратов в современном мире. Сложность подбора рациональной обезболивающей

терапии у больных ОА заключается в наличии выраженной сопутствующей патологии (прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ), что значительно увеличивает риск развития опасных побочных эффектов [34,35]. Именно поэтому ведущие эксперты считают парацетамол, обладающий весьма благоприятным профилем безопасности, препаратом «первой линии» для купирования боли при этом заболевании. Более того, назначение парацетамола четко определено в качестве первого терапевтического вмешательства при ОА крупных суставов и кистей в рекомендациях Европейской (EULAR) и Американской (ACR) ассоциаций ревматологов [36–38].

Весьма любопытны данные французских исследователей, изучавших выполнение своими коллегами-соотечественниками рекомендаций EULAR по лечению ОА. Всего было опрошено 967 врачей общей практики, при этом каждому из них было предложено описать лечение трех больных с ОА крупных суставов. Выяснилось, что почти все врачи, полностью в соответствии с рекомендациями, уделяли должное внимание немедикаментозным методам и образованию больных; что касается фармакотерапии, то первыми назначениями оказались парацетамол (60,6% опрошенных) или НПВП, обычно в сочетании с парацетамолом (30,2% опрошенных) [39].

К сожалению, в нашей стране парацетамол относительно редко используют в качестве средства для лечения хронической боли у пациентов с патологией опорно-двигательной системы – сегодня данное место в России уверенно занимают НПВП. По всей видимости, причиной этого является недостаточный уровень информированности о возможностях длительного использования парацетамола и расхожее мнение о том, что этот препарат, в отличие от НПВП, не обеспечивает должного контроля боли. Действительно, серия масштабных РКИ, таких как PACES-a, PACES-b, VACT, IPSO, подтверждает преимущества НПВП при этом заболевании [40–42]. Тем не менее существенная часть больных ОА на фоне регулярного приема парацетамола может вообще обойтись без использования НПВП. Так, это весьма наглядно демонстрирует классическое исследование Williams H. и сотр., в ходе которого 178 больных ОА в течение 2 лет (!) получали парацетамол (до 4 г/сут.) или напроксен (до 1 г/сут.). Хотя по ряду показателей напроксен демонстрировал лучшие результаты, тем не менее число отмен из-за неэффективности на фоне приема НПВП было ненамного меньше: 16% vs 22% (различие недостоверно). При этом число отмен терапии из-за побочных эффектов, наоборот, оказалось меньшим при использовании парацетамола: 18% vs 23%. Кстати, в этом исследовании было показано отсутствие какого-либо преимущества длительного применения НПВП в отношении развития ОА. Рентгенологический контроль не выявил замедления темпов дегенеративных процессов в пораженных суставах у больных, получавших напроксен, в сравнении с больными, получавшими парацетамол [43]. Пожалуй, наиболее показательным сравнением эффективности парацетамола и НПВП, демонстрирующим достоинства первого препарата, стала работа американских исследователей Temple A. и сотр. В ходе этой работы 571 больной ОА (ср. возраст 59,3±8,6 лет) в течение 6 и 12 мес. получал парацетамол 4 г/сут. или напроксен 750 мг/сут. Суммарная оценка эффективности по индексу WOMAC не показала значимого преимущества напроксена; одинаковым оказалось соотношение больных, закончивших исследование, а также приверженность пациентов назначенной терапии. При этом парацетамол переносился суммарно лучше – так, на фоне приема напроксена чаще отмечались отеки (9,9% vs 3,1%), нарушение стула (3,9% vs 1%), а у одного пациента развилось серьезное желудочно-кишечное кровотечение [44].

Экспертами общества Cochrane была проведена суммарная оценка 15 исследований, включавших 5986 пациентов, в которых эффективность парацетамола при ОА сравнивалась с плацебо или НПВП. Согласно результатам мета-анализа парацетамол значительно превосходил плацебо в отношении обезболивающего действия и улучшения функции пораженных суставов. При этом частота побочных эффектов на фоне приема парацетамола и плацебо не различалась. Хотя суммарно парацетамол уступал НПВП, он демонстрировал отличную переносимость, существенно реже вызывая какие-либо осложнения (особенно со стороны ЖКТ) [45].

Поскольку парацетамол имеет механизм действия, отличный от НПВП и опиоидов, сочетанное применение этих лекарств позволяет достичь более эффективного обезболивания, чем монотерапия.

В частности, комбинация парацетамола с опиоидными анальгетиками существенно повышает терапевтический потенциал последних. Так, мета-анализ 26 РКИ (всего 2295 больных), в которых изучалась эффективность препаратов на основе парацетамола и кодеина при острой послеоперационной боли, показал высокий терапевтический потенциал подобного сочетания. При его использовании значимое уменьшение выраженной боли в среднем достигается у 50% больных; плацебо обеспечивает аналогичный эффект лишь у 20%. Кроме того, отмечена четкая зависимость между дозой парацетамола (при стабильной дозе опиоида) и достигнутым улучшением. Индекс NNT для 800–1000 мг составил 2,2 (1,8–2,9), для 600–650 мг – 3,9 (2,9–4,5) [46]. Столь же выигрышным является сочетание парацетамола и трамадола. Это положение, в частности, подтверждает мета-анализ 7 РКИ, в которых сравнивалась эффективность комбинации данных препаратов при стоматологических, гинекологических и ортопедических операциях [47]. Например, в исследовании Fricke J. и сотр. 456 пациентов с болью после удаления зуба получали по 2 таблетки, содержащие комбинацию трамадол 37,5 мг + 325 мг парацетамола, только трамадол 50 мг или плацебо. Комбинированная терапия была достоверно эффективна по всем оцениваемым параметрам – так, общее облегчение боли (по шкале 0–24) через 5 часов после манипуляции в среднем составило 7,4, 2,5 и 1,5 соответственно ( $p < 0,001$ ) [48].

Сочетанное применение парацетамола и НПВП также существенно усиливает анальгетический эффект, что подтверждается результатами мета-анализа Ong C. и сотр., опубликованном в этом году. Авторы проанализировали 21 РКИ ( $n=1909$ ), в которых проводилось сравнение обезболивающего действия различных НПВП в комбинации с парацетамолом, и монотерапии этими лекарствами. В большинстве исследований целесообразность подобной комбинации была четко подтверждена. Так, уменьшение интенсивности боли и снижение потребности в дополнительных анальгетиках при совместном применении этих лекарств оказались более чем на 30% больше, чем при монотерапии парацетамолом или НПВП [49]. Примером эффективного сочетания парацетамола и НПВП является работа Akural E. и сотр. В этом исследовании 76 больных с выраженной болью после удаления третьего моляра получали парацетамол 1000 мг, кетопрофен 100 мг, комбинацию этих препаратов или плацебо. Значимое облегчение боли было достигнуто во всех лечебных группах (в отличие от плацебо), однако эффект был значительно выше при сочетанном использовании парацетамола и НПВП [50]. Особый интерес вызывает использование комбинации парацетамола и НПВП при лечении хронической боли, в частности, при ОА. Сочетанное применение двух анальгетиков с различным механизмом действия не только позволяет повысить эффективность терапии,



но также снизить дозу НПВП. Это принципиальный момент, способный позитивно повлиять на переносимость последних, поскольку между риском развития серьезных побочных эффектов (прежде всего со стороны ЖКТ) и дозой НПВП имеется прямая зависимость [51].

### **Парацетамол: низкий риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы**

Как было сказано выше, важнейшим достоинством парацетамола является низкий риск осложнений со стороны ЖКТ. Это не голословное утверждение: мнение о благоприятной гастроинтестинальной переносимости парацетамола основывается на серьезных доказательствах [52].

Так, в работе Lanza F. и сотр. изучалось влияние 7-дневного приема низкой (безрецептурной) дозы кетопрофена – 75 мг/сут., парацетамола 4 г/сут. и плацебо на состояние слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у 24 здоровых добровольцев. По данным эндоскопического исследования, которое проводилось до и в конце приема изучаемых препаратов, влияние максимальной дозы парацетамола не отличалось от плацебо. В то же время кетопрофен достоверно чаще вызывал повреждение слизистой, включая развитие язв желудка у 2 добровольцев [53].

Одной из наиболее крупных работ, демонстрирующих низкий риск развития серьезных ЖКТ-осложнений при использовании парацетамола, является исследование Singh G. (2000). Автор использовал базу данных ARAMIS, в которой находилась информация о 4164 больных ревматоидным артритом, получавших различные безрецептурные НПВП (ОТС) или парацетамол. Оказалось, что частота ЖКТ-осложнений на фоне приема парацетамола не отличалась от лиц, не получавших какие-либо анальгетики: 0,16 и 0,17 эпизодов на 100 пациенто/лет, и была более чем в 3 раза ниже, в сравнении с ОТС НПВП (напроксен, АСК, ибупрофен) – 0,58 на 100 пациенто/лет [54].

Преимущество парацетамола ясно показывает также масштабное эпидемиологическое исследование (по типу «случай-контроль»), проведенное испанскими исследователями Lanas A. и сотр. Эта работа представляла собой анализ причин ЖКТ-кровотечения у 2774 пациентов, при этом контроль составили 5532 лиц, соответствующих по полу и возрасту. Оказалось, что прием н-НПВП суммарно ассоциировался с повышением риска кровотечения более чем в 5 раз (ОР 5,3; 4,5–6,2). Не меньшая опасность отмечалась при использовании «кардиологического» аспирина (низкие дозы АСК) – 3,7 (3,0–4,5). Даже с-НПВП («коксибы») ассоциировались с некоторым повышением риска (ОР 1,5; 0,9–2,4), и лишь парацетамол не оказывал подобного негативного влияния (ОР 0,9; 0,7–1,1) (рис. 1) [55].

Большой интерес представляет популяционное исследование Rahme E. и сотр. Они провели анализ частоты ЖКТ – кровотечений в когорте 644.183 пожилых жителей провинции Квебек (Канада), получавших парацетамол или традиционные НПВП. Оказалось, что опасность развития этого осложнения у лиц, не получавших гастропротекторов, при использовании высоких доз парацетамола (>3 г/сут.) была заметно ниже, чем на фоне традиционных НПВП – относительный риск составил 1,2 (1,03–1,40) и 1,63 (1,44–1,85) соответственно. Правда, комбинация НПВП и парацетамола ассоциировалась с серьезным повышением частоты кровотечений – ОР 2,55 (1,98–3,28) [56].

Справедливости ради стоит отметить, что в крупном британском популяционном исследовании было зафиксировано существенное повышение риска опасных ЖКТ-

осложнений при использовании высоких доз парацетамола. Для проведения анализа была использована когорта из 958397 жителей, среди которых у 2105 за период с 1993 по 1998 г. развилось ЖКТ-кровотечение или перфорация язвы. Контроль составили 11 500 лиц соответствующего возраста и пола. В сравнении с лицами, не получавшими анальгетиков, парацетамол в дозе до 2 г/сут. не повышал риск развития ЖКТ-осложнений. Вместе с тем, на фоне приема более высоких доз риск повышался весьма существенно – ОР 3,6 (2,6–5,1), что оказалось близким соответствующим значениям для низких/средних доз НПВП – 2,4 (1,9–3,1) и высоких доз НПВП – 4,9 (4,1–5,8) [57].

Проблема кардиоваскулярных осложнений, связанных с использованием обезболивающих препаратов, после печальной памяти «кризиса коксибов» остается областью пристального интереса медицинской общественности. В этом плане парацетамол занимает, несомненно, выигрышную позицию, поскольку большинство ведущих экспертов считают, что риск сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема парацетамола достаточно низок [10,11].

Действительно, серия экспериментальных работ не показала какого-либо негативного влияния парацетамола на прогрессирование ишемической болезни сердца и развитие инфаркта миокарда у лабораторных животных, а также значимого воздействия на агрегацию тромбоцитов у добровольцев [58–60].

С другой стороны, несколько крупных эпидемиологических исследований показывают определенное повышение риска кардиоваскулярных катастроф на фоне длительного применения высоких доз парацетамола, хотя и не столь значительное, как при использовании НПВП. Так, Chan A. и сотр. провели анализ зависимости между приемом различных анальгетиков в когорте, включавшей 70 971 женщину. Период наблюдения составил около 12 лет. За это время было отмечено 2041 эпизод инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти. Сам по себе факт приема обезболивающих препаратов не ассоциировался с развитием этой патологии. Однако частый прием лекарств (22 и более дозы в месяц) повышал риск кардиоваскулярных катастроф: ОР 1,44 (1,27–1,65) для НПВП и 1,35 (1,14 – 1,59) для парацетамола. Аналогично влиял и факт приема большого количества анальгетиков – более 15 доз в неделю. Риск сердечно-сосудистых осложнений составил 1,86 (1,27–2,73) и 1,68 (1,10–2,58) соответственно [61].

Влияние парацетамола на развитие артериальной гипертензии было прослежено в двух известных эпидемиологических исследованиях, проведенных в США и касающихся, соответственно, женской и мужской части популяции этой страны. В первой из этих работ авторы проследили когорту, включавшую 51630 женщин 44–69 лет (средний срок наблюдения 8 лет). Частый прием парацетамола (<22 дней в месяц) ассоциировался с умеренным риском развития артериальной гипертензии: ОР 1,20 (1,08–1,33). Этот риск был равен аналогичному риску для столь же регулярного приема АСК – 1,21 (1,13–1,30) и оказался несколько меньше, чем при использовании иных НПВП – 1,35 (1,25–1,46) [62]. Второе исследование было посвящено мужчинам: изучаемую когорту составили 16031 представителей сильного пола (наблюдение до 4-х лет). Как и у женщин, регулярный прием парацетамола ассоциировался с некоторым повышением риска развития артериальной гипертензии – ОР 1,34 (1,00–1,9). Для АСК и других НПВП этот риск составил 1,26 (1,14–1,40) и 1,38 (1,09–1,75) соответственно [63].

Надо сказать, что подобные популяционные исследования имеют существенный изъян – в них не учитывается влияние на развитие артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых катастроф заболевания, ставшего причиной регулярного приема анальгетиков. Это в основном, конечно, хронические проблемы с суставами и позвоночником, а ведь сейчас хорошо известно, что ревматические заболевания сами по себе существенно повышают риск развития и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы. Что действительно очень важно, этот тот факт, что в РКИ (в т.ч. длительных) на фоне приема парацетамола не было отмечено повышения риска сердечно-сосудистых осложнений. Например, в российском 12-месячном исследовании ДИНАМО изучалась сравнительная эффективность и безопасность нимесулида 200–100 мг/сут. и парацетамола 3 г/сут. у 30 больных ОА, имеющих повышенный сердечно-сосудистый риск. План исследования включал тщательный анализ состояния сердечно-сосудистой системы, в т.ч. повторное Холтеровское мониторирование и регулярный осмотр специалиста-кардиолога. Здесь авторов данной работы ждал неприятный сюрприз: на фоне приема НПВП у 4 пациенток, получавших НПВП, отмечалась четкая отрицательная динамика, указывающая на развитие или прогрессирование ишемической болезни сердца. Подобных изменений не было отмечено ни у кого из больных, получавших парацетамол [64]. В 2007 г. увидели свет рекомендации по лечению боли, созданные Ассоциацией американских кардиологов (American Heart Association – АНА). Основной целью авторов этого документа было минимизировать риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании анальгетиков, поэтому первым шагом для лечения боли они уверенно назвали использование парацетамола. Затем контролировать симптомы мышечно-скелетных заболеваний должны помочь АСК, трамадол, даже наркотические анальгетики, затем салицилаты. И лишь при неэффективности этих назначений может быть рассмотрен вопрос о назначении НПВП (!) [65].

Хотя подобные рекомендации носят явно спорный характер, тем не менее необходимо отметить важный факт, что такая влиятельная организация, как АНА, считает парацетамол гораздо безопаснее в плане сердечно-сосудистых осложнений, чем какие-либо иные анальгетики (рис. 2).

В 2009 г. в Британском медицинском журнале увидела свет любопытная публикация, посвященная оценке материальных затрат на использование различных НПВП при ОА. Данная работа была основана на результатах серии крупных РКИ и наблюдательных исследований, проводившихся в последние годы. Среди прочего, авторы провели оценку частоты осложнений – как со стороны ЖКТ, так и сердечно-сосудистой системы, на фоне приема различных НПВП и парацетамола. Так, по их расчетам, при использовании парацетамола 3 г/сут. частота клинически выраженных язв ЖКТ, ЖКТ – кровотечений и инфаркта миокарда составляет, соответственно 14, 7 и 26 на 10 000 пациенто/лет, что не отличается от аналогичных цифр для лиц, не получающих какой-либо обезболивающей терапии. В то же время для ибупрофена 1200 мг/сут. и целекоксиба 200 мг/сут. частота подобных осложнений составляет 80 и 38, 30 и 20, 61 и 59 эпизодов на 10 000 пациенто/лет [66].

### **Парацетамол и риск развития патологии со стороны печени и почек**

Хорошо известно, что ошибочный или намеренный (с целью суицида) прием сверхвысоких доз парацетамола может привести к тяжелому поражению печени с развитием

молниеносной печеночной недостаточности. Опасные гепатотоксические реакции неизбежно развиваются при использовании этого препарата в дозе, превышающей максимально допустимую суточную (4 г/сут.) в 2,5 раза – более 10 г/сут. Для детей до 6 лет токсическая доза при однократном приеме составляет 200 мг/кг. Доза парацетамола, превышающая 20 г/сут., для взрослого человека является потенциально летальной, и лишь немедленная госпитализация в реанимационное отделение, введение специального антидота – N-ацетилцистеина или трансплантация печени способны спасти жизнь в этой ситуации. Риск развития этой патологии повышает алкоголизм, сопутствующий прием гепатотоксических препаратов (таких, как изониазид), наличие хронических заболеваний печени, а также голодание [67–69]. Токсическое поражение почек, приводящее к острой почечной недостаточности, возникает существенно реже – примерно у 1–2% лиц с отравлением парацетамолом. При этом развитие нефропатии может быть связано как с гепаторенальным синдромом (как проявление острой гепатопатии), так и носить самостоятельный характер и определяться массивным тубулярным некрозом [70,71]. Подобные осложнения – несомненно, важная проблема, вызывающая серьезное беспокойство организаторов медицины в США и Западной Европе, где парацетамол является чрезвычайно популярным безрецептурным анальгетиком. Однако следует четко определиться с тем, что речь идет именно об отравлении, значительной передозировке, а не вообще о терапевтическом применении парацетамола.

В настоящее время убедительно доказано, что длительный прием терапевтических доз этого лекарства не ассоциируется с риском развития клинически выраженной патологии печени. Одним из наиболее крупных исследований, подтверждающих это положение, является работа Kuffner E. и сопр. – мета-анализ 9 РКИ, в которых оценивалась безопасность приема парацетамола в дозе 2–4 г/сут. в период от 4 недель до 12 месяцев (n=1530). У подавляющего большинства больных во время лечения не было негативной динамики биохимических показателей. Какое-либо повышение трансаминаз относительно исходных значений отмечалось у 17,4%, однако лишь у 4,2% оно превышало нормальные показатели более чем в 1,5 раза. При этом ни у кого не было повышения АЛТ более чем в 10 раз; не было также повышения билирубина. Необходимо отметить, что практически у всех больных (93,5%), имевших значимое повышение АЛТ, биохимические показатели нормализовались сами по себе на фоне продолжения приема парацетамола. Самое важное, что ни у кого из больных, получавших парацетамол в течение длительного времени, не развились клинически выраженный лекарственный гепатит или острая печеночная недостаточность [72].

Одно из весьма распространенных предубеждений касается применения парацетамола у больных с исходно «скомпрометированной» печенью, в частности, у лиц, злоупотребляющих алкоголем. Эта проблема активно обсуждалась. Так, решению вопроса о возможности использования простого анальгетика у подобного контингента пациентов был посвящен специальный систематический обзор, проведенный Dart R. и сопр. Эта работа представляет собой анализ исследований разного типа. Так, авторы оценивают результаты двух хорошо организованных слепых РКИ, в которых 60 и 200 алкоголиков в течение 48 ч. получали парацетамол в дозе от 1 до 4 г/сут. В обоих исследованиях достоверной динамики трансаминаз и протромбинового индекса отмечено не было; не отмечались и эпизоды клинически выраженной патологии печени. Аналогичные результаты были получены в ходе 5 небольших по объему открытых исследований (от 5 до 26 больных), в которых парацетамол 1,5–4 г/сут. назначался сроком до 5 дней лицам с разнообразной патологией печени (включая цирроз печени). Практически все больные

переносили этот препарат хорошо или удовлетворительно, причем у большинства не наблюдалось существенной отрицательной динамики биохимических показателей. Авторы также представили анализ 25 спонтанных сообщений о случаях развития серьезной гепатопатии у больных, получавших терапевтические дозы парацетамола (от 1 до 4 г/сут.) на протяжении от 1 до 90 дней. Все пациенты либо злоупотребляли алкоголем, либо изначально имели серьезную патологию печени. По мнению авторов, лишь 5 из этих случаев действительно можно связать с негативным влиянием парацетамола, причем точную дозу этого препарата, использованную больными, в реальности определить затруднительно (нельзя исключить возможность передозировки). Во всех других случаях имелся факт приема других гепатотоксичных препаратов, а также нельзя было исключить прогрессирование основной патологии печени (независимо от негативного действия лекарств) [73].

Клинические исследования, в которых парацетамол использовался длительно и в больших дозах, не показали значимого увеличения риска развития ренальных осложнений. Вместе с тем, нельзя не упомянуть о том, что в единичных эпидемиологических исследованиях была отмечена ассоциация между приемом парацетамола и развитием нарушений функции почек. Так, в известном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США и касающемся здоровья женщин (NHS), у 1697 участниц было прослежено снижение клубочковой фильтрации за 11-летний период наблюдения. Регулярный прием высоких доз парацетамола – суммарно более 3000 г (3 кг!) за период наблюдения, ассоциировался с двухкратным повышением риска значимого снижения функции почек в сравнении с лицами, получавшими меньшие дозы этого препарата или не получавшими анальгетиков (ОР 2,04: 1,28–3,24) [74].

Принципиальные ограничения, которые должны учитываться при трактовке эпидемиологических исследований подобного рода, были указаны нами выше. Кроме того, анализ влияния анальгетиков на развитие почечной патологии у мужчин показал абсолютно иные результаты. Это популяционное исследование было основано на существенно большем материале: авторы оценили значимое повышение уровня креатинина и снижение клиренса креатинина у 11 032 мужчин за 14-летний период наблюдения. Для лиц, регулярно принимавших парацетамол (в среднем более 2500 доз за весь период), риск развития патологии почек оказался даже несколько снижен: ОР 0,83 (0,50–1,39). Он был также несколько ниже в сравнении с регулярным приемом АСК 0,98 (0,53–1,81) и других НПВП – 1,07 (0,71–1,64) [75].

Большой интерес представляют данные, демонстрирующие возможность безопасности длительного приема парацетамола у лиц, страдающих заболеваниями почек. Это было показано в недавней работе шведских ученых Evans M. и сотр. Они оценили влияние парацетамола и АСК на развитие признаков почечной недостаточности у 801 больного с диагностированными заболеваниями почек (исходный уровень креатинина составлял >3,4 мг/дл у мужчин и >2,8 мг/дл у женщин). Предметом анализа был уровень снижения клубочковой фильтрации за период наблюдения 5–7 лет – на фоне приема парацетамола оно составило в среднем 0,93 мл/мин. за год. Влияние парацетамола не отличалось от влияния АСК. При этом у лиц, не получавших регулярно каких-либо анальгетиков, снижение клубочковой фильтрации нарастало даже быстрее (!) [76].

Длительное использование парацетамола в максимальной дозе 4 г/сут. не увеличивает риск развития осложнений со стороны печени и почек по сравнению с меньшими дозами.

Это подтверждают данные масштабного исследования, в котором оценивалась частота подобной патологии у 7781 больного ревматическими заболеваниями (24% из них получали парацетамол 3 г/сут., а 76% 4 г/сут. в среднем на протяжении 277 и 201 дня). Гепаторенальные осложнения возникли у 0,86% и 0,68% больных, то есть на фоне приема более высокой дозы даже меньше, чем при использовании более высокой [77].

### **Заключение**

Парацетамол по соотношению эффективности, невысокой стоимости и превосходной переносимости представляется весьма удачным анальгетическим средством.