

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО РАЦІОНАЛЬНОГО ВИБОРУ АНАЛГЕТИКІВ-АНТИПІРЕТИКІВ

Н.П.Безугла

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: анальгетики-антипіретики; анальгін; парацетамол; ацетилсаліцилова кислота

Подана сучасна класифікація нестероїдних протизапальних засобів і клініко-фармакологічна характеристика анальгетиків-антипіретиків, що найбільш широко застосовуються в клінічній практиці: анальгін, парацетамол, ацетилсаліцилової кислоти. На підставі даних про ефективність і безпеку розроблені та обґрунтовані шляхи раціонального застосування парацетамолу як препарату вибору в якості анальгетика-антипіретика. Наведені основні параметри фармакокінетики парацетамолу, подана номенклатура лікарських препаратів, що містять парацетамол, зареєстрованих в Україні. Обґрунтована можливість застосування парацетамолу в дитячій практиці в якості анальгетика-антипіретика.

Біль — це сильне відчуття, фізично і психологічно неприємний досвід, що приносить людині страждання. Ніхто не хоче відчувати біль і згадувати про нього. Біль є причиною пасивності, депресії. Фізіологічний зміст болю очевидний — він дійсно виконує роль “сторожового пса організму”, сигналізуючи про неблагополуччя. Численними, іноді катастрофічними, є соматичні наслідки болю, як гострого, так і хронічного [1, 4].

Тільки в середині XIX ст. проблема усунення болю зайняла важливе місце в медичній практиці. Першими лікарськими засобами, які почали застосовувати з цією метою, стали нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ).

Група НПЗЗ завдяки вираженій анальгетичній, протизапальній та жарознижуючій дії приносить значне полегшення хворим і містить базові препарати для лікування багатьох захворювань [2, 12, 16].

НПЗЗ відрізняються один від одного активністю протизапальної та анальгетичної дії; найбільш вдалою класифікацією НПЗЗ, що

враховує цей факт, у даний час є класифікація, запропонована D.Laurence, P.Bennett (1992), у модифікації І.А.Зупанця (1997) (табл.).

У I групу включені препарати з вираженою протизапальною дією і належать вони до групи рецептурних засобів. НПЗЗ третьої групи, що мають слабкий протизапальний, але виражений анальгетичний та жарознижуючий ефект, часто позначаються терміном “ненаркотичні анальгетики”. З цієї групи препаратів найбільш широко застосовуються ацетилсаліцилова кислота (АСК, аспірин), анальгін (метамізол, дипірон) і парацетамол (ацетамінофен, панadol) [3].

Анальгін належить до групи піразолонових похідних, має виражений жарознижуючий і анальгезуючий ефект. Проте піразолонові похідні мають цілий ряд життєво небезпечних побічних явищ. Одним із тяжких ускладнень анальгінотерапії є агранулоцитоз [5].

При проведенні дослідження в 7 європейських країнах та Ізраїлі, які включали 2,3 млн. чоловік,

був зареєстрований 221 випадок розвитку агранулоцитозу на фоні застосування анальгін, у 10% випадків захворювання закінчилося летальним кінцем.

Ряд доведених фатальних побічних ефектів анальгін, таких як гематотоксичність, лікарська хвороба (синдром Стівенса-Джонсона), нефротоксичність і наявність канцерогенної дії [17] послужив підставою до заборони його клінічного використання в США, Австралії, Данії та ін., у ряді країн його застосування обмежене (лист ВООЗ від 18 жовтня 1991 р.) [9].

Анальгін має здатність акумулюватись у грудному молоці. Концентрація препарату в плазмі крові матері, що годує, в її молоці та плазмі крові дитини однакова або навіть більша за норму, що може чинити токсичний вплив на організм дитини. В літературі описаний розвиток ціанотичних кризів у дітей на фоні анальгінотерапії матері, анорексії, сопорозного стану, тяжких гемолітичних кризів із подальшим розвитком гострої ниркової недостатності [8, 10].

Піразолони в організмі знезаражуються шляхом окисного дезамінування в печінці. У новона-

Таблиця

Класифікація нестероїдних протизапальних засобів за Lawrence D.R., Bennett P.N., 1992 (із доповненнями І.А.Зупанця, 1998)

Група	Препарати
I група — НПЗЗ із вираженою протизапальною активністю	
Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота, дифлунізал, лізинмоноацетилсаліцилат
Піразолідини	Фенілбутазон, оксифенілбутазон, клофезон
Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин, суліндак, етодолак
Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак
Оксиками	Піроксикам, теноксикам, мелоксикам
Алканони	Набуметон
Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, тіапрофенова кислота
Некислотні похідні	Целекоксиб, німесулід
II група — Комбіновані препарати	
	Артротек (диклофенак + мізопростол)
	Долорен (диклофенак + парацетамол)
	Абене (фенілбутазон + дексаметазон)
	Артротек (аспірин + сукральфат)
III група — НПЗЗ із слабкою протизапальною активністю	
Похідні антранілової кислоти	Мефенамова кислота, етофенамат
Піразолони	Метамізол, амінофеназон, пропіфеназон
Похідні параамінофенолу	Фенацетин, парацетамол
Похідні гетероарилоцтової кислоти	Кеторолак

роджених дітей цей процес проходить у декілька разів повільніше, ніж у дорослих. Ця особливість дитячого організму може призвести до кумуляції анальгін у організмі дитини з наступним розвитком інтоксикації, яка характеризується набряком легенів, клоніко-тонічними судомами [8].

Піразолони мають мінералокортикоїдну дію, підвищують секрецію вазопресину, що сприяє затримці води та іонів натрію [6, 11]. Це, у свою чергу, унеможливає застосування анальгін у хворих із артеріальною гіпертензією, серцевою, нирковою недостатністю.

Ступінь розвитку тяжких ускладнень перевищує терапевтичне значення анальгін. Розглядаючи ефекти анальгін через призму ефективність / безпека, можна зробити висновок, що ана-

льгін не повинен застосовуватися в клінічній практиці [14].

Лікарські війни: парацетамол проти аспірину

Суперечка про те, який з цих засобів більш ефективний і безпечний, триває вже не одне десятиліття.

На минулому Європейському симпозиумі "Лікування болю в новому тисячолітті: дозволяючи сумніву" (2000 р.) більше 60% медиків зупинили свій вибір на парацетамолі. З'ясували, що його можна використовувати і для вирішення деяких інших проблем організму, наприклад, для зниження рівня холестерину і для попередження розвитку катаракти.

При попаданні в шлунок АСК крім місцевоподразнюючої дії знижує утворення простагландинів у слизовій оболонці шлунка [13], усуває їхній гальмуючий вплив

на секрецію шлункового соку. У результаті підвищується його кислотність, порушується кровопостачання слизової оболонки шлунка і, в остаточному підсумку, сприяє розвитку виразок. Відповідно до даних літератури аспірин є однією з головних причин шлунково-кишкових кровотеч [5, 6].

Частим ускладненням терапії аспірином є різноманітні геморагії (при застосуванні саліцилатів не тільки порушується процес зсідання крові, але й зростає ламкість капілярів) [16, 17].

Ацетилсаліцилова кислота посідає головне місце після пеніциліну щодо розвитку у хворих гіперчутливості.

Призначення АСК дітям, що страждають на бронхіальну астму, обструктивний бронхіт, може супроводжуватися посиленням нападів бронхоспазму [8].

Аспірин не повинен призначатися дітям у зв'язку з ризиком розвитку синдрому Рея — серйозної, нерідко смертельної енцефалопатії, яка розвивається при використанні АСК при лихоманці, особливо при грипі або вітряній віспі [8].

Одним із небажаних ефектів АСК є пригнічуюча дія на метаболізм суглобового хряща, що обмежує його застосування у хворих похилого віку і пацієнтів із захворюваннями суглобів [7]. У 1948 р. А. Jackson описав в експерименті органотоксичну дію АСК на плід.

Прийом АСК під час вагітності підвищує частоту мертворожень, неонатальної смерті плода, ускладнює перебіг пологів у вигляді аномальних кровотеч під час пологів і безпосередньо після них.

Такі НПВП, як АСК, анальгін, індометацин, ібупрофен, мефенамова кислота, напроксен заборонені під час вагітності.

Аспірин у теперішній час знайшов своє місце в кардіології, хірургії — при застосуванні низьких доз (0,125 мг/доб. або 0,33 мг/через добу) розвивається антиагрегантний ефект (попередження інфаркту міокарда, тромбозів вен

нижніх кінцівок). Багато клінічних фармакологів у світі вважають це єдиним показанням для застосування аспірину. При прийомі низьких доз аспірину не виявляється ульцерогенна дія.

Останнім часом в усьому світі спостерігається ріст популярності парацетамолу і препаратів, що містять його. Це пов'язано з поширенням концепції самолікування, у рамках якої парацетамол вигідно відрізняється від багатьох інших лікарських засобів: не ушкоджує слизову оболонку шлунка; може застосовуватися людьми з підвищеною чутливістю до аспірину; стимулює метаболізм суглобового хряща; наявністю великої кількості лікарських форм для дітей (сіропів, суспензій, свічок, жувальних таблеток). Рідкі форми для дітей стабільні, не містять спирту, цукру, що робить його більш безпечним і дає можливість застосовувати у хворих на цукровий діабет; не впливає на зсідання крові; за силою аналгетичної та жарознижуючої дії він може бути порівняний з аспірином; не впливає на систему кровотворення.

Однією з переваг парацетамолу є велика широта терапевтичної дози. Рекомендована добова доза складає 4 г (2 табл. по 0,5 г 4 рази на день). У той же час максимальна доза, при якій можливе ураження печінки, — 15 г (30 табл.), а смертельна доза — тільки при добовому прийомі 20 г (40 табл.). Але навіть при передозуванні парацетамолу ураження печінки настає тільки в 3,9% випадків, а смертність складає 0,9% (дані медичних закладів США).

Парацетамол легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і блокує вироблення простагландинів — медіаторів болю та температурної реакції на рівні ЦНС. При цьому препарат незначно

впливає на синтез периферичних простагландинів, чим пояснюється той факт, що він не чинить ушкоджуючої дії на слизову оболонку шлунка та кишечника [2, 11].

Фармакокінетика парацетамолу має такі ознаки: максимальна концентрація препарату в крові настає через 2,5 години; дія препарату починається через 30 хвилин; 98% препарату виводиться нирками через 4-4,5 годин; наявність їжі практично не впливає на ступінь усмоктування; усмоктування відбувається у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту.

У 1996 р. P.Hatson та співавт. був вивчений вплив парацетамолу на хромосомний апарат клітин людини [15]. Результати цитогенетичного дослідження показали, що парацетамол не викликає змін у структурі хромосом. Крім цього, було доведено, що парацетамол не має впливу на терміни вагітності, народжуваність або життєздатність новонароджених.

Під егідою Європейського агентства з оцінки лікарських засобів і Американського фонду здоров'я на початку 90-х років були проведені широкомасштабні дослідження впливу парацетамолу на організм матері і плоду. Ці дослідження показали, що цілком відсутні гепатотоксичні, мутагенні і канцерогенні ефекти високоочищеного парацетамолу, на що й було вказано в офіційній заяві зазначених відомств щодо нешкідливості застосування парацетамолу під час вагітності [18].

Перевагою застосування парацетамолу при альгоменорії (болісних місячних) є відсутність його впливу на об'єм менструальної крововтрати і силу кровотечі.

У педіатрії особливо важливим є вибір лікарських препаратів, які мають найбільш високу ефективність і рідко викликають небажані реакції [8].

Парацетамол приваблює педіатрів відсутністю кумуляції, рідким розвитком алергійних і гематологічних ефектів. У дітей молодше 6 років навіть при прийомі порівняно великих доз парацетамолу виражена інтоксикація не розвивається. Парацетамол — єдиний препарат із групи аналгетиків-антипіретиків, який можна призначати дітям з atopічним дерматитом (алергічним діатезом).

Відомо, що парацетамол спроможний підвищувати поріг зуду і він був запропонований як безпечний противозудний засіб [1].

Панадол — це одна з форм, що містить парацетамол. Активна речовина в панадолі — високоочищений парацетамол, що є основним метаболітом фенацетину без його потенційно токсичних побічних ефектів (анемії, метгемоглобінемії, ураження нирок).

Фармацевтичною фірмою "Глаксо СмітКляйн" (Великобританія) випускаються такі препарати, що містять парацетамол: панадол Бебі енд Інфанта, Панадол Юніор, Панадол таблетки, Панадол Солюбл, а також ряд комбінованих препаратів, які містять парацетамол — Панадол Екстра, Солпадеїн, Колдрекс, Панадеїн, Колдрекс Хот Рем, Колдрекс Найт. Комбіновані форми парацетамолу містять кодеїн (відмінний від парацетамолу центральний механізм знеболювання, протикашльовий ефект), кофеїн (посилення аналгетичної дії парацетамолу, можлива пряма аналгетична дія), терпінгідрат (відхаркувальний ефект), фенілефрин (судинозвужувальна дія при набряку слизової носа), вітамін С (стимуляція імунної відповіді).

Отже, парацетамол (ацетамінофен) має велику перевагу в порівнянні з аспірином і похідними піразолону (анальгін) як аналгетик-антипіретик, особливо при застосуванні для лікування дітей.

ЛІТЕРАТУРА

2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия (Руководство для врачей)*. — М.: Универсум, 1997. — С. 311-322.
3. Богачик О., Светличная Н. // *Провизор*. — 1998. — №5. — С. 18.
4. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. *Боль и обезболивание*. — М.: Медицина, 1997. — 280 с.
5. Гурин Н.Г. // *Медицинские новости*. — 1997. — №5. — С. 33-38.
6. Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. *Нестероидные противовоспалительные препараты*. — К.: Морион, 1999. — 112 с.
7. Зупанец И.А. // *Провизор*. — 1998. — №19-20. — С. 42-44.
8. Маркова И.В., Каланичева В.И. *Педиатрическая фармакология*. — Л.: Медицина, 1987. — 496 с.
9. *О запрещении анальгина (дипирона) в таких странах как США, Япония, Австралия, Дания, Бразилия, Венгрия и др. (Письмо ВОЗ от 18 октября 1991 г.)*.
10. Селезнева Е.Ф. // *Фармация*. — 1987. — №6. — С. 80-86.
11. Трещинский А.И., Гаевая Л.В., Глумчер Ф.С. и др. *Нестероидные обезболивающие средства*. — К.: Вища школа, 1996. — 80 с.
12. Berger R.G. // *J. Amer. Acad. Orthop. Surg.* — 1994. — Vol. 2, №5. — P. 255-260.
13. Cashman J.N. // *Drugs*. — 1996. — Vol. 52, Suppl. 5. — P. 13-23.
14. Dray A., Urban L. // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 1996. — Vol. 36. — P. 253-280.
15. Hatson P. Saint L., Mahiku P. // *Mutation Research*. — 1996. — Vol. 368. — P. 293-300.
16. Johnson A.G., Quinn D.J., Day R.O. // *Med. J. Aust.* — 1995. — Vol. 163, №3. — P. 155-158.
17. Simon L.S. // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 8, №3. — P. 169-175.
18. *The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol. A regulatory review. The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA)*. — London, 1995.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 19.10.2001 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “**Цефтріаксон-КМП**” (пор. д/і по 0,5 г у фл.) виробництва ВАТ “Київмедпрепарат” (м. Київ)

У хворого 56 років на хронічну емпієму плеври призначення у вигляді монофармакотерапії цефтріаксону (внутрішньом’язово по 1 мл 4 рази на добу) після першого введення призвело до виникнення кропивниці. Препарат був відмінений. Зазначене явище зникло без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.