

Парацетамол. Новое об известном лекарстве

А. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней, ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

А. М. Ткачев, врач-невролог, Клиника Ткачева ООО «ТММ-Клиник», г. Волгоград

ВВЕДЕНИЕ

Острая и хроническая боль — социальное и финансовое бремя современного общества. Национальный бюджет США ежегодно выделяет 650 млрд долларов на лечение и выплату компенсаций пациентам с болевым синдромом различной этиологии. Согласно недавно опубликованному Национальным институтом здравоохранения (NIH) информационному бюллетеню, проблема боли затрагивает больше американцев, чем суммарно диабет, сердечно-сосудистые заболевания и онкология [1]. В настоящее время ведутся исследования в направлении разработки инновационных лекарственных средств для терапии болевого синдрома и, возможно, в ближайшее десятилетие будут синтезированы новые молекулы. Но в реальной клинической практике мы по-прежнему обращаемся к хорошо известным и проверенным временем препаратам. Парацетамол (ацетоминофен) — безусловный лидер в этой категории лекарственных средств.

Парацетамол является наиболее часто используемым обезболивающим ненаркотическим лекарственным средством [2–4]. Из-за его низкой стоимости и доступности без рецепта он активно используется пациентами для самолечения [5]. ВОЗ включила парацетамол в список основных лекарственных средств, которые позиционируются как «наиболее эффективные, безопасные и экономичные лекарства для приоритетных состояний» [6]. Жаропонижающие свойства парацетамола также высоко ценятся, а многогранность механизма действия и терапевтических эффектов определяют широкий спектр применения при различных заболеваниях [7].

Парацетамол используется в клинической практике уже более полувека, но механизмы его действия остаются до конца не выясненными [8].

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

Парацетамолу уже более 100 лет — он был синтезирован Х. Н. Морсом в 1877 г. [9]. Парацетамол является активным метаболитом фенаcetина, но, в отличие от фенаcetина, не обладает канцерогенностью. Первые результаты клинической эффективности

парацетамола были опубликованы в 1893 г. немецким врачом Фон Мерингом [10], который отметил, что на фоне применения препарата возможно повышение уровня метгемоглобина в крови, что могло привести к опасной гипоксии тканей. Из-за этого серьезного побочного эффекта и доступности другого препарата, а именно, аспирина (с 1899 г.), парацетамол не получил большого распространения. Ситуация изменилась в 1946 г., когда Б. Броди и Д. Аксельрод доказали, что парацетамол не оказывает никакого токсического воздействия [11–13].

Парацетамол впервые стал доступен в США в 1953 г. в качестве более безопасного лекарственного средства, по сравнению с аспирином, для детей и пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. В 1955 г. компанией McNeil Laboratories начались продажи парацетамола под одной из самых известных в США торговых марок «Тайленол» как болеутоляющего и жаропонижающего препарата для детей [14].

В 1963 г. парацетамол под торговым наименованием «Панадол» был включен в британскую фармакопею и приобрел заслуженную популярность как болеутоляющее средство с благоприятным профилем безопасности и сочетаемостью с другими лекарственными средствами [15]. В 80-е годы прошлого века в Соединенном Королевстве парацетамол продавался без рецепта чаще, чем аспирин [16]. В 2014 г. в Великобритании было продано более 200 млн упаковок парацетамола [17].

В настоящее время парацетамол является одним из наиболее часто применяемых лекарств в мире и присутствует в большинстве домашних аптек для лечения острых и хронических болевых состояний. В отличие от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), он безопасен для пациентов с язвой желудка и бронхиальной астмой, беременных женщин, кормящих матерей и детей [18, 19].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Парацетамол — анальгетик и антипиретик из группы анилидов. Несмотря на то, что он исполь-

зуется в клинической практике более века, точный механизм или механизмы его действия остаются загадкой [20].

Начало действия парацетамола — через 15–30 мин *per os*; через 5–10 мин *в/в* (обезболивание), через 30 мин *в/в* (антипиретический эффект). Время достижения пиковой концентрации в плазме — 20 минут (натощак), 15 мин при *в/в* введении (это синхронно с окончанием 15 минуты инфузии). Период полувыведения из плазмы 1,25–3 ч. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. Менее 1 % от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко [21].

Элиминация в основном происходит в печени, где большая часть препарата подвергается конъюгации, катализируемой различными трансферазами, а затем выводится с мочой. Недавно было показано, что парацетамол после деацетилирования в его первичный амин (4-аминофенол) конъюгируется с арахидоновой кислотой под действием амидгидролазы жирных кислот в головном и спинном мозге с образованием множества биологически активных молекул [22, 23].

Известно, что у человека парацетамол метаболизируется в печени в *p*-аминофенол, а затем превращается в активный метаболит *N*- (4-гидроксифенил) — арахидонамид (AM404) с помощью гидролазы амидов жирных кислот (FAAH) и в гепатотоксичный *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина (NAPQI) посредством ферментов цитохрома P450 (CYP). Хотя это преобразование обычно происходит в печени, недавнее исследование показало, что парацетамол может превращаться в метаболит AM404 в центральной нервной системе (ЦНС) [23–26].

В течение десятилетий считалось, что парацетамол ингибирует синтез провоспалительного простагландина (ПГ) посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Однако современные исследования демонстрируют его низкое ингибирующее действие как на ЦОГ-1, так и на ЦОГ-2, хотя его клиническая эффективность высока и связана с выраженным жаропонижающим и обезболивающим эффектом по сравнению с другими препаратами [27, 28].

Это утверждение согласуется с профилем безопасности парацетамола, который не обладает побочными эффектами, которые обычно связаны с ингибированием ЦОГ-1, неблагоприятным для желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), активацию тромбоцитов и др., а также с ЦОГ-2, неблагоприятным для сердечно-сосудистой, почечной и др. функций [29, 30].

Одним из объяснений преимуществ парацетамола по сравнению с НПВП является тот факт, что он может действовать как ингибитор ЦНС — ЦОГ, тог-

да как другие ингибиторы ЦОГ действуют как центрально, так и периферически. Поэтому парацетамол препятствует пероксидазной активности ЦОГ-2. Это взаимодействие ярко выражено, когда в клеточной среде мало арахидоновой кислоты и перекисей, и может отражать «центральные» эффекты, когда экспрессируемая ЦОГ-2 на уровне позвоночника играет основную роль в инициировании центрального обезболивания [31, 32]. И именно поэтому он проявляет меньшую активность в очагах периферического воспаления в тканях (где перекиси и арахидоновая кислота имеют высокую концентрацию).

Graham G.G. и соавт. признают, что парацетамол оказывает незначительное действие на ЦОГ-1 и ЦОГ-2 *in vitro*, но постулируют, что *in vivo* парацетамол блокирует биологические эффекты ПГ в интактных клетках напрямую, уменьшая концентрацию арахидоновой кислоты. Действие парацетамола на синтез ПГ может быть реализовано посредством модуляции стимулирующего действия провоспалительных цитокинов [33].

Другие исследователи предполагают, что парацетамол является специфическим и уникальным ингибитором ЦОГ-3 [34]. Предполагается, что ЦОГ-3 играет роль в более поздних фазах воспалительного процесса посредством модуляции синтеза эндогенных противовоспалительных медиаторов [35, 36].

Парацетамол влияет на центральную нейротрансмиссию боли: в частности, он метаболизируется до аминофенола, который проникает через ГЭБ и метаболизируется до *N*-арахидоноиламинофенола (AM404), который представляет собой соединение с множеством потенциальных анальгетических свойств, включая блокировку нейронального поглощения анандамида и нейрональных натриевых каналов [23, 37–39].

AM404 также является мощным ингибитором активации Т-клеток и ингибирует транскрипцию гена TNF и синтез белка, тем самым регулируя активацию нескольких факторов транскрипции, включая ядерный фактор каппа В (NF-κB) [40]. AM404, в основном действует как на головной, так и на спинной мозг через рецепторы ЦОГ, анандамида, опиоидов и 5-HT₃, ваниллоидных 1 рецепторов TRPV1, каннабиноидных 1 (CB1) рецепторов [41–44].

Известно, что рецепторы TRPV1 в головном мозге важны для модуляции боли. Например, каннабидиол — основной, не вызывающий привыкания, компонент каннабиса, вызывает анальгезию за счет активации рецептора TRPV1 в ядре дорсального шва [45], а дипирон, жаропонижающий и неопиоидный анальгетик, вызывает обезболивание путем воздействия на рецепторы TRPV1 и CB1 в ростральном вентромедиальном мозговом веществе [46]. Поэтому

в настоящее время считается, что AM404 действует на рецептор TRPV1 в головном мозге и вызывает обезболивание. Более того, интрацеребровентрикулярная инъекция AM404 вызывала обезболивание в формалиновом тесте [44]. Следовательно, эти рецепторы TRPV1 и CB1 считаются основными медиаторами анальгезии, вызванной парацетамолом. Они также являются причиной того, что он проявляет «центральный» эффект в течение длительного времени [41, 47], а внутрибрюшинные инъекции парацетамола и интратекальные инъекции AM404 вызывают обезболивание при термической стимуляции путем зарегистрированных возбуждающих постсинаптических токов SG нейронов в заднем роге спинного мозга [41].

Считается, что холинергические, норадренергические, опиоидные и серотонинергические (5-HT) механизмы вовлечены в комплекс «центральных», спинномозговых и супраспинальных действий парацетамола [48]. У экспериментальных животных блокада нейротрансмиссии 5-HT путем нейротоксического поражения нисходящих путей 5-HT, ингибирования синтеза 5-HT или антагонизма рецепторов 5-гидрокситриптамина 3 (5-HT₃) снижает антиноцицептивное действие парацетамола [48].

Кроме того, ацетаминофен значительно увеличивает содержание серотонина в области моста и коры головного мозга [49]. Также сообщается, что рецептор серотонина имеет несколько подтипов, а анальгезия, вызванная ацетаминофеном, подавлялась интратекальной или внутривенной инъекцией тропisetрона, антагониста рецептора 5-HT₃ [49, 50].

Также известно, что рецепторы TRPV1 и CB1 в изоляции присутствуют в спинном мозге (в заднем роге), и AM404 снижает иммунореактивность спинного мозга, индуцированную безвредной стимуляцией на животной модели нейропатической или воспалительной боли, и эти ответы ингибируются антагонистами рецепторов TRPV1 или CB1 [51, 52].

Относительно недавно был открыт новый обезболивающий механизм парацетамола при поведенческих измерениях *in vivo* и *in vitro* на крысах, где его метаболит AM404 напрямую вызывает анальгезию через рецепторы TRPV1 спинного мозга [53].

Спинальное введение крысам NMDA, AMPA, или субстанции P показало, что обезболивающий эффект парацетамола связан с ингибированием образования NO, а потенциальные механизмы для этого могут включать NMDA и SP [54].

Анальгетический эффект парацетамола включает активацию эндогенных опиоидных путей, которые приводят к обезболивающему спинально-супраспинальному самосинергизму [55], и анальгетические эффекты, вызванные интратекальной инъекцией

или интрацеребровентрикулярной инъекцией парацетамола, ослабляются антагонистами мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов [56]. Налоксон и налтрексон, два антагониста мю-опиоидных рецепторов, уменьшают или отменяют анальгезию парацетамолом на различных моделях боли у животных [57, 58].

Используя зависимый от уровня оксигенации крови сигнал функциональной магнитно-резонансной томографии (fMRI), Pickering G. и соавт. измеряли реакцию мозгового кровотока на тепловой стимул от умеренной до сильной интенсивности (то есть по числовой шкале оценки боли (NRS) 6/10) у здоровых добровольцев, получавших плацебо или парацетамол в рандомизированных двойных слепых перекрестных сессиях. По сравнению с сеансами плацебо, на сеансах с парацетамолом, вызванное болью увеличение церебрального кровотока, было значительно ослаблено в префронтальной коре, островке, таламусе, передней поясной извилине и периакведуктальном сером веществе [59]. Полученные данные свидетельствуют о том, что парацетамол отрицательно модулирует восходящую спинально-таламическую проекцию в надспинальные области коры [59, 60].

Исследования показали, что физическая боль (например, вызванная травмой) и социальная боль (например, вызванная социальным отвержением) модулируются одними и теми же биологическими системами. Как показали исследования, парацетамол, который обычно используется для облегчения физической боли посредством нейробиологических путей, может оказывать социальное болеутоляющее действие, усиливая благотворное состояние прощения, которое уменьшает социальную боль посредством психологического воздействия. Парацетамол снижал уровень социальной боли у участников двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, но только у тех, кто демонстрировал высокий уровень прощения (т. е. уменьшение социальной боли на 18,5 % в течение 20 дней) [61].

Функциональная fMRI для измерения мозговой активности участников показала, что парацетамол снижает нейронные реакции на социальное неприятие в областях мозга, ранее связанных с дистрессом, вызванным социальной болью и аффективным компонентом физической боли (дорсальная передняя поясная кора, передняя часть островка). Таким образом, парацетамол снижает поведенческие и нервные реакции, связанные с болью социального отвержения, демонстрируя существенное родство между социальной и физической болью [62].

В исследовании Pickering G. и соавт. было показано, что парацетамол положительно влияет на познавательные процессы в области принятия решений

и рабочей памяти [63]. Когнитивные способности были измерены у 40 здоровых добровольцев с интервалом в 1 неделю с помощью набора когнитивных тестов до и после случайного перорального приема плацебо или 2 г парацетамола. Лечение парацетамолом улучшило задачи сбора информации, пространственного планирования и рабочей памяти [60]. Результаты исследования подтвердили клинически значимое воздействие парацетамола на ЦНС и положительное влияние на познавательные способности [60], что может быть принято во внимание в практике лечения больных с когнитивным дефицитом и болевым синдромом.

Есть все основания предполагать, что анальгетический эффект ацетаминофена зависит от синергизма между некоторыми или всеми описанными выше механизмами [63].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА

Традиционно считается, что парацетамол является относительно безопасным препаратом, и это одна из причин, по которым его рекомендуют в качестве первого шага по болевой лестнице Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), а также в качестве препарата первого выбора в (меж) национальных клинических руководствах по лечению болей в спине [64].

В недавней обзорной статье обобщены побочные эффекты парацетамола при длительном приеме высоких доз [65]. Описан возможный повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений (при регулярных дозах > 2–3 г в день) и незначительное повышение систолического артериального давления (4 мм рт. ст.), но эти данные нуждаются в дополнительном подтверждении, в том числе, в рандомизированных клинических исследованиях.

При использовании в сочетании с опиоидами для купирования послеоперационной боли ацетаминофен внутривенно оказывает «опиоидсберегающий» эффект и улучшает общую анальгезию [66]. В обзоре 8 когортных исследований Roberts и соавт. сообщают о повышенном риске побочных эффектов парацетамола со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и выделительной системы (почки) [67]. В терапевтических дозировках парацетамол не токсичен, однако осознанный или случайный прием высоких доз препарата способен приводить к тяжелому поражению печени по типу центростремительного гепатонекроза [68].

В терапевтических дозах парацетамол метаболизируется в печени путем глюкуронизации (50–60 %) и сульфирования (25–30 %) и производит лишь небольшое количество токсичного метаболита NAPQI, который обезвреживается конъюгацией глутатио-

на. При передозировке парацетамола или при низкой доступности сульфата и/или активности сульфотрансфераз NAPQI образуется в избытке. Он связывается с митохондриальными белками, образуя цитотоксические соединения, что приводит к дисфункции митохондрий и тяжелому гепатоцеллюлярному некрозу. Вслед за прямым гепатотоксическим действием NAPQI воспалительная реакция и другие критические события способствуют эволюции в сторону регенерации или необратимого повреждения печени [69–72].

Применение парацетамола по показаниям и в дозах, соответствующих инструкции, является достаточно безопасным.

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАРАЦЕТАМОЛА

Парацетамол в лечении головной боли

Парацетамол рекомендуется для лечения мигрени большинством национальных и международных объединений, включая Американское общество головной боли, Американскую академию семейных врачей и др. [73–75]. Европейская федерация неврологических обществ поддерживает парацетамол в качестве терапии первой линии с высокой степенью доказательности (уровень А) при головной боли напряжения (ГБН) [76].

Совместное заявление немецких, австрийских и швейцарских обществ головной боли и Немецкого общества неврологии рекомендует использовать парацетамол в сочетании с кофеином в качестве одного из нескольких видов лечения первой линии для терапии ГБН или мигрени [77]. При лечении острой мигрени он значительно превосходит плацебо, при этом 39 % пациентов испытывают облегчение и уменьшение боли в первый час по сравнению с 20 % в контрольной группе [78]. В обзоре 23 исследований больных с ГБН (2016) парацетамол в дозе 1000 мг показал преимущество в отношении анальгезии в течение двух часов у людей с частыми эпизодическими ГБН средней или сильной интенсивности [79].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором сравнивали пероральный ацетаминофен в дозе 1000 мг с идентичным плацебо при лечении одного острого приступа мигрени, ацетаминофен оказался высокоэффективным для купирования приступа у пациентов с фото- и фонофобией в популяционной выборке лиц с мигренью. Препарат также имел отличный профиль безопасности [80]. Доказано, что пероральный прием 1000 мг парацетамола приводит к умеренному, но статистически значимому уменьшению эпизодической ГБН у взрослых [81].

Парацетамол при боли в спине

Согласно большинству клинических рекомендаций по лечению неспецифической боли в нижней части спины, первоочередная помощь должна состоять из уверенности в благоприятном прогнозе, рекомендаций вести активный образ жизни и избегать постельного режима, а также назначения простого обезболивающего препарата во временной дозе в остром периоде — например, 1000 мг парацетамола 4 раза в сутки [82]. Клинические рекомендации по лечению болей в спине Голландского колледжа врачей общей практики также рекомендуют парацетамол в качестве препарата первого выбора (при острой и умеренной боли), а затем уже следует назначение НПВП в качестве второй линии [82, 83].

Предпочтение парацетамола в качестве анальгетика первого выбора основано не на доказательствах его эффективности у пациентов с болью в спине, а на его лучшем профиле безопасности по сравнению с НПВП и другими анальгетиками. До недавнего времени не было доступного плацебо-контролируемого исследования, оценивающего эффект парацетамола у пациентов с болью в спине. Но, несмотря на это, многие национальные клинические руководства содержат рекомендации относительно использования парацетамола для лечения боли в спине. В течение десятилетий парацетамол был бесспорным анальгетиком первого выбора из безрецептурных препаратов при этой распространенной патологии [84–87].

Morlionet и соавт. рекомендуют парацетамол в качестве терапии первой линии при боли в спине у пациентов пожилого возраста или с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, сердечно-сосудистой системы или почек [88]. Кохрановский обзор (2016) по парацетамолу при болях в спине обобщил имеющиеся данные об эффективности. Мета-анализ включал только плацебо-контролируемые исследования, из которых основными были три: Williams и соавт. (2014, Австралия), Nadler и соавт. (2002, США), Wetzel и соавт. (Австрия, 2014) [90–93]. Основной вывод — эффективность парацетамола у пациентов с болью в спине сопоставима с плацебо.

Существует еще одно недавнее значимое австралийское исследование, которое можно выделить по его влиянию на рекомендации в клинических руководствах и на клиническую практику. Это так называемое RACE-исследование было опубликовано в 2014 г. в *Lancet* [94]. До этой публикации не было достоверных данных об эффективности парацетамола при острой боли в спине, несмотря на то, что парацетамол рекомендовался в большин-

стве (меж) национальных клинических руководств по лечению боли в спине в качестве предпочтительного обезболивающего первого ряда [95]. Австралийские исследователи не выявили различий в клинических исходах между парацетамолом и плацебо у пациентов с острой болью в спине. В этом крупном клиническом исследовании 1652 пациента с острой болью в спине были рандомизированы для (1) приема парацетамола в обычных дозах, (2) приема парацетамола по мере необходимости или (3) плацебо. Ни по первичному результату (время до выздоровления), ни по какому-либо вторичному результату, такому как интенсивность боли в спине, инвалидность, изменение симптомов, не было обнаружено различий в результатах между тремя исследуемыми группами [94].

Парацетамол в лечении суставной боли

В ключевом и часто цитируемом исследовании 1983 г. Amadio P.Jr. и Cummings D.M. показали, что парацетамол превосходит плацебо у пациентов с остеоартритом (ОА). Хотя в это перекрестное исследование было включено только 25 пациентов, его дизайн послужил основой для последующих работ в этом направлении, и поэтому в более поздних исследованиях часто сравнивают ацетаминофен непосредственно с НПВП без включения группы плацебо [96, 97].

В систематическом обзоре рекомендаций и руководств по лечению боли при ОА Американской ассоциации воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, парацетамол был признан препаратом первой линии во всех руководствах [98]. Американский колледж ревматологии рекомендует парацетамол в качестве одного из нескольких вариантов лечения людей с болью при артритах в области тазобедренного или коленного суставов, суставов руки, которая не улучшается при физической нагрузке и потере веса [99].

Однако обзор 2015 г. показал, что парацетамол обеспечивает лишь небольшой клинический эффект при ОА [100]. При рассмотрении компромисса между пользой и вредом от НПВП и парацетамола, данных недостаточно, чтобы сделать вывод — является ли один лучше другого для лечения ревматоидного артрита. Но пациенты с ревматоидным артритом и авторы исследования отдали большее предпочтение НПВП, а не парацетамолу [101, 102].

Рекомендации ASAS-EULAR от 2016 г. включают парацетамол для назначения пациентам с аксиальным спондилоартритом, аутоиммунным заболеванием позвоночника, а также при неэффективности лечения, противопоказаниям или плохой переносимости препаратов первого ряда [103].

Парацетамол при различных болевых синдромах

В качественном обзоре рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих парацетамол с НПВП, Hyllested и соавт. обнаружили, что, хотя, парацетамол был менее эффективен, чем НПВП в стоматологической хирургии, он был в равной степени с НПВП эффективен в хирургической и ортопедической хирургии; кроме того, парацетамол усиливал анальгезию при добавлении к НПВП, по сравнению с одними НПВП [65]. Авторы пришли к выводу, что парацетамол является жизнеспособной альтернативой НПВП из-за низкой частоты побочных эффектов, и он должен быть предпочтительным обезболивающим у пациентов с высоким риском побочных эффектов [104].

В последнее время в новых опубликованных исследованиях сообщается о значительной эффективности парацетамола при боли после артропластики [105], о меньшей эффективности парацетамола, чем ибупрофена, для лечения боли после ламинэктомии [106], об опиоидсберегающих эффектах парацетамола в отделении неотложной помощи [107], о рекомендации по применению парацетамола при стенозе поясничного отдела позвоночника с нейрогенной хромотой [108], а также о рекомендациях о пользе парацетамола при боли после кесарева сечения [109] и мигрени [110].

В крупных проспективных и ретроспективных исследованиях сообщается, что внутривенное введение ацетаминофена хорошо переносится и приводит к значительному снижению послеоперационного потребления морфина и интенсивности боли после различных хирургических вмешательств, включая ортопедические [111–114], стоматологические [115], абдоминальные, лапароскопические [117], постбариатрические [118], кесарево сечение и гистерэктомия [119–123], кардиохирургические [124], хирургия рака головы и шеи [125]. Внутривенное введение ацетаминофена снижает вероятность повторной госпитализации через 30 дней после артроскопии коленного сустава [126].

В исследованиях сравнения с НПВП парацетамол не уступал диклофенаку или индометацину в лечении острой посттравматической скелетно-мышечной боли [127–129].

Доказательства высокого или среднего уровня, свидетельствующие о том, что парацетамол (обычно в дозе 1000 мг 4 раза в день) превосходит плацебо в облегчении боли, на сегодняшний день доступны только для четырех нозологий — ОА коленного и тазобедренного суставов, краниотомии, ГБН и боли в промежности [130].

Терапевтическая эффективность была умеренной, особенно у пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов и ГБН. Частота нежелательных явлений — аналогична для парацетамола и плацебо, и только у пациентов с болями в позвоночнике или ОА на фоне приема парацетамола были зарегистрированы временные повышенные уровни ферментов печени в крови (в три раза превышающие нормальный предел) [131–134].

Интересно обратить внимание на следующий факт: парацетамол обычно назначается в качестве терапии первой линии болевых синдромов у пациентов с деменцией [135–138]. В обсервационных исследованиях парацетамол уменьшал боль и поведенческие симптомы, что позволило снизить потребление психотропных препаратов у пациентов с деменцией; в ряде РКИ парацетамол улучшал социальную вовлеченность, но не влиял на поведенческие симптомы [137]. Эти преимущества были подтверждены в РКИ с участием пациентов домов престарелых с деменцией легкой и средней степени тяжести — на фоне лечения боли парацетамолом улучшилась повседневная жизнь участников исследования [138].

Комбинированные анальгетики

Парацетамол содержится более чем в 500 препаратах, отпускаемых как по рецепту, так и без рецепта в США [139]. Комбинированные лекарственные формы содержат парацетамол в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, анальгином, кодеином, кофеином и другими препаратами.

Солпадеин Фаст — комбинированный анальгетик-антипиретик, содержащий 2 активных ингредиента [141–144]:

- *Парацетамол (500 мг) оказывает жаропонижающее и анальгезирующее действие*
- *Кофеин (65 мг) обладает общетонизирующим эффектом, уменьшает сонливость и чувство усталости, повышает умственную и физическую работоспособность, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление при артериальной гипотензии, усиливает обезболивающее действие парацетамола и сокращает время наступления обезболивающего эффекта*

Препарат представлен на рынке РФ в двух формах: в виде таблеток растворимых и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Растворимая форма препарата Солпадеин Фаст содержит натрия гидрокарбонат, что согласно данным клинических исследований, способствует более быстрому всасыванию парацетамола и кофеина в течение первых 60 минут (снижение $T_{\max}$ и увеличение $AUC_{0-10ч}$) по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой [143].

Солпадеин Фаст назначается взрослым и детям старше 12 лет при следующих болевых синдромах:

- головная боль
- зубная боль
- мигрень
- боли в мышцах и суставах, включая боли в пояснице
- невралгия
- ушная боль (оталгия)
- дисменорея
- радикулит и растяжения
- боль в горле

Препарат Солпадеин Фаст также рекомендуется в качестве симптоматического средства для снижения повышенной температуры тела у взрослых и детей старше 12 лет при простудных инфекционно-воспалительных заболеваниях и гриппе, после проведения вакцинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Парацетамол был и остается одним из самых востребованных и безопасных препаратов, отпускаемых как по рецепту, так и без рецепта. На сегодняшний день его популярность только растет, так как необходимость в эффективном и безопасном обезболивании увеличивается день ото дня на фоне процесса глобального старения населения нашей планеты и в условиях пандемии. Несомненное преимущество парацетамола — благоприятный профиль безопасности по сравнению с различными группами НПВП и опиоидными анальгетиками, что послужило основанием для его включения в Рекомендации по лечению боли экспертными группами многих стран мира. Поиск новых обезболивающих лекарственных средств не прекращается, но пока так и не найдена достойная альтернатива «старому доброму парацетамолу».

Литература

1. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012;13(8):715–724. doi:10.1016/j.jpain.2012.03.009 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Australian Department of Health. Australian statistics on medicine 2015. Updated 18 Nov 2016. <https://www.pbs.gov.au/info/statistics/asm/asm-2015> (viewed Mar 2021).
3. Moore, R.A.; Moore, N. Paracetamol and pain: The kiloton problem. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 2016, 23, 187–188. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Shaheed CA, Ferreira GE, Dmitritchenko A, McLachlan AJ, Richard O Day, Bruno Saragiotto, Christine Lin, Vicki Langendyk, Fiona Stanaway, Jane Latimer, Steven Kamper, Hanan McLachlan, HarbeerAhedi and Christopher G Maher The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews *Med J Aust* 2021; 214 (7): 324–331. || doi: 0.5694/mja2.50992
5. Wastesson JW, Martikainen JE, Zoëga H, et al. Trends in use of paracetamol in the Nordic countries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123: 301–307.
6. World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 21st list. July 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEMPIAU2019.06> (viewed July 2019).
7. Smith H.S. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys.* 2009;12:269–280. doi: 10.36076/ppj.2009/12/269. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Howard S Smith. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen Affiliations expand. *PainPhysician*. Jan-Feb 2009;12(1):269–80.PMID: 19165309
9. Morse HN. Uebereineuedarstellungsmethode der acetylamidophenole. *BerDtschChemGes* 1878; 11:232–233. — doi:10.1002/cber.18780110151.
10. Von Mering J. Beitrage zur kenntniss der antipyretica. *TherapMonatsch* 1983; 7: 577–587.
11. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1948;94(1): 577–587.
12. Brodie BB, Axelrod J. The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl p-ami-nophenol and p-amini-phenol, free and total conjugated, in biological fluids and tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1948;94(1): 22–28.
13. Flinn FB, Brodie BB. The effect on the pain threshold of N-acetyl p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. *J PharmacolExpTher.* 1948;94(1): 76.
14. Sneader, Walter. *Drug Discovery: A History* (neop.). — Hoboken, N.J.: Wiley, 2005. — C. 439. — ISBN 0471899801
15. Ulderico Freo, Chiara Ruocco, Alessandra Valerio, Irene Scagnol, Enzo Nisoli. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations *J. Clin. Med.* 2021, 10(15), 420; <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
16. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br J ClinPharmacol* 2018; 84: 2218–2230.
17. Moore RA, Moore N. Paracetamol and pain: the kiloton problem. *EurJHospPharmSciPract.* 2016; 23(4): 187–188.
18. Leung, L. (2012). From ladder to platform: a new concept for pain management. *J. Prim. Health Care.* 4, 254–258. PubMed Abstract | Google Scholar
19. Roberts, E., Nunes, V. D., Buckner, S., Latchem, S., Constanti, M., Miller, P., et al. (2016). Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 552–559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
20. Samir S Ayoub Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action *Temperature* Volume 8, 2021 - Issue 4 Pages 351–371
21. Twycross R, Pace V, Mihalyo M, Wilcock A Acetaminophen (Paracetamol) *JPCM THERAPEUTIC REVIEWS* [VOLUME 46, ISSUE 5, P747–755, NOVEMBER 01, 2013]
22. Cummings AJ, King ML, Martin BK. A kinetic study of drug elimination: the excretion of paracetamol and its metabolites in man. *Br J Pharmacol Chemother.* 1967;29(2):150–157. doi:10.1111/j.1476-5381.1967.tb01948.x [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Hogestatt ED, Jonsson BA, Ermund A, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acyl-phenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 2005;280(36):31405–31412. doi:10.1074/jbc.M501489200 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Woolbright BL, Jaeschke H. Role of the inflammasome in Acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure. *J Hepatol.* 2017;66(4):836–848. doi:10.1016/j.jhep.2016.11.017 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: a perspective. *Toxicol Res (Camb).* 2018;7(3):347–357. doi:10.1039/c7tx00340d [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Sharma CV, Long JH, Shah S, et al. First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. *J Pain Res.* 2017;10:2703–2709. doi:10.2147/JPR.S143500 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Prescott LF. Paracetamol: past, present and future. *Am. J. Ther.* 2000; 7: 143–147.
28. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? — not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2004; 7 (2): 217–226.
29. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci.* 2008;11(2):81s–110s. doi:10.18433/J3T886 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Nandakishore R, Yalavarthi PR, Rajapranathi M. Selective cyclooxygenase inhibitors: current status. *Curr Drug Discov Technol.* 2014;11(2):127–132. doi:10.2174/1570163811666140127123717 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Invest.* 1998;16(7):509–527. doi:10.3109/0735790809011705 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci.* 2001;21(16):5847–5853. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-16-05847.2001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Graham GG, Scott KF. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. *Inflammopharmacology* 2003; 11: 401–413.
34. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? — not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2004; 7 (2): 217–226.
35. Serhan CN. Lipoxins and aspirin triggered 15 epilipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and proresolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68—69: 433—455.

36. Serhan CN, Hong S, Gronert K et al. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (8): 1025—1037.
37. Bandschapp, O.; Filitz, J.; Urwyler, A.; Koppert, W.; Ruppen, W. Tropisetron blocks analgesic action of acetaminophen: A human pain model study. *Pain* 2011, 152, 1304—1310. [Google Scholar] [CrossRef]
38. Ruggieri, V.; Vitale, G.; Pini, L.A.; Sandrini, M. Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: Comparison with paracetamol. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2008, 377, 219—229. [Google Scholar] [CrossRef]
39. Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., and Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS. Drug Rev.* 12, 250—275. doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Caballero FJ, Navarrete CM, Hess S, et al. The acetaminophen-derived bioactive N-acylphenolamine AM404 inhibits NFAT by targeting nuclear regulatory events. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(7):1013—1023. doi:10.1016/j.bcp.2006.12.001 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Ohashi N, Kohno N Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Front. Pharmacol.*, 30 November 2020 | <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.580289>
42. Roberts, L. A., Christie, M. J., and Connor, M. (2002). Anandamide is a partial agonist at native vanilloid receptors in acutely isolated mouse trigeminal sensory neurons. *Br. J. Pharmacol.* 137, 421—428. doi:10.1038/sj.bjp.0704904 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
43. Jennings, E. A., Vaughan, C. W., Roberts, L. A., and Christie, M. J. (2003). The actions of anandamide on rat superficial medullary dorsal horn neurons in vitro. *J. Physiol.* 548, 121—129. doi:10.1113/jphysiol.2002.035063 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
44. Mallet, C., Barrière, D. A., Ermund, A., Jönsson, B. A., Eschalié, A., Zygmunt, P. M., et al. (2010). TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. *PLoS One* 5, e12748. doi:10.1371/journal.pone.0012748 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
45. De Gregorio D., McLaughlin R. J., Posa L., Ochoa-Sanchez R., Enns J., Lopez-Canul M., et al. (2019). Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain* 160, 136—150. doi:10.1097/j.pain.0000000000001386 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Maione S., Radanova L., De Gregorio D., Luongo L., De Petrocellis L., Di Marzo V., et al. (2015). Effects of metabolites of the analgesic agent dipyrone (metamizol) on rostral ventromedial medulla cell activity in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 748, 115—122. doi:10.1016/j.ejphar.2014.12.022 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Barrière D. A., Mallet, C., Blomgren A., Simonsen C., Daulhac L., Libert F., et al. (2013). Fatty acid amide hydrolase-dependent generation of antinociceptive drug metabolites acting on TRPV1 in the brain. *PLoS One* 8, e70690. doi:10.1371/journal.pone.0070690 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Graham, G.G.; Scott, K.F. Mechanism of action of paracetamol. *Am. J. Ther.* 2005, 12, 46—55. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
49. Pini, L. A., Sandrini, M., and Vitale, G. (1996). The antinociceptive action of paracetamol is associated with changes in the serotonergic system in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 308, 31—40. doi:10.1016/0014-2999(96)00261-0 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
50. Alloui, A., Chassaing, C., Schmidt, J., Ardid, D., Dubray, C., Cloarec, A., et al. (2002). Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 443, 71—77. doi:10.1016/s0014-2999(02)01578-9 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
51. Borsani, E., Labanca, M., Bianchi, R., and Rodella, L. F. (2007). AM404 decreases fos-immunoreactivity in the spinal cord in a model of inflammatory pain. *Brain Res.* 1152, 87—94. doi:10.1016/j.brainres.2007.03.071
52. Rodella, L. F., Borsani, E., Rezzani, R., Ricci, F., Buffoli, B., and Bianchi, R. (2005). AM404, an inhibitor of anandamide reuptake decreases Fos-immunoreactivity in the spinal cord of neuropathic rats after non-noxious stimulation. *Eur. J. Pharmacol.* 508, 139—146. doi:10.1016/j.ejphar.2004.12.031 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
53. Ohashi, N., Uta, D., Sasaki, M., Ohashi, M., Kamiya, Y., and Kohno, T. (2017). Acetaminophen metabolite N-acylphenolamine induces analgesia via transient receptor potential vanilloid 1 receptors expressed on the primary afferent terminals of C-fibers in the spinal dorsal horn. *Anesthesiology* 127, 355—371. doi:10.1097/ALN.0000000000001700 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
54. Björkman R., Hallman K.M., Hedner J., Hedner T., Henning M., Acetaminophen (paracetamol) blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain*. 1994; 57: 259-264 View in Article Scopus (210) PubMed
55. Raffa, R. B., Stone, D. J., and Tallarida, R. J. (2000). Discovery of “self-synergistic” spinal/supraspinal antinociception produced by acetaminophen (paracetamol). *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 295, 291—294. PubMed Abstract | Google Scholar
56. Raffa, R. B., Walker, E. A., and Sterious, S. N. (2004). Opioid receptors and acetaminophen (paracetamol). *Eur. J. Pharmacol.* 503, 209—210. doi:10.1016/j.ejphar.2004.08.055 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
57. Pini, L.A.; Vitale, G.; Ottani, A.; Sandrini, M. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, 934—940. [Google Scholar]
58. Ruggieri, V.; Vitale, G.; Pini, L.A.; Sandrini, M. Differential involvement of opioidergic and serotonergic systems in the antinociceptive activity of N-arachidonoyl-phenolamine (AM404) in the rat: Comparison with paracetamol. *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2008, 377, 219—229. [Google Scholar] [CrossRef]
59. Pickering, G.; Kastler, A.; Macian, N.; Pereira, B.; Valabregue, R.; Lehericy, S.; Boyer, L.; Dubray, C.; Jean, B. The brain signature of paracetamol in healthy volunteers: A double-blind randomized trial. *Drug Des. Dev. Ther.* 2015, 9, 3853—3862. [Google Scholar] [CrossRef]
60. Pickering, G.; Macian, N.; Dubray, C.; Pereira, B. Paracetamol sharpens reflection and spatial memory: A double-blind randomized controlled study in healthy volunteers. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016, 10, 3969—3976. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Slavich George M, Grant S Shields, Bailey D Deal, Amy Gregory, Loren L Toussaint Alleviating Social Pain: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Forgiveness and Acetaminophen. *Ann Behav Med.* 2019 Nov 9;53(12):1045-1054. PMID: 31050715 PMCID: PMC6845385 DOI: 10.1093/abm/kaz015
62. Dewall CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, Combs D, Schurtz DR, Stillman TF, Tice DM, Eisenberger NI. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci.* 2010 Jul;21(7):931-7. doi: 10.1177/0956797610374741. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20548058
63. Pickering, G.; Macian, N.; Dubray, C.; Pereira, B. Paracetamol sharpens reflection and spatial memory: A double-blind randomized controlled study in healthy volunteers. *Drug Des. Dev. Ther.* 2016, 10, 3969—3976. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075-94.
65. McCrae J. C., Morrison EE, I. M. MacIntyre, J. W. Dear, D. J. Webb Long-term adverse effects of paracetamol — a review . *BJCP Volume*84, Issue10 October 2018 Pages 2218-2230 <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>
66. Tzortzopoulou A, McNicol E, D. Cepeda M. S. et al. Single dose intravenous propacetamol or intravenous paracetamol for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 10: CD007126 View in Article PubMed
67. Roberts, E., Nunes, V. D., Buckner, S., Latchem, S., Constanti, M., Miller, P., et al. (2016). Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 552—559. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206914 PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
68. Prescott L. F., Illingworth R. N., Critchley J. A., Proudfoot A. T. Intravenous Nacetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *B. M. J.* 1979; 2: 1097—1100.
69. Thusius, N.J.; Romanowicz, M.; Bostwick, J.M. Intentional or Inadvertent Acetaminophen Overdose—How Lethal It Really Is? *Psychosomatics* 2019, 60, 574—581. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Chauhan, A.; Sheriff, L.; Hussain, M.T.; Webb, G.J.; Patten, D.A.; Shepherd, E.L.; Shaw, R.; Weston, C.J.; Haldar, D.; Bourke, S.; et al. The platelet receptor CLEC-2 blocks neutrophil mediated hepatic recovery in acetaminophen induced acute liver failure. *Nat. Commun.* 2020, 11, 1939. [Google Scholar] [CrossRef]
71. Jaeschke, H.; Murray, F.J.; Monnot, A.D.; Jacobson-Kram, D.; Cohen, S.M.; Hardisty, J.F.; Atillasoy, E.; Hermanowski-Vosatka, A.; Kuffner, E.; Wikoff, D.; et al. Assessment of the biochemical pathways for acetaminophen toxicity: Implications for its carcinogenic hazard potential. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2020, 120, 104859. [Google Scholar] [CrossRef]
72. McGill, M.R.; Hinson, J.A. The development and hepatotoxicity of acetaminophen: Reviewing over a century of progress. *Drug Metab. Rev.* 2020, 52, 472—500. [Google Scholar] [CrossRef]
73. Marmura, M.J.; Silberstein, S.D.; Schwedt, T.J. The acute treatment of migraine in adults: The American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015, 55, 3—20. [CrossRef] [PubMed]
74. Sarchielli, P.; Granello, F.; Prudeniano, M.P.; Pini, L.A.; Guidetti, V.; Bono, G.; Pinessi, L.; Alessandri, M.; Antonaci, F.; Fanciullacci, M.; et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. *J. Headache Pain* 2012, 13 (Suppl. 2), S31—S70. [CrossRef] [PubMed]
75. Snow, V.; Weiss, K.; Wall, E.M.; Mottur-Pilson, C. American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann. Intern. Med.* 2002, 137, 840—849. [CrossRef] [PubMed]
76. Bendtsen, L.; Evers, S.; Linde, M.; Mitsikostas, D.D.; Sandrini, G.; Schoenen, J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache—Report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2010, 17, 1318—1325. [CrossRef] [PubMed]
77. Haag G, Diener HC, May A, et al. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (ÖKSG) and the Schweizerische Kopfschmerzgesellschaft (SKG) // *J Headache Pain.* — 2011. — Анпель (vol. 12, № 2). — С. 201—217. — doi:10.1007/s10194-010-0266-4. — PMID 21181425.

78. Derry S; Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2013. — Vol. 4, № 4. — C. CD008040. — DOI: 10.1002/14651858.CD008040.pub3. — PMID 23633349.
79. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun; 2016(6): CD011889. doi: 10.1002/14651858.CD011889.pub2. PMID: PMC6457822PMID: 27306653
80. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, Codispoti JR, Fu M. Efficacy and Safety of Acetaminophen in the Treatment of Migraine: Results of a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Population-Based Study. *ArchInternMed.* 2000;160(22):3486–3492. doi:10.1001/archinte.160.22.3486
81. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (Acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;6:CD011889. doi:10.1002/14651858.CD011889.pub2 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
82. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010;19(12):2075–94. Article PubMed PubMed Central Google Scholar
83. Chavannes AW, Mens JMA, Koes BW, Lubbers WJ, Ostelo R, Spinnenewijn WEM, Kolnaar BGM. NHG-guideline Non-specific low back pain (in Dutch). *Huisarts Wet.* 2005;48(3):113–23.
84. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94.
85. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J.* 2018;27(11):2791–2803.
86. Schreijenberg M, Lin CC, McLachlan AJ, et al. Paracetamol is ineffective for acute low back pain even for patients who comply with treatment: complier average causal effect analysis of a randomized controlled trial. *Pain.* 2019;160(12):2848–2854.
87. UldericoFreo, Chiara Ruocco, Alessandra Valerio, Irene Scagnol, Enzo Nisoli. Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J. Clin. Med.* 2021, 10(15), 420; <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
88. Morlion, B. Chronic low back pain: Pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat. Rev. Neurol.* 2013, 9, 462–473. [CrossRef] [PubMed]
89. Low Back Pain EBM Guidelines 18 September 2019. Available online: https://www.ebmguidelines.com/ebmg/ltk.free?p_artikkeli=ebm00435 (accessed on 2 July 2020)
90. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD012230
91. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9954):1586–1596.
92. Nadler SF, Steiner DJ, Ersala GN, et al. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than Ibuprofen and acetaminophen for acute low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(10):1012–1017.
93. Wetzel L, Zadrzil M, Paternostro-Sluga T, Authried G, Kozek-Langenecker S, Scharbert G. Intravenous nonopioid analgesic drugs in chronic low back pain patients on chronic opioid treatment: a crossover, randomised, double-blinded, placebo-controlled study [retracted in: *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Apr;32(4):287]. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(1):35–40.
94. Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Richard O Day, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* VOL-UME 384, ISSUE 9954, P1586–1596, NOVEMBER 01, 2014 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60805-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60805-9)
95. Koes BW, van Tulder M, Lin CW, Macedo LG, McAuley J, Maher C. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J.* 2010 Dec;19(12):2075–94.
96. Amadio P Jr, Cummings DM. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *CurrTher Res* 1983; 34: 59– 66. Web of Science®Google Scholar
97. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD004257. Wiley Online LibraryPubMedWeb of Science®Google Scholar
98. Nelson, A.E.; Allen, K.D.; Golightly, Y.M.; Goode, A.P.; Jordan, J.M. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin.Arthritis Rheum.* 2014, 43, 701–712. [CrossRef]
99. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res (Hoboken).* — 2012. — Апрель (vol. 64, № 4). — С. 465—474. — doi:10.1002/acr.21596. — PMID 22563589.
100. Machado, GC; Maher, CG; Ferreira, PH; Pinheiro, MB; Lin, CW; Day, RO; McLachlan, AJ; Ferreira, ML. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials // *BMJ (Clinical Research Ed.).* — 2015. — 31 марта (vol. 250). — С. h1225. — doi:10.1136/bmj.h1225. — PMID 25828856.
101. Wienecke T, Göttsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003789. DOI: 10.1002/14651858.CD003789.pub2. — Парацетамол против нестероидных противовоспалительных средств в лечении ревматоидного артрита.
102. Troels Wienecke; Peter C Göttsche. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis // *Cochrane Systematic Review - Intervention.* — 2004. — С. CD003789. — doi:10.1002/14651858.CD003789.pub2.
103. van der Heijde, D.; Ramiro, S.; Landewé, R.; Baraliakos, X.; Van den Bosch, F.; Sepriano, A.; Regel, A.; Ciurea, A.; Dagfinrud, H.; Dougados, M.; et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017, 76, 978–991. [Google-Scholar] [CrossRef]
104. Hyllested, M.; Jones, S.; Pedersen, J.L.; Kehlet, H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: A qualitative review. *Br. J. Anaesth.* 2002, 88, 199–214. [GoogleScholar] [CrossRef] [PubMed]
105. Anger, M.; Valovska, T.; Beloeil, H.; Lirk, P.; Joshi, G.P.; Van de Velde, M.; Raeder, J.; PROSPECT Working Group and the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for total hip arthroplasty: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021, 20. [Google Scholar] [CrossRef]
106. Akbas, S.; Ozkan, A.S.; Durak, M.A.; Yologlu, S. Efficacy of Intravenous Paracetamol and Ibuprofen on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Lumbar Disc Surgery: Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Neurochirurgie* 2021. [Google Scholar] [CrossRef]
107. Ramdin, C.; Yu, C.; Colorado, J.; Nelson, L. The impact of adherence to a guideline for minimizing opioid use for treatment of pain in an urban emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* 2021, 49, 104–109. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
108. Bussièrès, A.; Cancelliere, C.; Ammendolia, C.; Comer, C.M.; Zoubi, F.A.; Châtillon, C.E.; Chernish, G.; Cox, J.M.; Glied, J.A.; Haskett, D.; et al. Non-Surgical Interventions for Lumbar Spinal Stenosis Leading To Neurogenic Claudication: A Clinical Practice Guideline. *J. Pain.* 2021. [Google Scholar] [CrossRef]
109. Roofthoof, E.; Joshi, G.P.; Rawal, N.; Van de Velde, M.; PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia; The Pain Therapy and Supported by the Obstetric Anaesthetists' Association. PROSPECT guideline for elective caesarean section: Updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia* 2021, 76, 665–680. [Google Scholar] [CrossRef]
110. VanderPluym, J.H.; Halker Singh, R.B.; Urtecho, M.; Morrow, A.S.; Nayfeh, T.; Torres Roldan, V.D.; Farah, M.H.; Hasan, B.; Saadi, S.; Shah, S.; et al. Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021, 325, 2357–2369. [GoogleScholar] [CrossRef]
111. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudrine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2005;102(4):822–831. doi:10.1097/0000542-200504000-00019 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Yu S, Eftekhary N, Wiznia D, et al. Evolution of an opioid sparse pain management program for total knee arthroplasty with the addition of intravenous acetaminophen. *J Arthroplasty.* 2019;35(1):89–94. doi:10.1016/j.arth.2019.08.013 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Li J, Shi SZ, Wang JS, et al. Efficacy of melanoma patients treated with PD-1 inhibitors: protocol for an overview, and a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16342. doi:10.1097/MD.00000000000016342 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Westrich GH, Birch GA, Muskat AR, et al. Intravenous vs oral acetaminophen as a component of multimodal analgesia after total hip arthroplasty: a randomized, blinded trial. *J Arthroplasty.* 2019;34(7S):S215–S220. doi:10.1016/j.arth.2019.02.030 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Van Aken H, Thys L, Veekman L, Buerkle H. Assessing analgesia in single and repeated administrations of propacetamol for postoperative pain: comparison with morphine after dental surgery. *AnesthAnalg.* 2004;98(1):159–165. table of contents. doi:10.1213/01.ANE.0000093312.72011.59 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
116. Rizkalla N, Zane NR, Prodel JL, et al. Use of intravenous acetaminophen in children for analgesia after spinal fusion surgery: a randomized clinical trial. *J PediatrPharmacolTher.* 2018;23(5):395–404. doi:10.5863/1551-6776-23.5.395 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
117. Winger SJ, Miller H, Minkowitz HS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clin Ther.* 2010;32(14):2348–2369. doi:10.1016/j.clinthera.2010.12.011 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
118. Lee Y, Yu J, Doumouras AG, et al. Intravenous acetaminophen versus placebo in post-bariatric surgery multimodal pain management: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Surg.* 2019;29(4):1420–1428. doi:10.1007/s11695-019-03732-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
119. Faiz HR, Rahimzadeh P, Visnjecov O, Behzadi B, Ghodrati MR, Nader ND. Intravenous acetaminophen is superior to ketamine for postoperative pain after abdominal hysterectomy: results of

- a prospective, randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *J Pain Res.* 2014;7:65–70. doi:10.2147/JPR.S53234 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
120. Uрман RD, Boing EA, Pham AT, et al. Improved outcomes associated with the use of intravenous acetaminophen for management of acute post-surgical pain in cesarean sections and hysterectomies. *J Clin Med Res.* 2018;10(6):499–507. doi:10.14740/jocmr3380w [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
121. Altenau B, Crisp CC, Devaiah CG, Lambers DS. Randomized controlled trial of intravenous acetaminophen for postcesarean delivery pain control. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):362e1–362e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.030 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
122. Ng QX, Loke W, Yeo WS, Chng KYY, Tan CH. A meta-analysis of the utility of preoperative intravenous paracetamol for post-caesarean analgesia. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):424. doi:10.3390/medicina55080424 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
123. Herring BO, Ader S, Maldonado A, Hawkins C, Kearson M, Camejo M. Impact of intravenous acetaminophen on reducing opioid use after hysterectomy. *Pharmacotherapy.* 2014;34(Suppl 1):275–335. doi:10.1002/phar.1513 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
124. Jelacic S, Bollag L, Bowdle A, Rivat C, Cain KC, Richebe P. Intravenous acetaminophen as an adjunct analgesic in cardiac surgery reduces opioid consumption but not opioid-related adverse effects: a randomized controlled trial. *J CardiothoracVascAnesth.* 2016;30(4):997–1004. doi:10.1053/j.jvca.2016.02.010 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
125. Smith E, Lange J, Moore C, Eid I, Jackson L, Monico J. The role of intravenous acetaminophen in post-operative pain control in head and neck cancer patients. *Laryngoscope InvestigOtolaryngol.* 2019;4(2):250–254. doi:10.1002/lio.2.254 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
126. Mont MA, Lovelace B, Pham AT, et al. Intravenous acetaminophen may be associated with reduced odds of 30-day readmission after total knee arthroplasty. *JKneeSurg.* 2018. doi:10.1055/s-0038-1646927 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
127. Man, S.Y.; Woo, W.K.; Lam, P.K.W.; Reiner, T.H. Feasibility study comparing oral paracetamol and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury: A randomised, double blind, controlled trial. *Hong Kong J. Emerg. Med.* 2004, 11, 78–84. [Google Scholar] [CrossRef]
128. Ridderikhof, M.L.; Lirk, P.; Goddijn, H.; Vandewalle, E.; Schinkel, E.; Van Dieren, S.; Kemper, E.M.; Hollmann, M.W.; Goslings, J.C. Acetaminophen or Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Acute Musculoskeletal Trauma: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Clinical Trial. *Ann. Emerg. Med.* 2018, 71, 357–368.e8. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
129. Woo, W.W.; Man, S.Y.; Lam, P.K.; Rainer, T.H. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann. Emerg. Med.* 2005, 46, 352–361. [Google Scholar] [CrossRef]
130. Christina Abdel Shaheed, Giovanni E Ferreira, Alissa Dmitritchenko, Andrew J McLachlan, Richard O Day, Bruno Saragiotto, Christine Lin, Vicki Langendyk, Fiona Stanaway, Jane Latimer, Steven Kamper, Hanan McLachlan, HarbeerAhedi and Christopher G Maher. The efficacy and safety of paracetamol for pain relief: an overview of systematic reviews *Med J Aust* 2021; 214 (7): 324–331. || doi: 0.5694/mja2.50992
131. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; CD013273.
132. Ghaffarpasand F, Dadgostar E, Ilami G, et al. Intravenous acetaminophen (paracetamol) for postcraniotomy pain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg* 2020; 134: 569–576.
133. Stephens G, Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD011889.
134. Chou D, Abalos E, Gyte GM, Gülmezoglu AM. Paracetamol/acetaminophen (single administration) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008407.
135. Cravello, L.; Di Santo, S.; Varrassi, G.; Benincasa, D.; Marchettini, P.; de Tommaso, M.; Shofany, J.; Assogna, F.; Perotta, D.; Palmer, K.; et al. Chronic pain in the elderly with cognitive decline: A narrative review. *Pain Ther.* 2019, 8, 53–65. [Google Scholar] [CrossRef]
136. Malotte, K.L.; McPherson, M.L. Identification, assessment, and management of pain in patients with advanced dementia. *Ment. Health Clin.* 2016, 6, 89–94. [Google Scholar] [CrossRef]
137. Flo, E.; Gulla, C.; Husebo, B.S. Effective pain management in patients with dementia: Benefits beyond pain? *Drugs Aging* 2014, 31, 863–871. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
138. Sandvik, R.K.; Selbaek, G.; Seifert, R.; Aarsland, D.; Ballard, C.; Corbett, A.; Husebo, B.S. Impact of a stepwise protocol for treating pain on pain intensity in nursing home patients with dementia: A cluster randomized trial. *Eur. J. Pain* 2014, 18, 1490–1500. [Google Scholar] [CrossRef]
139. Sheen C., Dillon J., Bateman D., Simpson K., Macdonald T. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system (англ.) // QJM : monthly journal of the Association of Physicians : journal. — 2002. — Vol. 95, no. 9. — P. 609—619. — doi:10.1093/qjmed/95.9.609. — PMID 12205339.
140. A breakdown of the over-the-counter medicines market in Britain in 2016". *Pharmaceutical Journal.* 28 April 2017. Retrieved 29 May 2017.
141. Mac Kay I S, V Ananian. Analgesia following Adult Tonsillectomy: A Comparative Study of Solpadeine and a Soluble Form of Dextropropoxyphene Napsylate and Paracetamol. *Journal of International Medical Research.* March, 1982 Volume: 10 issue: 2, page(s): 109-112 Research Article Find in PubMed <https://doi.org/10.1177/030006058201000207>
142. Meridi M., Pajor Attila, Lukacs L. Solpadeine in primary dysmenorrhea. *TY 2000/01/01*, p. 211–214.
143. Инструкция по медицинскому применению препарата Солпадеин Фаст таблетки растворимые, РУ П N014577/01 от 05.11.2008.
144. Инструкция по медицинскому применению препарата Солпадеин Фаст таблетки, покрытые пленочной оболочкой П N014417/01 от 18.11.2008.