

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПАРАЦЕТАМОЛ — ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ПРИ ТЕРАПИИ ДИСТРОФИЧЕСКИ-ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

И. А. Зупанец, В. А. Туляков¹

Парацетамол — слабая органическая кислота с $pK = 9,5$. Он умеренно растворим в горячей воде, щелочных водных растворах и более полярных, чем вода растворителях, таких как метанол или ацетон [28].

Парацетамол используется как безрецептурный анальгетик-антипиретик для симптоматического лечения лихорадочных состояний у детей и болевого синдрома (дискомфорта) при различных заболеваниях и патологических состояниях. Из-за того, что он лишен побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других ненаркотических противовоспалительных средств (НПВС), парацетамол является препаратом выбора для купирования боли слабой и средней интенсивности а также в других случаях в состояниях, накладывающих особые ограничения, в том числе, при беременности [2].

Парацетамол проявляет только слабое действие по отношению к желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), которое не оказывает особое влияние на его применение в клинике [40].

Парацетамол вместе с такими препаратами как кодеин, антигистаминные, симпатомиметики, другие противоболевые средства, входит в состав многих комбинированных лекарственных препаратов. Он является компонентом более 850 лекарственных средств [20]. Большинство пациентов применяют парацетамол в дозе 1 г в комбинации с АСК, фенацетином и кодеином. Так, в Великобритании потребление парацетамола в 1967 г. составило 1500 млн. таблеток в год, в 1973 г. — уже 2854 млн. таблеток в год, а в 1993 г. достигло более 4000 млн. таблеток в год [24]. У 3587 детей из Бостона (США) парацетамол назначали в 32 % случаев на протяжении 1974 – 1979 гг. [25]. По данным М. Д. Коган и соавт. [16], 53,7 % американских дошкольников на протяжении последнего месяца, предшествующего опросу, принимали безрецептурные лекарственные препараты, чаще всего это был парацетамол. Он составил 66,7 % от всех безрецептурных препаратов [16].

Во Франции среди детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет с инфекционными болезнями парацетамол — наиболее часто прописываемый лекарственный препарат. Его доля составляет 13,5 % от всех принимаемых лекарственных средств.

Предшественниками парацетамола были ацетаниlid и фенацетин. Известен препарат бенорилат, представляющий собой 4-ацетамидофенил-о-ацетилсалицилат — малорастворимый продукт, который быстро гидролизуется до парацетамола и АСК [21]. Отмечены циклические продукты этерификации парацетамола ацетилсалициловой кислотой. Пропарацетамол — N,N-диэтилглициновый эфир парацетамола предназначен для внутримышечного и внутривенного введения. Он быстро гидролизуется до парацетамола. Описано множество производных парацетамола, имеющих меньшее практическое значение [3].

Для аналитического определения парацетамола предложено множество методов: колориметрические, спектрофотометрические, хроматографические. Для определения следовых количеств препарата в настоящее время могут быть использованы энзиматические, иммуоферментные и поляризационно-флюоро-иммунологические методы [5, 41].

Парацетамол всасывается в ЖКТ путем пассивной диффузии в неконъюгированном виде независимо от pH среды. У мышей токсическая доза 500 мг/кг парацетамола за 30 мин всасывается на 70 % [82]. У кроликов абсорбция парацетамола после приема внутрь носит почти полный характер. У собак за 1 ч всасывается 89 % принятой внутрь дозы, при этом большая часть дозы экскретируется с мочой [28].

У человека доза парацетамола, принятого внутрь не оказывает особого влияния на полноту всасывания [6]. Через 1 ч после приема внутрь стандартной таблетки 500 мг парацетамола 80 % дозы поступает в плазму крови. У крыс, получавших 40 мг/кг парацетамола внутрь, биодоступность составила 40 %, получавших 15 мг/кг внутривенно, только 34 % дозы препарата было обнаружено в сыворотке крови в свободном виде. Работы J. Hirate и соавт. [10] показали дозозависимость доли свободного парацетамола в интервале доз 15 – 300 мг/кг в пределах 34 – 50 %.

Парацетамол может увеличивать биодоступность других лекарственных средств, которые метаболизируются путем конкурентного связывания с сульфоглюкуроновыми группами, в частности, с половыми гормонами и пероральными контрацептивами [27].

При исследовании влияния разного рода продуктов на всасывание парацетамола выявлено, что в наиболь-

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина, Харьков, 61002, ул. Пушкинская, 53.

шей степени замедляют всасывание парацетамола жиры и белки [13].

Во время сна скорость всасывания и метаболизирования парацетамола снижается. Снижают скорость всасывания парацетамола также операции резекции желудка и кишечника, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, малые гинекологические операции, а также состояния, в той или иной мере нарушающие секрецию и моторику ЖКТ. Повышает скорость всасывания гипертиреозидизм [28] и лекарственные препараты, активирующие моторику ЖКТ [32].

Парацетамол метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой и серной кислотой. Кроме того, в моче после приема парацетамола были идентифицированы 2-метоксипарацетамол, его сульфо- и глюкуроновые конъюгаты; сульфо-, глюкуроновые, цистеиновые, меркаптуровые конъюгаты парацетамола, 2-гидроксипарацетамол и его сульфоконъюгаты [28].

Не зафиксировано существенных различий в метаболизме парацетамола у взрослых и детей 6 – 16 лет. У детей, однако, большая, чем у взрослых пациентов, доля парацетамола метаболизируется в глюкуронидные конъюгаты [28].

К числу метаболитов парацетамола относятся 3-метоксипарацетамол, 3-тиометилпарацетамол и его глюкуроновые и сульфоконъюгаты, 3-тилометилпарацетамолсульфоксид и его глюкуроновые конъюгаты [1].

Поскольку значительная часть введенного парацетамола метаболизируется путем образования сульфоконъюгатов, это, естественно, приводит к некоторому снижению запасов неорганического сульфата. Этот процесс отличается особенностями. При длительном и регулярном приеме парацетамола количество сульфатных групп в сыворотке крови снижается только на протяжении первых четырех недель, затем их количество восстанавливается до исходного уровня. Так, у крыс, получавших 150 мг/кг парацетамола внутривенно, снижение концентрации сульфогрупп в сыворотке крови достигало 10 % от такового в контрольной группе. При этом увеличивалась вероятность гепатотоксического действия препарата [17].

После приема парацетамола в дозе 200 мг/кг дважды в день наблюдалось снижение в сыворотке крови сульфатных групп, а затем и количество гликозамингликанов (ГАГ) в надколенике экспериментальных животных на 34 %. При этом ГАГ, синтезированные в условиях приема парацетамола, не отличались от таковых, образованных без него. Данный эффект является результатом снижения концентрации сульфатных групп, так как парацетамол прямо не способен влиять на синтез ГАГ и оказывает небольшой, но значимый по силе ингибирующий эффект на катаболизм ГАГ *in vitro*. В подтверждение сказанного можно привести тот факт, что инкубация культуры хондроцитов в среде с содержанием сульфатных групп менее 0,5 ммоль/л

неизбежно приводит к снижению инкорпорации сульфата и биосинтеза ГАГ.

Снижение концентрации сульфатных групп в сыворотке крови при применении парацетамола наблюдалось только в первые 4 нед приема. Через 4 нед скорость биосинтеза и количество ГАГ в надколенике подопытных животных возвращалась к нормальному уровню [39]. Можно сделать вывод о том, что применение препаратов, потенциально снижающих содержание сульфатных групп, может привести к ингибированию биосинтеза ГАГ в хрящевой ткани. Этот факт является аргументом для пересмотра их использования в практике лечения пациентов с дисфункцией метаболизма хряща при ревматоидном артрите и остеоартрозе [38].

Несмотря на вышесказанное существуют отдельные сообщения, которые позволяют полагать, что парацетамол в низких дозах не только не подавляет биосинтез ГАГ в суставном хряще, но даже способен несколько стимулировать его [11].

Выявлен циркадный ритм концентрации неорганического сульфата в сыворотке крови на фоне приема парацетамола. Так, уровень сульфатных групп был максимальным ранним вечером и минимальным утром [23].

S. Hendrix-Trease и соавт. [8] показали парадоксальное повышение уровня сульфата в сыворотке крови у пациентов, которые длительное время принимали препарат. В другом исследовании, в котором пациенты получали парацетамол в дозе 2 г в день в течение длительного времени, наблюдалось постепенное повышение концентрации сульфатных групп в сыворотке крови и снижение выделения их с мочой. Более того, отношение сульфоконъюгатов к глюкуроновым конъюгатам у таких больных было необычно низким, что говорит о развитии приспособительной реакции организма к условиям приема парацетамола — активации глюкуронов конъюгации препарата [8].

Пониженный уровень неорганического сульфата может быть восстановлен путем применения натрия сульфата, натрия тиосульфата. Но эти вещества одновременно способны повышать степень сульфатной конъюгации и ускорять элиминацию парацетамола из организма почками [36].

При почечной патологии, когда уровень неорганического сульфата в крови более лабилен, наблюдалось снижение содержания парацетамола в плазме крови при его длительном применении [17].

При беременности у крыс выделяется больше неизмененного парацетамола с мочой и при этом меньше сульфатированных конъюгатов [17].

Из 70 – 80 % выделенного с мочой парацетамола 96 % составляют О-конъюгаты и 4 % — N-конъюгаты. 3 % парацетамола выделяются с мочой в неизмененном виде. С ростом дозы снижается доля сульфоконъюгатов и растет доля глюкуроновых конъюгатов парацетамола. Снизить долю сульфатирования могут осо-

бенности диеты с уменьшенным количеством сульфатных групп [23].

Предложено использовать парацетамол в виде N-ацетил-DL-метионатного эфира, который в эксперименте не оказывает влияния на концентрацию сульфата в сыворотке крови [34].

Максимальная анальгетическая активность парацетамола наступает через 2 ч после его приема внутрь в дозе 325 мг. У кроликов эффективной является доза 50 мг/кг [28].

В многочисленных опытах анальгетическая активность парацетамола сравнивалась с другими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В сравнительном исследовании анальгетического действия парацетамола в дозе 260 – 520 мг и АСК в дозе 130 – 260 мг в день у детей после тонзилэктомии показало полное или частичное купирование болевых ощущений у 88 и 9 % принимавших парацетамол соответственно и у 67 и 23 % пациентов, получавших АСК. При этом кровотечение, сделавшее необходимой повторную госпитализацию наблюдалось у 8 пациентов, леченных АСК, и не наблюдалось вовсе у больных, получавших парацетамол [28].

Глюкуроновые и сульфатные конъюгаты парацетамола не обладают обезболивающей активностью, но потенцируют анальгетический эффект амидопирин, в то время как тиометилловые и меркаптуровые конъюгаты парацетамола таким эффектом обладают [28].

Жаропонижающие свойства парацетамола проявляются уже, начиная с дозы 2 мг/кг. Препарат более эффективен, чем фенацетин, антипирин, амидопирин и имеет равную активность с АСК [28].

Парацетамол способен снижать температуру тела больного, вплоть до незначительной гипотермии. Лихорадочные состояния часто сопровождаются повышением содержания простагландина E_2 в спинномозговой жидкости, парацетамол препятствует этому. Парацетамол предупреждает развитие отека головного мозга при механической травме головы, влияя на выделение 5-гидрокситриптамина и простагландинов [4].

Противовоспалительная активность парацетамола выражена умеренно. В долгосрочных исследованиях парацетамол проявил противовоспалительный эффект у крыс с адьювантным артритом. В то же время, парацетамол не обнаружил значительного эффекта при ультрафиолетовом дерматите [28].

Незначительная противовоспалительная активность парацетамола показана в тесте миграции лейкоцитов, по активности лизосомальных ферментов, а также в клинике при лечении мочекишечных артритов. В дозе 60 мг/кг парацетамол у экспериментальных животных не способен купировать действие подкожной инъекции 5-гидрокситриптамина [44].

Не обнаружено ингибирующее действие парацетамола на катепсин В и фосфолипазу A_2 [18].

Несмотря на то что в сравнении с лекарственными препаратами, подобными АСК, парацетамол обладает

слабым противовоспалительным действием, он снимает боль при воспалительных заболеваниях, кроме ревматоидного артрита [33]. Парацетамол назначаемый в дозе 300 – 600 мг, принимаемой 4 раза в день при мышечно-скелетных болях равен по эффективности АСК. При этом парацетамол лучше переносится, чем АСК. Так, он в дозе 3,6 г в течение 116 дней подряд не приводил к изменению показателей крови, печени, почек [28]. В дальнейшем предполагается комбинировать парацетамол с препаратами, дающими более продолжительный эффект, например с d-пропоксифеном.

Парацетамол не достаточно эффективен в случаях связанных с интенсивными воспалительными процессами. Поэтому послеоперационные состояния требуют применения НПВС с сильным противовоспалительным действием [3].

Воспаление вызывает увеличение содержания свободных радикалов, в частности, молекулярного кислорода. Показано, что в этих условиях парацетамол способен эффективно ингибировать синтез простагландинов [9].

После ортопедических операций парацетамол в дозе 1,5 г в день (но не 0,5 г) показал противовоспалительную и обезболивающую активность, эквивалентную АСК [22]. При остеоартрозе парацетамол обладает выраженным анальгетическим действием [30, 31]. В то же время, парацетамол способен в меньшей степени ингибировать активность стромелизина и других ферментов, разрушающих коллаген хряща, чем, тиопрофеновая кислота [43]. При применении в условиях остеоартроза парацетамол показал равное с диклофенаком действие [19].

Парацетамол эффективен при остеоартрозе и может быть рекомендован для симптоматической терапии больных с данной патологией [14]. Парацетамол особенно ценен для лечения остеоартрозов в тех случаях, когда НПВС вызывают проблемы с ЖКТ [29]. Клинические исследования, в которых парацетамол сравнивался с НПВС, не выявили преимуществ НПВС над парацетамолом.

Парацетамол действует на ЦНС и периферическую иннервацию, хотя преобладающим является, по общему мнению, центральный компонент. Парацетамол угнетает кинин-калликреиновую систему, играющую ведущую роль в развитии воспаления путем снижения активности брадикинина, снижая при этом синтез простагландинов только в мозге.

Парацетамол в определенных условиях способен ингибировать и активность простагландинов и в периферических органах. Показано снижение действия брадикинина, АТФ, медленно действующей субстанции С и арахидоновой кислоты в условиях применения парацетамола, так же как и после приема НПВС. Парацетамол уменьшает боль и отек, вызванные каррагенином [4].

Воспаление — комплексный процесс, включающий в себя миграцию полиморфоядерных лейкоцитов с одновременным высвобождением арахидоновой кислоты, простагландинов и хемотаксических агентов из фагоцитирующих клеток. В дозе 50 мг/кг парацетамол снижает активность суставных механорецепторов при адьювантном артрите у крыс. Этот эффект может быть устранен путем введения антагониста простагландинов. Это показывает, что парацетамол обладает прямым периферическим действием на болевые рецепторы капсулы суставов и его эффект вызван ингибированием синтеза простаглицина [24].

Данные литературы о влиянии парацетамола на синтез простагландинов носят противоречивый характер. При определенных условиях парацетамол действует как ингибитор циклооксигеназы тромбоцитов. В эксперименте на кроликах выявлено, что парацетамол по способности ингибировать синтез простагландинов сопоставим с НПВС, в то время как в исследованиях на крысах такой эффект не был обнаружен. Парацетамол способен снижать биосинтез простагландинов только в высоких дозах, а в низких может даже несколько стимулировать их образование [9].

В комбинации с индометацином или АСК парацетамол значительно повышает их антипростаглицинозный эффект. При этом парацетамол действует как фенольный кофактор, хотя и стимулирующий продукцию простагландинов, но делающий циклооксигеназу более уязвимой к действию АСК и индометацина [40].

Антиоксидантный эффект парацетамола связан с его действием на циклооксигеназу. Парацетамол ингибирует действие магнийсодержащего протопорфирина IX в восстановлении фермента простаглицинсинтазы [37].

Применение парацетамола у детей предпочтительнее, чем АСК, так как при равной эффективности в большинстве случаев парацетамол легче переносится. Парацетамол имеет преимущества над АСК при послеоперационном ведении больных после операции спондилодеза и других ортопедических процедур и манипуляций. Подтверждена эффективность парацетамола в реабилитационном периоде у ортопедических больных [15].

В сравнительном исследовании влияния препаратов, применяемых при боли и воспалительных процессах на активность металлопротеаз выявлено, что парацетамол и кетопрофен не ингибируют металлопротеазную активность, натрия салицилат, индометацин и диклофенак слегка снижают ее, пироксикам и теносикам снижают активность протеогликаназы на 48,2 и 63,3 % соответственно, а коллагеназы — на 19,1 и 36,8 % соответственно [44]. Активность протеогликаназ снижается при лечении остеоартроза напроксеном более интенсивно, чем при лечении парацетамолом, тогда как препараты в одинаковой степени влияли на активность ферментов синтеза протеогликанов — гликозилтрансфераз [44].

После приема тамоксифена показано снижение активности коллагеназы и стромелизина, чего не наблюдалось при применении парацетамола [44].

Токсичность парацетамола сравнительно невысока. Он в дозе 100 мг/кг у собак вызывает сонливость, апатию, в дозе 200 мг/кг — депрессию. Препарат в дозе 50 – 1000 мг/кг приводил к развитию цианоза и метгемоглобинемии. DL_{50} парацетамола составляет от 1000 до 2000 мг/кг при парентеральных способах введения; и от 3000 до 5000 мг/кг при введении внутрь у крыс [28]. Применение парацетамола в терапевтических дозах не приводило к гепатотоксическим и нефротоксическим осложнениям, что было доказано отсутствием изменений уровня креатинина и активности аланинаминотрансферазы.

Механизм гепатотоксичности парацетамола обусловлен превращением парацетамола в активные метаболиты НАД-зависимым микросомальным цитохромом Р-450, а также оксидазой. При этом образуются ковалентные связи метаболитов с клеточными компонентами печени. Токсичность препарата повышается при увеличенной активности указанных ферментов другими препаратами, например, фенобарбиталом и, наоборот снижается при ингибировании указанных ферментов, кобальта хлоридом и другими агентами [25].

Решающую роль в предотвращении токсического воздействия метаболитов парацетамола на печень играет быстрая конъюгация его активного метаболита печеночным глутатионом, содержание которого при приеме парацетамола несколько снижается, особенно в первые дни после начала применения указанного препарата [25].

Выявлено, что наиболее токсичным продуктом метаболизма парацетамола является 3-гидроксипарацетамол. Исследования с использованием меченого ^{18}O парацетамола, позволили исключить образование эпоксидов и выявить на N-гидроксилирование [11], с последующим образованием N-ацетил-р-бензохинонмина [25]. Данный токсичный продукт в присутствии цистеина, глюкуроновой кислоты образует соответствующие конъюгаты. Все животные, получавшие внутривенно 30 мг/кг парацетамола, погибали в течение 24-х часов [7]. Имеет место генетически обусловленная внутривидовая вариабельность восприимчивости животных к гепатотоксичности парацетамола, которая коррелирует с активностью арилуглеводдегидрогеназы и ацетиламин-N-гидроксилазы [38].

N-ацетил-р-бензосемихинонемин или соответствующий ему безнохинонемин образуются при окислении парацетамола с участием цитохрома Р-450 в одну или две стадии [42].

Обезвреживание указанных продуктов происходит в печени микросомальными НАД-зависимыми ферментами до соответственных 4-аминофенольных свободных радикалов. Конечными продуктами реакции являются индофенолы [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. M. I. Aguilar and I. C. Calder, *Biomedical Applications*, **426**, 315 – 333 (1988).
2. P. Amadio, *Amer. J. Med.*, **77**, 17 – 26 (1984).
3. P. Beaulieu, *Anaesthesia*, **49**, 739 – 740 (1994).
4. S. K. Bhattacharya, Rao P. J. R. Monah, and J. Das Gupta, *J. of Pharmacy and Pharmacology*, **41**, 569 – 571 (1989).
5. A. Bozdogan, G. K. Kunt, and A. M. Acar, *Analytical Letters*, **25**, 2051 – 2058 (1992).
6. H. A. El Obeid and A. A. Al Badr, *Analytical Profiles of Drug Substances*, Acetaminophen Academic Press, Orlando (1985).
7. T. A. Getek, W. A. Korfmacher, T. A. McRae, and J. A. Hinson, *J. Chromat.*, **474**, 245 – 256 (1989).
8. S. Hendrix-Treacy, S. M. Wallace, K. W. Hindmarsh, et al., *Europ. J. of Clinical Pharmacology*, **30**, 273 – 278 (1986).
9. F. Hertz and A. Cloarec, *Life Sciences*, **34**, 713 – 720 (1984).
10. J. Hirate, C-Y. Zhu, I. Horikoshi, and V. O. Bhargava, *Biopharmaceutics and Drug deposition*, **11**, 245 – 252 (1990).
11. D. A. Hoffman, S. M. Wallace, and R. K. Verbeeck, *European J. of Clinical Pharmacology*, **39**, 143 – 148 (1990).
12. S. Holt, H. R. Robson, and M. Sidhu, *J. of Pharmaceutical Medicine*, **2**, 217 – 222 (1992).
13. J. M. Jaffe, J. L. Colaizzi, and H. Barry, *J. of Pharmaceutical Sciences*, **60**, 1646 – 1650 (1971).
14. A. C. Jones and M. Doherty, *British Journal of Clinical Pharmacology*, **33**, 357 – 363 (1992).
15. H. J. Koch, *Europ. J. Clin. Pharm.*, **43**, 325 (1992).
16. M. D. Kogan, G. Pappas, S. M. Yu, and M. Kotelchuk, *J. Amer. Med. Ass.*, **272**, 1025 – 1030 (1994).
17. J. H. Lin and G. Levy, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **239**, 94 – 98 (1986).
18. I. B. Lobo and J. R. S. Hoult, *Agents and Action*, **41**, 111 – 113 (1994).
19. L. March, L. Irwig, J. Schwartz, et al., *British Medical J.*, **309**, 1041 – 1046 (1994).
20. A. L. C. Martindale, U. G. Meneghelli, and S. Zucoloto, *Brazilian J. Med. and Biol. Research*, **26**, 989 – 998 (1993).
21. A. Marzo, G. Quadro, E. Treffner, et al., *Arzneimittel Forschung*, **40**, 813 – 817 (1990).
22. D. N. Mburu, *J. of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **14**, 109 – 111 (1993).
23. M. E. McPail, J. Dowson, C. I. Pogson, and B. Burchell, *Biochemical Pharmacology*, **45**, 1599 – 1604 (1990).
24. D. C. McQueen, A. Iggo, and G. J. Birrell, and B. D. Grubb, *J. of Pharmacology*, **104**, 178 – 182 (1991).
25. J. A. Mitchell, P. Acarasereenont, C. Thiemermann, and R. G. Flower, *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*, **90**, 11693 – 11697 (1993).
26. A. Montegue, A. Revol, J. Greefe, and P. Mathieu, *Presse Medicale*, **23**, 1775 (1994).
27. M. Orme and D. J. Back, *Advances in contraception*, **7**, 325 – 331 (1991).
28. L. P. Prescott, *Paracetamol (acetaminophen). A critical bibliographic review*, Edinburgh (1995).
29. T. J. Schnitzer, *Osteoarthritis treatment update, Postgraduate Medicine*, Vol. 93, 89 – 95 (1993).
30. P. Seidemann, *British J. of Rheumatology*, **32**, 1077 – 1082 (1993).
31. P. Seidemann, *Agents and actions*, **44**, 7 – 12 (1993).
32. C. H. Simon, T. P. Vliet Vlieland, B. A. Dijkmans, et al., *Scand. J. Rheumatol.*, **27**, 170 – 179 (1998).
33. P. Skjelbred and P. Lokken, *Tidsskrift for den Norske Lrening*, **113**, 439 – 443 (1993).
34. L. A. Skoglund, K. Ingebrigtsen, P. Lausund, and I. Nafstad, *General Pharmacology*, **23**, 155 – 158 (1992).
35. J. B. Spooner and J. G. Harvey, *Pharm. J.*, **250**, 706 – 707 (1993).
36. Y. Sun, I. Cotgreave, and P. Moldeus, *Biochemical Pharmacology*, **38**, 4299 – 4305 (1989).
37. D. Thompson and T. Eling, *Molecular Pharmacology*, **36**, 809 – 817 (1990).
38. P. M. van der Kraan, B. J. de Vries, E. L. Vitters, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **1**, **37**(19), 3683 – 3690 (1988).
39. P. M. van der Kraan, E. L. Vitters, B. J. de Vries, et al., *Agents and Actions*, **29**, 3 – 4, 218 – 223 (1990).
40. J. R. Vane and R. M. Botting, *Int. J. Tissue React.*, **20**, 1, P. 3 – 15 (1998).
41. K. K. Verma, A. Jain, and K. K. Stewart, *Prostaglandins in Clinical Research*, **242**, 271 – 276 (1992).
42. N. P. E. Vermeulen, J. G. M. Bessems, and R. van de Straat, *Drug Metabolism Reviews*, **24**, 367 – 407 (1992).
43. E. Vignon, J. C. Balblanc, P. Mathieu, et al., *Osteoarthritis Cartilage*, **1**, 2, 115 – 120 (1993).
44. R. Vinegar, L. F. Truax, J. L. Selph, and P. R. Johnston, *European J. of Pharmacology*, **164**, 497 – 505 (1989).

Поступила 12.11.03

PARACETAMOL: ADVANTAGES AND DRAWBACKS IN THE TREATMENT OF DYSTROPHIC DESTRUCTIVE LESIONS IN CONNECTIVE TISSUES

I. A. Zupanets and V. A. Tulyakov

Clinical Pharmacy Department, Kharkov National Pharmaceutical University, ul. Pushkinskaya 53, 61002 Kharkov, Ukraine

The advantages and drawbacks of using paracetamol in the treatment of dystrophic and destructive lesions in connective tissues are considered.