

Комбінація парацетамолу з кофеїном у формі шипучих таблеток: безпечне знеболення для різних видів болю

Н.М. Ковбаса¹, І.В. Андрущенко²

¹Редакція журналу «Український медичний часопис»

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Біль є однією з найпоширеніших причин звернення до лікаря, що суттєво впливає на якість життя, працездатність і психо-емоційний стан пацієнтів. Ефективне лікування болю потребує індивідуалізованого підходу з урахуванням патофізіологічних механізмів і суб'єктивного сприйняття симптомів. Парацетамол (ацетамінофен) вважають препаратом 1-ї лінії для лікування болю різного походження завдяки добрій переносимості, особливо у пацієнтів із серцево-судинними чи гастроентерологічними захворюваннями, а також доведеній терапевтичній дії та широкому клінічному досвіду застосування. Кофеїн посилює анальгезивний ефект парацетамолу. Солпадеїн Актив — комбінований лікарський засіб, що містить парацетамол та кофеїн, який забезпечує полегшення болю завдяки синергії компонентів, що посилює знеболювальний ефект. Шипуча форма препарату забезпечує швидке розчинення та абсорбцію активних речовин, що, своєю чергою, зменшує тривалість контакту зі слизовою оболонкою шлунка. Завдяки поєднанню активних компонентів та формі випуску Солпадеїн Актив є дієвим засобом для швидкого знеболення при головному болю, мігрені, зубному, періодичному (менструальному) болю та болю в м'язах.

Біль: визначення, типи та масштаби проблеми

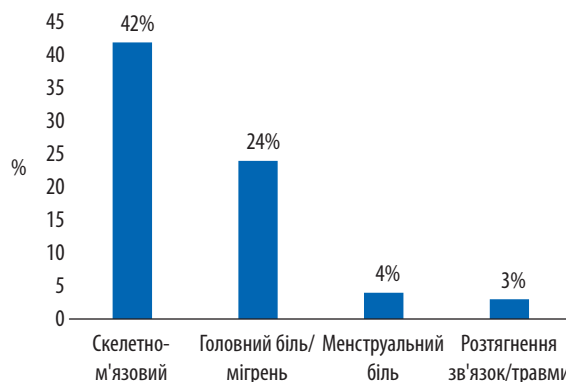
У 2020 р. робоча група Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain — IASP) запропонувала визначення болю як «неприємне сенсорне та емоційне переживання, пов'язане з фактичним або потенційним пошкодженням тканин, або таке, що нагадує подібне переживання». Згідно з IASP, біль можна класифікувати за кількома критеріями: за ділянкою тіла (наприклад головний, вісцеральний), тривалістю виникнення (гострий і хронічний), патофізіологічним механізмом (ноцицептивний, нейропатичний, ноципластичний) або системою, дисфункція якої спричинила больовий синдром (наприклад скелетно-м'язова чи статева система) [1].

Біль є поширеним явищем у практиці первинної медичної допомоги та однією з найчастіших причин звернення пацієнтів. Зокрема, головний біль або мігрень (24%) та біль в опорно-руховому апараті (42%) відзначалися у близько $\frac{1}{3}$ опитаних респондентів (рисунки) [2]. Щодня головний біль відчувають 15,8% населення світу [3]. Крім того, мігрень є провідною причиною непрацездатності серед осіб віком до 50 років і відмічається втричі частіше у жінок [4].

Серед українського населення поширеність хронічного болю становить 60,4%, причому жінки частіше повідомляють про його наявність (71,9%), ніж чоловіки (46,3%). Серед осіб із діагностованим хронічним болем найпоширенішим є біль у шиї або спині (40,3%), хоча більшість опитуваних повідомляють про наявність болю в більш ніж одній ділянці тіла (табл. 1) [5]. Окрім цього, близько половини (45,6%) дівчаток-підлітків з порушеннями менструального циклу відзначають дисменорею і, як наслідок, менструальний біль [6].

За результатами дослідження, проведеного серед українських біженців у Німеччині, близько 79% опитаних повідомили про наявність зубного болю протягом останніх 12 міс. У 22,1% випадків біль або дискомфорт у ротовій порожнині став безпосередньою причиною звернення по стоматологічну допомогу [7].

Рисунок Поширеність типів болю серед 6527 респондентів віком 18–65 років [2]



Таблиця 1 Поширеність різних типів болю серед українців [5]

Локалізація болю	Поширеність, %
Шия або спина	40,3
Суглоби та кінцівки	36,6
Головний біль	29,9
Шлунок або живіт	13,5
Грудна клітка	10,8
Щелепно-лицьова ділянка	3,8
Інший	12,0

Спільні риси та патофізіологічна різноманітність больових синдромів

Для забезпечення ефективного індивідуалізованого підходу до лікування больових синдромів важливо враховувати як спільні, так і специфічні патофізіологічні механізми різних типів болю, а також поведінкові особливості пацієнтів у відповідь на їхню появу.

ДОПОМОГА ПРИ БІЛЬШ НІЖ 5 ВИДАХ БОЛЮ*

**Солпадеїн Актив містить комбінацію
парацетамолу та кофеїну**

-  ГОЛОВНИЙ БІЛЬ
-  МІГРЕНЬ
-  ЗУБНИЙ БІЛЬ
-  ПЕРІОДИЧНИЙ БІЛЬ
-  БІЛЬ У М'ЯЗАХ



На 37% сильніше

у порівнянні з таблетками, які містять лише
парацетамол в аналогічній кількості¹

Не подразнює шлунок

при застосуванні в рекомендованих для
вживання дозах^{2,3}



**Парацетамол у формі шипучих таблеток, що містять гідрокарбонат натрію,
всмоктується в 2 рази швидше, ніж у формі таблеток, вкритих оболонкою⁴⁻⁶**

* Показання для застосування: головний біль, мігрень, м'язово-скелетний біль, біль у м'язах, зубний біль, біль у горлі, періодичний біль під час менструації та інші - згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Солпадеїн Актив, таблетки шипучі, РП № UA/12392/01/01 від 16.06.2021

1. Laska EM et al. Caffeine as an analgesic adjuvant. JAMA 1984; 251 (13): 1711-1718.

2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720726/>

3. Martin G. Myers, MD, FRCPC; Antoni Basinski, MD, PhD, CCFP. Coffee and Coronary Heart Disease. (Arch Intern Med. 1992; 152: 1767-1772)

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/616585>

4. T. Rygnestad et al. Eur J Clin Pharmacol (2000) 56: 141-143

5. Дослідження компанії GSK № A6480791.

6. Moller PL, Br J Anaesth. 2005 May; 94(5): 642-648

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я

Імпортёр та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ХАЛЕОН УКРАЇНА», м. Київ, просп. П. Тичини, 1-В, тел.: (044)585-51-87, e-mail: mystory.ua@haleon.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній Халеон. Інф. матеріал № РМ-UA-SOLP-25-00010. Червень 2025.

Загальна подібність усіх видів болю включає наступне:

- суб'єктивне сприйняття — інтенсивність і характер болю значною мірою залежать від індивідуальних особливостей нервової системи, емоційного стану та попереднього досвіду пацієнта [8];
- вегетативні й психоемоційні реакції — будь-який сильний біль може супроводжуватися неспецифічними симптомами (підвищене потовиділення, нудота, тривога, лабільність артеріального тиску) [9];
- вплив на якість життя — біль здатен порушувати сон, знижувати працездатність і викликати хронічний стрес [10].

Тип механізму болю (периферичний, центральний, судинний) впливає як на характер симптомів, так і на модель поведінки пацієнта. Периферична ноцицепція є основою зубного, менструального та частково головного болю напруги [11–14]. У цих випадках подразнення виникає локально — через запалення (зубний біль), гормональні зміни (менструальний) чи м'язову напругу (головний біль напруги). Гострий, локалізований та інтенсивний біль, наприклад зубний, викликає швидку реакцію та призводить до негайного звернення по спеціалізовану допомогу [13].

Центральна сенситизація як механізм хронізації болю відзначається при головному болю напруги та м'язово-скелетному болю, що вказує на залучення вищих рівнів нервової регуляції [11, 15–18]. Повільно наростаючий або хронічний біль часто спонукає людей до звернення з візитом до лікаря та пошуку допомоги самостійно — близько 62% респондентів займаються самолікуванням [17], застосовуючи безрецептурні анальгетики чи домашні методи, зокрема фізіотерапію [15, 19]. При цьому половина осіб, які страждають від головного болю, ніколи не зверталися по медичну допомогу [20].

Для мігрені характерний нейроваскулярний механізм, що поєднує судинні зміни та активацію тригемінальної системи. Це зумовлює високу інтенсивність болю і, як наслідок, високу частоту звернень по медичну допомогу [21, 22].

Розуміння механізмів виникнення болю дає змогу більш точно адаптувати стратегії лікування, профілактики та інформування пацієнтів щодо важливості своєчасного звернення до фахівців (табл. 2).

Стратегія ступінчастої анальгезії: підходи, ефективність та роль парацетамолу

Оптимальна стратегія контролю різних видів болю, відома як «анальгетична драбина» Всесвітньої організації охорони здоров'я (1986), передбачає мультимодальну ступінчасту терапію з метою підвищення ефективності лікування та мінімізації потенційних побічних ефектів лікарських засобів. Основною метою цієї концепції є зменшення потреби в застосуванні опіоїдних анальгетиків при лікуванні як ноцицептивного, так і змішаного болю [23, 24]. Парацетамол, НПЗП та селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ)-2 є препаратами 1-ї лінії в мультимодальному підході до знеболення. Їх застосовують у лікуванні більшості пацієнтів із болем легкого або помірного ступеня, а також у комбінації з опіоїдними анальгетиками при вираженому больовому синдромі — незалежно від патогенезу болю та за умови відсутності протипоказань [24, 25].

Міжнародні клінічні настанови рекомендують парацетамол як препарат 1-ї лінії для усунення найпоширеніших форм гострого та хронічного болю. Зокрема, у рекомендаціях Національного інституту здоров'я та досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) із лікування остеоартриту у дорослих парацетамол рекомендований як базовий засіб для знеболення [26]. Європейський альянс ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) надає перевагу парацетамолу як препарату 1-ї лінії при легкому та помірному болю в суглобах завдяки його високій безпеці та доведеній ефективності [27]. Американський коледж ревматології (American College of Rheumatology — ACR) радить застосовувати парацетамол у дозі до 3 г/добу при остеоартриті суглобів кисті та колінних суглобів, особливо в пацієнтів із протипоказаннями до НПЗП [28].

Більшість національних та міжнародних товариств визнають парацетамол препаратом 1-ї лінії й у лікуванні мігрені: Американське товариство головного болю (American Headache Society) [29], Американська академія сімейних лікарів (American Academy of Family Physicians — AAFP), Американське товариство внутрішньої медицини (American College of Physicians Internal Medicine — ACP-IM) [30]. Європейська федерація неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies — EFNS) також підтримує парацетамол із найвищим ступенем доказовості А як засіб 1-ї лінії при головному болю напруги [31]. Американське

Таблиця 2 Порівняльна таблиця механізмів розвитку та реакцій пацієнтів при найпоширеніших больових синдромах

Вид болю	Механізм виникнення	Особливості поведінки хворого
Головний біль напруги	• Напруга перикраніальних м'язів із периферичною ноцицепцією; при хронізації розвивається центральна сенситизація ноцицептивних шляхів [11]	• Частіше ігнорують або самостійно приймають безрецептурні анальгетики [19, 20]
Мігрень	• Тригеміноваскулярний синдром із вивільненням CGRP (calcitonin gene-related peptide) та дилатацією судин і сенситизацією больових волокон [21]	• Висока частота звернень по спеціалізовану допомогу через високу інвалідизуючу здатність нападів [22]
Зубний біль	• Периферична сенситизація нервових закінчень Аδ- та С-волокон у пульпі зуба через запальний процес (карієс, пульпіт) [12]	• Раптовий і гострий характер болю спонукає до негайного звернення до стоматолога чи навіть у відділення невідкладної допомоги [13]
Менструальний біль	• Підвищена секреція простагландинів F _{2α} і E ₂ призводить до сильних скорочень міометрія та ішемії ендометрія, що спричиняє спазм та біль [14]	• Більшість застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), гірше, легкі вправи і лише незначна частка звертається до гінеколога [15]
М'язово-скелетний біль	• Гострий ноцицептивний біль (травма, перевантаження); при хронічному подразненні — центральна сенситизація і формування міофасціальних «тригерних точок» [16]	• Фізіотерапія відома, застосування безрецептурних знеболювальних, розвиток кінезіофобії [17]; • при хронічному перебігу часто звертаються по медичну допомогу [18]

геріатричне товариство (American Geriatrics Society — AGS) рекомендує парацетамол як початкову фармакотерапію при персистуючому, зокрема м'язово-скелетному, болю в пацієнтів літнього віку з огляду на його ефективність і сприятливий профіль безпеки, надаючи цій рекомендації найвищий рівень доказовості (рівень A) [32].

Ці приклади демонструють, що в низці провідних міжнародних рекомендацій парацетамол фігурує як препарат 1-ї лінії з найвищим рівнем доказовості, охоплюючи показання від гострого головного болю і мігрені до болю при захворюваннях опорно-рухового апарату [33].

Парацетамол є одним із перших анальгетиків на міжнародному фармацевтичному ринку після впровадження в медичну практику фенацетину [34] та виходу ацетилсаліцилової кислоти [35]. Парацетамол уперше синтезував американський хімік Гармон Норттроп Морс (Harmon Northrop Morse) у 1878 р., однак повторно відкритий і виведений на ринок у 1950-х роках у США завдяки дослідженням Броді та Аксельрода. Препарат представлений як безпечніша альтернатива фенацетину, від якого відмовилися через його нефротоксичність [36]. Згідно з інформацією, представленою у звіті Future Market Insights про ринок безрецептурних знеболювальних препаратів, парацетамол посідає провідну позицію серед безрецептурних анальгетиків. У 2024 р. його частка становила 46% світового ринку безрецептурних знеболювальних засобів [37]. Цей препарат знаходиться на всіх трьох сходинках анальгетичної драбини. При болю помірної інтенсивності парацетамол у комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами або коанальгетиками (наприклад кофеїном) використовується як базовий неопіоїдний засіб на першій сходинці анальгетичної драбини. У разі збереження або посилення болю парацетамол застосовують як допоміжний анальгетик у комбінації зі слабкими або сильними опіоїдами на 2-й та 3-й сходинках відповідно [38].

Загалом парацетамол діє переважно в центральній нервовій системі, забезпечуючи анальгезію та жарознижувальний ефект завдяки комбінації механізмів: інгібування синтезу простагландинів, модуляції серотонінергічних шляхів та впливу на ендоканабіноїдну систему. Парацетамол діє як інгібітор ЦОГ-1, ЦОГ-2 і, ймовірно, ЦОГ-3, пригнічуючи синтез простагландинів в інтактних клітинах за умов низької концентрації арахідонової кислоти. Водночас він не впливає на утворення тромбосанів, що пояснює його анальгезивні та жарознижувальні властивості без вираженої протизапальної дії. Крім того, парацетамол активує низхідні серотонінергічні шляхи, які пригнічують передачу болевих сигналів на рівні спинного мозку [39].

NNT (Number Needed to Treat) — показник, що широко використовується в клінічній практиці для оцінки ефективності лікування. У цьому випадку він показує, скільки пацієнтів потрібно пролікувати активним препаратом замість плацебо, щоб один із них отримав принаймні 50% зниження інтенсивності болю протягом 4–6 год від початку терапії. Чим менше значення NNT, тим ефективніший засіб; ідеальне NNT=1 відповідає ситуації, коли кожен учасник активної групи досягає бажаного ефекту, а в групі плацебо жодного пацієнта з таким результатом не виявлено [40].

Більшість досліджень ефективності парацетамолу базується на моделі післяопераційного болю, зокрема після видалення третіх молярів. У метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень для парацетамолу в дозі 1000 мг NNT становить близько 3,6 (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,2–4,1) [40] для досягнення $\geq 50\%$ полегшення зубного та м'язово-скелетного болю протягом 4–6 год порів-

няно з плацебо (NNT 3,8 (95% ДІ 3,4–4,4)) [41], що зіставно з іншими ефективними анальгетиками.

У нещодавній роботі, опублікованій у Японії, повідомляється, що парацетамол виявляє анальгезивну ефективність, зіставну з локсопрофеном (традиційним НПЗП в цьому регіоні), при лікуванні гострого болю в попереку. Це підтверджується за критерієм не меншої ефективності та за показниками числової шкали оцінки болю (Pain Numeric Rating Scale — Pain-NRS) після 4 тижнів терапії. Парацетамол розглядається як обґрунтований препарат 1-ї лінії для пацієнтів із гострим болем у попереку в Японії [42].

В інших дослідженнях автори дійшли висновку, що парацетамол є ефективним у зниженні інтенсивності болю в пацієнтів із первинною дисменореєю [43]. За результатами оцінки згідно з числовою шкалою болю (Numerical Rating Scale — NRS) та візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), ефективність парацетамолу була зіставною з такою декскетопрофену та диклофенаку для купірування болювого синдрому при легких гострих пошкодженнях опорно-рухового апарату [44], причому виявлена різниця між препаратами не була клінічно значущою.

Застосування парацетамолу в дозі 1000 мг є еквівалентним кетопрофену в дозі 100 мг за всіма сумарними показниками знеболення та перевершує кетопрофен у дозі 25 мг щодо ефективності лікування пацієнтів із помірним та сильним болем після хірургічного видалення уражених третіх молярів. Різниця між препаратами полягала у швидкості настання анальгезії: парацетамол 1000 мг починав діяти вже через 45 хвилин, тоді як кетопрофен 100 мг — через 60 хвилин [45]. Парацетамол (1000 мг) і диклофенак (100 мг) були однаково ефективними за сумарним знеболенням протягом 8 годин у цієї категорії пацієнтів, однак у перші 3 години після операції парацетамол продемонстрував кращий знеболювальний ефект, ніж диклофенак ($p=0,001$) [46].

Існують вагомі докази на користь застосування комбінації парацетамолу з кофеїном як препаратів 1-ї лінії для лікування легких і помірних нападів мігрені [47]. Мультицентрове рандомізоване дослідження продемонструвало, що комбінація парацетамолу (1000 мг) та кофеїну (130 мг), застосована при нападі мігрені, не поступається за ефективністю суматриптану (50 мг). За показниками суми змін інтенсивності болю (Sum of Pain Intensity Differences — SPID) та загального знеболення (Total Pain Relief — TOTPAR) упродовж перших 4 год після прийому не виявлено статистично значущих відмінностей між двома схемами лікування ($p=0,72$). Обидва препарати забезпечили схожий рівень зменшення вираженості болю та частоту досягнення безболісного стану через 2 год. Застосування додаткових анальгетиків — як до, так і після 3 год від початку лікування — також не продемонструвало істотної різниці ($p=0,22$). Єдиною зафіксованою відмінністю була дещо вища частота повідомлень про втому серед пацієнтів, які отримували суматриптан [48].

У пацієнтів із головним болем кофеїн застосовують як анальгетик-ад'ювант. Він прискорює абсорбцію парацетамолу, що, своєю чергою, значно посилює знеболювальний ефект — приблизно на 40–37%, а також подовжує тривалість дії препарату на 63–85% порівняно з монотерапією [49, 50]. З іншого боку, кофеїн покращує біоенергетичну функцію мітохондрій печінки, запобігає перекисному окисненню ліпідів та утворенню активних форм кисню [51]. Це особливо важливо при його комбінації з парацетамолом, оскільки при перевищенні терапевтичної дози парацетамолу утворюються токсичні метаболіти, які зв'язуються з мітохондріальними білками гепатоцитів і спричиняють підвищене утворення

активних форм кисню [52]. Окрім того, дані літератури свідчать, що помірне застосування кофеїну (400–600 мг на добу) не пов'язане з підвищенням ризиком розвитку аритмій, серцевої недостатності чи артеріальної гіпертензії у здорових людей [53]. Для осіб із високим нормальним або підвищеним артеріальним тиском безпечною вважається доза кофеїну <100 мг на добу. Переконливих доказів зв'язку між вживанням кофеїну та підвищеним ризиком розвитку хронічної ішемічної хвороби серця, її гострих форм, раптової зупинки серця або інсульту не встановлено [53].

Середнє щоденне застосування кофеїну в дозі близько 100 мг не пов'язане з достовірним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини незалежно від рівня споживання кальцію [54]. Крім того, за умови достатнього надходження кальцію щоденне споживання кофеїну в дозі до 400 мг не чинить несприятливого впливу на стан кісткової тканини та кальцієвий баланс [55].

Парацетамол у фокусі клінічної безпеки

Селективні та неселективні НПЗП, а також парацетамол належать до найпоширеніших терапевтичних засобів у світі. Незважаючи на їхню ефективність у знеболенні, застосування НПЗП пов'язане з підвищеним серцево-судинним ризиком, що зумовлено їхнім потенціалом до підвищення артеріального тиску та погіршення перебігу ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності (табл. 3). Окрім підвищення артеріального тиску та ризику серйозних серцево-судинних подій, НПЗП можуть безпосередньо знижувати ефективність антигіпертензивних та діуретичних препаратів. Натомість парацетамол не виявляє такого ефекту [56].

Через занепокоєння щодо негативного впливу НПЗП на серцево-судинну систему парацетамол запропоновано як більш безпечну альтернативу для знеболення пацієнтів з остеоартритом і супутньою серцево-судинною патологією [57]. Деякі дані клінічних досліджень свідчать про те, що короткочасне застосування парацетамолу чинить незначний вплив на артеріальний тиск та не асоціюється з підвищенням ризиком розвитку серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт) у пацієнтів з наявною кардіальною патологією [56]. Згідно з нещодавнім дослідженням, серед пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймали парацетамол, не виявлено достовірного підвищення загальної смертності, а також смертності, асоційованої із серцево-судинними захворюваннями та серцевою недостатністю [58].

Парацетамол можна відносно безпечно застосовувати при захворюваннях травного тракту: з одного боку — завдяки його некіслотній хімічній структурі (на відміну від кислих НПЗП, які накопичуються в епітеліальних клітинах шлунка), а з іншого — через слабкий вплив на ЦОГ-1 [59] та нижчий ризик розвитку ускладнень з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, на відміну від НПЗП (див. табл. 3) [60–65]. Однак результати епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування пара-

цетамолу в добових дозах понад 3 г асоціюється з підвищенням ризиком госпіталізації з приводу шлунково-кишкової кровотечі, хоча цей ризик є значно нижчим (1,20; 95% ДІ 1,03–1,40), ніж при застосуванні НПЗП (1,63; 95% ДІ 1,44–1,85) [57].

Комбінація парацетамолу з кофеїном у формі шипучих таблеток: прискорений початок дії та покращена абсорбція

Парацетамол залишається одним із найпоширеніших і найбезпечніших анальгетиків у клінічній практиці, що підтверджується його широким застосуванням на всіх рівнях анальгетичної драбини. А комбінація з кофеїном дозволяє суттєво посилити знеболювальну дію препарату та продовжити її тривалість, що робить таку терапію доцільною, особливо при лікуванні мігрені. На фоні ефективності парацетамол демонструє сприятливий профіль безпеки порівняно з НПЗП, особливо у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями або патологією шлунково-кишкового тракту. Таким чином, парацетамол, особливо в комбінації з кофеїном, залишається препаратом першого вибору для лікування больового синдрому помірної інтенсивності в умовах, де важливе співвідношення ефективності та безпеки. Проте традиційні таблетовані форми парацетамолу мають низку фармакокінетичних обмежень, які можуть впливати на швидкість настання та ефективність знеболювального ефекту:

Залежність швидкості всмоктування від випорожнення шлунка. Парацетамол майже не абсорбується в шлунку, натомість всмоктується в тонкому кишечнику. Його швидкість надходження в кров прямо пропорційна швидкості випорожнення шлунка [66].

Вплив їжі на досягнення пікової концентрації в крові. Прийом їжі уповільнює або знижує всмоктування парацетамолу майже на 50%, що призводить до зниження його концентрації в крові [67].

Варіабельність біодоступності (70–90%), залежно від дози. Після прийому 500 мг біодоступність становить близько 68%, а після 1000 мг — близько 89% [68].

Вплив супутніх лікарських засобів. Метоклопрамід і кофеїн можуть пришвидшувати всмоктування парацетамолу, тоді як препарати, що уповільнюють випорожнення шлунка (наприклад діаформін), — навпаки, затримують його [68].

Для подолання зазначених обмежень, пов'язаних із абсорбцією та метаболізмом препарату, розроблено альтернативні лікарські форми парацетамолу, зокрема шипучі таблетки. Використання шипучих форм може істотно зменшити вплив фармакокінетичних недоліків, характерних для традиційних таблетованих форм парацетамолу [69]. Шипучі таблетки — це безоболонковий лікарський засіб, що містить кислотні компоненти та карбонати або гідрокарбонати, які швидко вступають у реакцію за наявності води, вивільняючи вуглекислий газ [70].

Таблиця 3 Частота виникнення побічних ефектів при застосуванні парацетамолу та НПЗП

Побічна дія	Парацетамол	НПЗП
Частота скарг на диспепсію (печія, нудота, біль у шлунку), %	4,2 [60]	10,0 [61]
Ускладнення з верхніх відділів ШКТ (відносний ризик, 95% ДІ)	2 г — 1,9 (0,8–1,1) >2 г/добу — 3,7 (2,6–5,1) [62]	(Низькі / середні дози) — 2,4 (1,9–3,2) (Високі дози) — 4,7 (3,9–5,6) [62]
Великі серцево-судинні події (інфаркт міокарда / інсульт), (відносний ризик, 95% ДІ)	4 г/добу — 1,68 (1,10–2,57) [63]	(Середні дози) 1,21 (1,17–1,26) [64]
Частота госпіталізації з приводу серцевої недостатності (відносний ризик)	Дані обмежені; можливий підвищений ризик при високих дозах [58]	1,85 (диклофенак) 2,22 (ібупрофен) [65]

Окрім полегшення розпаду таблетки, застосування натрію гідрокарбонату як допоміжного інгредієнта у складі шипучих таблеток з парацетамолом сприяє прискоренню шлункового випорожнення [71]. Це, своєю чергою, зменшує тривалість контакту діючої речовини зі слизовою оболонкою шлунка та захищає її від інактивації шлунковим соком [72]. У сукупності ці властивості забезпечують швидкий початок терапевтичної дії. Так, згідно з даними дослідження Rygnestad та співавторів [73], уже через 15 хвилин після прийому парацетамолу у формі шипучих таблеток у 85% учасників цієї групи концентрація препарату в сироватці крові досягла зоннайменше 10,6 мг/л (нижня межа терапевтичного діапазону), тоді як серед тих, хто приймав звичайні таблетки, цей показник становив лише 10% ($p=0,001$). Окрім потенціалу для швидшого настання ефекту, пацієнти можуть надавати перевагу шипучим формам парацетамолу й з інших причин. Серед них — зручність застосування, адже більшість пероральних засобів парацетамолу є відносно великими за розміром, що ускладнює їх ковтання [74].

З огляду на ефективність комбінації парацетамолу з кофеїном та фармакокінетичні переваги розчинної лікарської форми, варто звернути увагу на шипучі таблетки Солпадеїн Актив компанії «Haleon», які представлені на українському фармацевтичному ринку. Він містить 500 мг парацетамолу та 65 мг кофеїну у формі, яка легко розчиняється у воді, що забезпечує швидке всмоктування діючих речовин і, відповідно, прискорений початок знеболювальної дії. Препарат рекомендований, зокрема, при головному болю, мігрені, зубному болю (у тому числі після стоматологічних втручань), болю в горлі, м'язовому болю, періодичному (менструальному) та м'язово-скелетному болю [75].

Коментар Р.І. Горонескуля, лікаря-стоматолога клініки «Real Dent»:

Коли треба діяти швидко — раджу «шипучий» Солпадеїн Актив. Він добре всмоктується, починає діяти вже незабаром — цього часто достатньо, щоб усунути біль і дати людині трохи «вдихнути». Часто пацієнт терпить зубний біль до останнього, особливо вночі, коли біль «накриває», а до ранку ще далеко. Характерний ниючий, іррадіюючий біль (вуха, щелепа, голова), який виникає хвилями. Іноді біль посилюється після втручання, коли відходить анестезія або реагують тканини. У цих випадках важливо дати щось, що діє швидко. Шипуча форма — зручний варіант: не затримується в шлунку, всмоктується в кишечнику, а ефект настає досить швидко. Парацетамол зменшує відчуття болю в центрі болю в головному мозку. Кофеїн прискорює дію, трохи тонізує, що допомагає пацієнту легше переносити біль. Така комбінація може бути корисною для швидкого полегшення симптомів у повсякденних ситуаціях.

Висновок

Сучасне розуміння механізмів болю ґрунтується на комплексному підході, що враховує не лише фізіологічні, а й психологічні та соціальні аспекти больового відчуття. Його природа, механізми виникнення та поведінкові реакції суттєво варіюють залежно від типу, локалізації та тривалості. Однак спільними залишаються суб'єктивність сприйняття, психоемоційні реакції та загальний дезадаптивний вплив болю на організм.

Парацетамол зарекомендував себе як ефективний препарат 1-ї лінії при лікуванні широкого спектра больових синдромів — зокрема головного болю, мігрені, зубного, менструального та м'язово-скелетного болю. Його сприятливий профіль безпеки, доведена ефективність у чис-

ленних клінічних дослідженнях та універсальність застосування забезпечили цьому препарату провідне місце в національних і міжнародних настановах.

Завдяки мультимодальному механізму дії парацетамол виступає не лише як самостійний анальгетик, а й як ключовий компонент у концепції ступінчастої анальгезії. Його комбінації з коанальгетиком кофеїном, зокрема у складі препарату Солпадеїн Актив, демонструють покращену анальгезивну дію завдяки синергії механізмів. Важливим доповненням до цього є шипуча лікарська форма, що забезпечує швидке розчинення та підвищує абсорбцію препарату порівняно з нерозчинними формами. Завдяки швидкому початку дії, високій біодоступності шипучої форми та комбінації діючих речовин, Солпадеїн Актив є дієвим засобом при різних видах болю — від головного та зубного до м'язово-суглобового дискомфорту.



Список використаної літератури

1. Raja S.N. (2020) The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9): 1976–1982.
2. Hersch C. (2019) Frequency, nature and management of patient-reported severe acute pain episodes in the over-the-counter setting: results of an online survey. *Pain Manag*, 9(4): 379–387. DOI: 10.2217/pmt-2018-0092.
3. Stovner L.J. (2022) The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J. Headache Pain*, 23: 34.
4. Steiner T.J., Vos T. (2016) GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J. Headache Pain*, 17(1): 104. DOI: 10.1186/s10194-016-0699-5.
5. Xu A. (2019) Epidemiology of chronic pain in Ukraine: Findings from the World Mental Health Survey. *PLoS One*, 14(10): e0224084.
6. Mykolayivna N.I. (2023) Stress-induced menstrual disorders in adolescents during the Ukrainian war: cross-sectional study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*, 85(7): 3428–3433.
7. Ponomarenko M. (2023) Oral health, stress and barriers accessing dental health care among war-affected Ukrainian refugees in Germany. *BMC Oral. Health*, 23: 804.
8. Wilcox C.E. (2015) The Subjective Experience of Pain: An fMRI Study of Percept-Related Models and Functional Connectivity. *Pain Med*, 16(11): 2121–2133.
9. Cao B. (2024) Pathology of pain and its implications for therapeutic interventions. *Sig. Transduct. Target. Ther.*, 9, 155. DOI: 10.1038/s41392-024-01845-w.
10. Bruce M. (2023) Understanding the chronic pain journey and coping strategies that patients use to manage their chronic pain: a qualitative, patient-led, Canadian study. *BMJ Open*, 13(7): e072048. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-072048.
11. Bhoi S.K. (2021) Advances in the Understanding of Pathophysiology of TTH and its Management. *Neurology India*, 69 (Suppl. 1): S116–S123.
12. Fried K. (2011) The paradox of pain from tooth pulp: low-threshold «algoneurons»? *Pain*, 152(12): 2685–2689. DOI: 10.1016/j.pain.2011.08.004.
13. Sun B.C. (2015) Emergency department visits for nontraumatic dental problems: a mixed-methods study. *Am. J. Public Health*, 105(5): 947–955.
14. Rosenwaks Z. (1980) Menstrual pain: its origin and pathogenesis. *J. Reprod. Med.*, 25(4 Suppl.): 207–212.
15. Chéleachair F.Ni. (2022) Coping with dysmenorrhea: a qualitative analysis of period pain management among students who menstruate. *BMC Women's Health*, 22(1).
16. Puntillo F. (2021) Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 13: 1759720X21995067.
17. Bang A.A. (2022) Healthcare seeking behavior for pain in back and extremities in rural population: a community-based estimation of treatment seeking, types and choice of care giver during a period of twelve months in rural Gadchiroli. *J. Global Health Reports*, 5: e2021001. DOI: 10.29392/001c.30747.
18. Grande-Alonso M. (2020) Relationship between healthcare seeking and pain expansion in patients with nonspecific chronic low back pain. *PeerJ*, 8: e8756.
20. Prakash S. (2016) Patients with tension-type headaches feel stigmatized. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 19(1): 112–114. DOI: 10.4103/0972-2327.168640.
21. Müller B. (2020) Use of outpatient medical care by headache patients in Germany: a population-based cross-sectional study. *J. Headache Pain*, 21: 49.

22. Iyengar S. (2019) CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, 59(5): 659–681.
23. Milosevic N. (2022) The burden and health care use of patients with migraine and tension-type headache in post-conflict area of Serbia. *Cephalalgia*, 42(9): 910–917.
24. Vargas-Schaffer G. (2010) Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can. Fam. Physician*, 56(6): 514–517.
25. Gai N. (2020) A practical guide to acute pain management in children. *J. Anesth.*, 34(3): 421–433. DOI: 10.1007/s00540-020-02767-x.
26. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. (2012). *Anesthesiology*, 116(2): 248–273. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
27. Conaghan P.G. (2008) Guideline Development Group. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*, 336(7642): 502–503.
28. Pendleton A., Arden N., Dougados M. et al. (2000) EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 59(12): 936–944.
30. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T., Benkhalti M., Guyatt G., McGowan J. et al. (2012) 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.*, 64(4): 465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
32. Marmura M. J., Silberstein S. D., & Schwedt T. J. (2015) The Acute Treatment of Migraine in Adults: The American Headache Society Evidence Assessment of Migraine Pharmacotherapies. *Headache*, 55(1): 3–20. DOI: 10.1111/head.12499.
33. Snow V. (2002) 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.*, 137: 840–849. DOI: 10.7326/0003-4819-137-10-200211190-00014.
34. Bendtsen L., Evers S., Linde M. et al. (2010) EFNS guideline on the treatment of tension-type headache — Report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 17(11): 1318–1325.
36. Pharmacological management of persistent pain in older persons. (2009). *Am Geriatr Soc*, 57(8): 1331–1346. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.
37. Freo U. (2021) Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J. Clin. Med.*, 10(15): 3420. DOI: 10.3390/jcm10153420.
38. Margetts G. (1976) Phenacetin and paracetamol. *J. Int. Med. Res.*, 4(4): 55–70.
39. Sneader W. (2000) The discovery of aspirin: a reappraisal. *BMJ*, 321: 1591–1594.
41. Margetts G. (1976) Phenacetin and paracetamol. *J. Int. Med. Res.*, 4(4): 55–70.
42. Future Market Insights (2024) Over the counter pain medication market: Global industry analysis and opportunity assessment 2024–2032.
43. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. (2012) *Anesthesiology*, 116(2): 248–273. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
44. Smith H. (2009) Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*, 12(1): 269–280. DOI: 10.36076/ppj.2009/12/269.
45. Moore R.A. (2015) Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD010794.
47. Ong C.K. (2017) Seymour R.A. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Med. Res.*, 5(1): 19–34. DOI: 10.3121/cmr.2007.698.
48. Miki K., Ushida T. (2018). Randomized open-label non-inferiority trial of acetaminophen or loxoprofen for patients with acute low back pain. *J. Orthop. Sci.*, 23(3): 483–487.
49. Serinken M. (2018) Intravenous Dextetopropfen versus Intravenous Paracetamol for Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Balkan Med. J.*, 35(4): 301–305.
50. Ridderikhof M.L. (2019) Paracetamol versus other analgesia in adult patients with minor musculoskeletal injuries: a systematic review. *Emerg. Med. J.*, 36(8): 493–500.
51. Cooper S.A. (1998) Analgesic Efficacy and Safety of (R)- ketoprofen in postoperative dental pain. *J. Clin. Pharmacol.*, 38(2S): 11S–18S.
52. Breivik E. (1999) Combining didofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: A randomized, double-blind single-dose study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 66(6): 625–635. DOI: 10.1053/cp.1999.v66.103629001.
53. Mayans L. (2018) Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *Am. Fam. Physician*, 97(4): 243–251.
54. Pini L.A., Guerzoni S., Cainazzo M. et al. (2012). Comparison of tolerability and efficacy of a combination of paracetamol + caffeine and sumatriptan in the treatment of migraine attack: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study. *J Headache Pain*, 13: 669–675.
55. Renner B. (2007) Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J. Clin. Pharmacol.*, 47(6): 715–726.
56. Migliardi J.R. (1994) Caffeine as an analgesic adjuvant in tension headache. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56(5): 576–586. DOI: 10.1038/dpt.1994.179.
57. Gonçalves D.F. (2018) Caffeine and acetaminophen association: Effects on mitochondrial bioenergetics. *Life Sci.*, 193: 234–241. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.10.039.
58. Luo G. (2023) The molecular mechanisms of acetaminophen-induced hepatotoxicity and its potential therapeutic targets. *Exp. Biol. Med.*, 248(5): 412–424.
59. Turnbull D. (2017) Caffeine and cardiovascular health. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 89: 165–185. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.07.025.
60. Conlisk A.J. (2000) Is caffeine associated with bone mineral density in young adult women? *Prev. Med.*, 31(5): 562–568. DOI: 10.1006/pmed.2000.0742.
61. Nawrot P. (2003) Effects of caffeine on human health. *Food Add. Cont.*, 20(1): 1–30.
62. Alchin J. (2022) Why paracetamol (acetaminophen) is a suitable first choice for treating mild to moderate acute pain in adults with liver, kidney or cardiovascular disease, gastrointestinal disorders, asthma, or who are older. *Cur. Med. Res. Opin.*, 38(5): 811–825. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049551.
63. Turtle E.J. (2012) A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 75(6): 1396–1405.
64. Ren Q.W. (2024) Paracetamol and adverse cardiovascular outcomes in patients with heart failure. *Eur. Heart J.*, 45(Suppl. 1). DOI: 10.1093/eurheartj/ehae666.1226.
65. Jóźwiak-Bebenista M. (2014) Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol. Pharm.*, 71(1): 11–23.
66. McCrae J.C. (2018) Long-term adverse effects of paracetamol — a review. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 84(10): 2218–2230. DOI: 10.1111/bcp.13656.
68. Tai F.D. (2021) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin. Med. (Lond.)*, 21(2): 131–134. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0039.
69. Garcia R.L. (2001) The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.*, 3(2): 98–101. DOI: 10.1186/ar146.
70. Roberts E. (2016) Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(3): 552–559.
71. Kim J. (2015) Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diab. Res. Care*, 3(1): e000133.
72. Ikhdahl E. (2024) Cardiovascular Implications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Comprehensive Review, with Emphasis on Patients with Rheumatoid Arthritis. *Eur. Cardiol. Rev.*, 19. DOI: 10.15420/scr.2024.24.
73. Grattan T. (2000) A five way crossover human volunteer study to compare the pharmacokinetics of paracetamol following oral administration of two commercially available paracetamol tablets and three development tablets containing paracetamol in combination with sodium bicarbonate or calcium carbonate. *Eur. J. Pharm. Bioph.*, 49: 225–229.
74. Moore R.A. (2015) Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs — a systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 80(3): 381–388. DOI: 10.1111/bcp.12628.
76. Forrest J.A. (1982) Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin. Pharm.*, 7(2): 93–107.
77. Dubray C. (2021) From the pharmaceutical to the clinical: the case for effervescent paracetamol in pain management. A narrative review. *Curr. Med. Res. Opin.*, 37(6): 1039–1048. DOI: 10.1080/03007995.2021.1902297.
78. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *Eur. Pharmacop.*, 2019.
79. Kelly K. (2003) Comparison of the rates of disintegration, gastric emptying, and drug absorption following administration of a new and a conventional paracetamol formulation, using gamma scintigraphy. *Pharm. Res.*, 20(10): 1668–1673.
80. Fathi M., Moghadamnia A.A. (2018) Comparison of oral bioavailability of acetaminophen tablets, capsules and effervescent dosage forms in healthy volunteers. *Curr. Issues Pharmacy Med. Sci.*, 31(1): 5–9.
81. Rygnestad T. (2000) Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 56(2): 141–143.
82. Dubray C. (2021) From the pharmaceutical to the clinical: the case for effervescent paracetamol in pain management. A narrative review. *Curr. Med. Res. Opin.*, 37(6): 1039–1048.
83. Солпадеїн Актив, шипучі таблетки. Інструкція для медичного застосування препарату. <https://mozdocs.kiev.ua/livivue.php?id=52624>