

Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu

The safety of paracetamol use

Katarzyna Korzeniowska¹, Edyta Szalek², Ewa Kaźmierczak¹, Anna Jabłecka¹

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Paracetamol jest jednym z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych w Polsce i świecie. Stosowanie paracetamolu pozwoliło udokumentować jego skuteczność działania oraz poznać działania niepożądane. Łatwy i niekontrolowany dostęp do preparatów zawierających paracetamol sprzyja nieumyślnemu przedawkowaniu leku i zatruciom. (*Farm Współ 2010; 3: 153-156*)

Słowa kluczowe: paracetamol, działania niepożądane

Summary

Paracetamol is one of the most often used painkiller and antipyretic drug in Poland and in the world. The paracetamol use permitted to evidence its efficacy and recognize adverse effects. The easy and uncontrolled approach to paracetamol preparations favours inadvertent overdose and poisoning. (*Farm Współ 2010; 3: 153-156*)

Keywords: paracetamol, adverse effects

Opis przypadku

Na Oddział Wewnętrzny przyjęto 45-letnią pacjentkę z powodu złego stanu zdrowia: znaczne osłabienie, powodujące trudności z poruszaniem, duszność wysiłkowa, gorączka do 39 °C, nudności i wymioty, zażółcenie białek, niewielki świąd skóry.

Z przeprowadzonego wywiadu z chorą uzyskano informację, że w ciągu ostatniego tygodnia zażywała ona przez 4 dni preparaty złożone zawierające paracetamol (około 4 g/dobę).

W okresie przedszpitalnym chora nie stosowała żadnych innych leków oraz suplementów diety. Nie spożywała również żadnych napojów alkoholowych.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono następujące odchylenia od wartości referencyjnych:

- WBC – 13,2 tys./ul (norma 3,6-9,6)
- LYM – 6,8% (norma 20,0-50,0)
- NEU – 9,67 tys./ul (norma 2,00-6,90)
- BILIRUBINA - 36,66 (norma do 19 µmol/l)

- ALAT – 1115 U/l (norma < 40)
- AspAT 1232 U/l (norma < 37)
- ALP 1025 U/l (norma 42,0-128,0 U/L)
- GGTP 994 U/l (< 35 U/L)
- h-CRP - 65,3 mg/l (norma 0,00-3,0 mg/l)

W wyniku konsultacji gastroenterologicznej u pacjentki rozpoznano toksyczne uszkodzenie wątroby z cholestazą i żółtaczką, prawdopodobnie przyczynowo związane z zastosowaniem preparatu paracetamolu w dawce 4,0 g na dobę.

Chorej rozpoczęto podawanie dożylnie asparagianu ornityny (*ornithine aspartate*) w dawce 10 g/d) oraz doustnie fosfolipidy w dawce dobowej 600 mg.

Kolejne badania wykonywane w kolejnych dniach hospitalizacji wykazywały regresję zmian biochemicznych.

W 10 dobie pacjentka została zwolniona do domu w stanie klinicznym dobrym z rozpoznaniem toksycznego uszkodzenia wątroby z cholestazą i żółtaczką oraz następującymi zaleceniami:

- dieta lekkostrawna, wątrobową;
- okresowa kontrola laboratoryjna (morfologia, h-CRP, enzymy wątrobowe);
- leki doustne
 - asparaginian ornityny 6,0 g/dobę
 - fosfolipidy 0,9 g/dobę
 - pałeczki *Lactobacillus rhamnosus* 2 ampułki/dobę (1 ampłka zawiera co najmniej 2 mld CFU pałeczek *Lactobacillus rhamnosus*)
 - omeprazol 20 mg/dobę.

Paracetamol (N-acetylo-p-aminofenon) to aktywny metabolit fenacetyny o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. W odróżnieniu od leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych wykazuje on tylko bardzo słabe działanie przeciwzapalne i nie wpływa na proces krzepnięcia krwi. W Polsce paracetamol jest powszechnie stosowany od lat 90. XX wieku, kiedy to wycofano inny powszechnie stosowany lek przeciwgorączkowy – piramidon. Paracetamol może być podawany doustnie, doodbytniczo oraz dożylnie. Jest on składnikiem wielu różnych preparatów powszechnie kupowanych w celu leczenia przeziębienia, grypy oraz bólu. Przeciętą zawartość paracetamolu w preparatach jednoskładnikowych wynosi 500 mg, natomiast w preparatach złożonych około 325 mg. Kojarzony jest on z kwasem acetylosalicylowym, fenylefryną, pseudoefedryną, kofeiną, dekstrometorfanem, kodeiną, terpiną, fenyramidą czy witaminą C.

Producenci preparatów paracetamolu reklamują go jako lek bezpieczny we wszystkich grupach wiekowych oraz w przypadku współwystępowania niektórych powszechnych chorób, np. nadciśnienia tętniczego czy choroby wrzodowej. Zakwalifikowanie preparatów paracetamolu do grypy OTC (*over the counter market*), czyli dostępnych bez recepty oraz niekontrolowany dostęp do tych preparatów (sprzedaż w sklepach, na stacjach benzynowych) może sprzyjać nieumyślnym zatruciom tym lekiem. W Stanach Zjednoczonych przedawkowanie paracetamolu stanowi drugą co do częstości przyczynę zgonów spowodowanych zatruciami polekowymi, a Wielkiej Brytanii corocznie z tego powodu umiera około 150 osób [1,2].

Paracetamol może być podawany w różnych postaciach farmaceutycznych. W przypadku stosowania preparatów doustnych lub czopków przez osoby dorosłe zaleca się następujące schematy dawkowania: 300-500 mg co 3 h, 300-600 mg co 4 h lub 0,5-1 g co 6 h. W bólach przewlekłych 500-750 mg co 4-6 h, w bólach

nowotworowych do 10 mg/kg mc. co 4 h. Maksymalna dawka dobową paracetamolu nie powinna przekraczać 4 g, natomiast - jeśli jest stosowany w terapii przewlekłej - 2,5 g/dobę.

Paracetamol stosowany w dawkach terapeutycznych uważany jest za lek bezpieczny, co potwierdza fakt, że jest dopuszczony do stosowania u kobiet ciężarnych (nie zwiększa ryzyka poronienia, nie wykazuje działania teratogennego, nie powoduje malformacji u płodu) i u karmiących oraz u noworodków i niemowląt. Jest to ponadto lek zalecany do stosowania u pacjentów z chorobą wrzodową, astmą aspirynową, zaburzeniami krzepliwości krwi lub z alergią na kwas acetylosalicylowy albo inne leki niesteroidowe przeciwzapalne.

Według danych pochodzących z raportu Międzynarodowego Centrum Monitoringu Leków WHO w Uppsali (Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring) od 1978 r. do marca 2009 r. zarejestrowano 67 581 raportów związanych z wystąpieniem działań niepożądanych po zastosowaniu paracetamolu (19 pochodziło z Polski). Jeśli chodzi o liczbę zgonów, niezależnie od ich przyczyny, o wywołanie których podejrzany był paracetamol w analizowanym okresie odnotowano łącznie 19 758 przypadków, z czego 12 940 po podaniu doustnym, a 56 przypadków po podaniu dożylnym.

Stosowany w dawkach terapeutycznych paracetamol nie wywołuje zbyt wielu działań niepożądanych. Do najczęściej opisywanych należą:

- odczyny alergiczne: świąd, pokrzywka, wysypka, rumień;
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty;
- uszkodzenie wątroby (żółtaczką, martwica) i nerek (zapalenie, martwica), głównie podczas długotrwałego przyjmowania wysokich dawek;
- zaburzenia w układzie krwiotwórczym: methemoglobinemia, agranulocytoza, trombocytopenia [3,4].

Mechanizm hepatoksyczności paracetamolu jest związany z jego metabolizmem. Procesy biotransformacji wątrobowej leku odbywają się przez reakcję sprzęgania oraz utleniania. Rezultatem sprzęgania paracetamolu z resztą kwasu siarkowego i glukuronowego jest powstanie nieaktywnych i nietoksycznych metabolitów: siarczanów (30%) i glukuronianów (50-65%), które nie ulegają zwrotnemu wchłanianiu

w kanalikach nerkowych i są wydalane wraz z moczem. Tylko około 5% paracetamolu zostaje wydalone w postaci niezmiennionej przez nerki.

Podczas reakcji utleniania zachodzącej przy udziale izoformy CYP2E1 (obecnej także w nerkach) powstaje toksyczny metabolit - *N*-acetylo-4-benzochinonoimina (NAPQI), bardzo silny utleniacz, który odpowiedzialny jest za rozwój ciężkiego zatrucia paracetamolem w przypadku wysycenia obu szlaków metabolicznych (przekroczenie dawek terapeutycznych lub wyczerpanie ustrojowych zapasów siarczanów i glukuronianów). Wysycenie szlaku przemian metabolicznych prowadzących do powstawania siarczanów i glukuronianów prowadzi do wzmożonego metabolizowania paracetamolu na drodze utleniania i powstawania NAPQI.

Detoksykacja NAPQI odbywa się poprzez nieenzymatyczną reakcję z grupami sulfhydrylowymi glutationu, bądź z innymi związkami zawierającymi grupę tiolową (*N*-acetylocysteina), z końcowym sprzężeniem z kwasem merkapturowym. Powstałe nieaktywne i nietoksyczne metabolity są wydalane przez nerki. Dlatego pacjentom, u których podejrzewa się zatrucie paracetamolem podaje się *N*-acetylocysteinę lub metioninę.

U pacjentów stosujących wysokie dawki paracetamolu (>10 g) dochodzi do wyczerpania glutationu, co prowadzi do toksycznego uszkodzenia hepatocytów przez NAPQI. Konsekwencją wyczerpania rezerw komórkowych glutationu i kumulacji NAPQI jest całkowite zniszczenie wątroby i śmierć pacjenta

U niemowląt paracetamol jest metabolizowany głównie do siarczanów, zaś u osób dorosłych paracetamol jest przede wszystkim sprzęgany z kwasem glukuronowym.

Obserwacje kliniczne potwierdzają występowanie znacznych różnic osobniczych w zdolności do metabolizowania paracetamolu. Związane są one z indywidualnymi różnicami w aktywności cytochromu P450, szybkości sprzęgania do glukuronianów i siarczanów, dostępności glutationu oraz zdolnościach regeneracyjnych [5-7].

Toksyczne działanie paracetamolu odnotowuje się przede wszystkim u:

- osób nadużywających alkohol,
- pacjentów stosujących przewlekle leki indukujące CYP2E1, np. barbiturany, imidazol, ryfampicynę, karbamazepinę, fenytoinę, izoniazyd,
- chorych z cukrzycą,
- osób stosujących głodówki,

- palaczy papierosów.

Wśród czynników ryzyka związanych z wyczerpaniem rezerw glutationu wymienia się:

- zaburzenia odżywiania,
- mukowiscydozę,
- zakażenie HIV,
- schorzenia wątroby i jelit,
- systematyczne nadużywanie paracetamolu,
- przewlekłe nadużywanie alkoholu; przyjęcie nawet niewielkich dawek paracetamolu przez osoby systematycznie nadużywające napojów alkoholowych może prowadzić do uszkodzenia wątroby – jest to tzw. zespół alkoholowo-paracetamolowy.

Objawy i przebieg zatrucia paracetamolem można przedstawić w 4 etapach.

- **Etap I** (do 24 h po spożyciu leku)
objawy: nudności, wymioty, brak łaknienia, złe samopoczucie, obfite pocenie się, bledność skóry. U większości pacjentów po ustąpieniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych objawy zatrucia całkowicie ustępują i nie dochodzi do uszkodzenia wątroby.
- **Etap II** (24-48 godzin po spożyciu leku)
objawy: bóle okolicy podżebrza prawego oraz kliniczne objawy rozpoczynającej się ostrej niewydolności nerek.
- **Etap III** (72-96 godzin po spożyciu leku)
objawy: postępujące uszkodzenie wątroby, encefalopatia wątrobowa, wymioty, zażółcenie powłok skórnych, bóle okolicy podżebrza prawego, splątanie, drżenia rąk, zaburzenia świadomości, śpiączka wątrobowa, kwasica metaboliczna, hipoglikemia, uszkodzenie cewek nerkowych, niewydolność nerek, zaburzenia rytmu serca, niedotlenienie, uszkodzenie mięśnia sercowego, krwotoczne zapalenie trzustki, reakcje anafilaktyczne: pokrzywka, skurcz spastyczny oskrzeli, wstrząs.
- **Etap IV** (4 dni-2 tygodnie po spożyciu – faza zdrowienia).

Jeżeli w ciągu 4 pierwszych dni ostrego zatrucia nie dojdzie do zgonu, to objawy występujące w trzecim okresie powoli cofają się i dochodzi do całkowitego wyzdrowienia pacjenta. Uszkodzenie wątroby cofa się w czasie do kilku tygodni.

Rokowanie w wypadku przedawkowania paracetamolu zależy od: przyjętej dawki, osoczowego stężenia paracetamolu, czasu podania antidotum, obecności innych czynników ryzyka uszkodzenia wątroby.

Dzieci nie metabolizują lub prawie nie metabolizują paracetamolu do związków toksycznych, stąd można go im podawać z powodzeniem i dużą dawką bezpieczeństwa. U dzieci istnieje 6-krotnie mniejsze prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby niż u osób dorosłych.

28 maja 2009 roku FDA wydała komunikat zwracający uwagę na ryzyko uszkodzenia wątroby przez paracetamol. Zalecono zmniejszenie ilości paracetamolu w preparatach z 500 mg na 325 mg, zmniejszenie dawki jednorazowej z 1000 mg na 650 mg i maksymalnej dawki dobowej dla dorosłych na 3250 mg oraz dawkowanie u dzieci w przeliczeniu na kg masy ciała. We Francji wprowadzono zakaz stosowania paracetamolu u dorosłych pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg [8-10].

Wniosek

Coraz łatwiejsza dostępność preparatów paracetamolu stwarza niebezpieczeństwo przekroczenia dawki toksycznej i zatrucia tym lekiem. Stąd bardzo ważna rola farmaceuty w zapewnieniu bezpieczeństwa farmakoterapii tym lekiem. Pacjent powinien być informowany przez farmaceutę o bezpiecznym schemacie dawkowania. Ważna jest także informacja, że nie należy stosować paracetamolu bez kontroli lekarskiej dłużej niż 3 dni u dzieci i 10 dni u dorosłych.

Adres do korespondencji:
Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
(+48) 609 801 273
E-mail: katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Kujawska M, Murias M. Paracetamol-etanol-złożona interakcja. *Adv Clin Exp Med* 2004;13:497-501.
2. Praca zbiorowa. *Pharmindeks Kompendium Leków*; Warszawa: CMP Medica Poland; 2010.
3. Chwalibogowska-Podlowska A, Podlewski JK. *Leki współczesnej terapii*; Warszawa: Medical Tribune; 2009.
4. Stopiński M, Mrozińska M. Paracetamol (acetaminofen) - dawki skuteczne i bezpieczne. *Przew Lek* 2003;6:88-95.
5. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:342-9.
6. Larson AM. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:525-48.
7. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drugs* 2003;63 Spec No 2:43-6.
8. Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA, Al-Jabi SW. Association between gastrointestinal manifestations following acetaminophen poisoning and outcome in 291 acetaminophen poisoning patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:511-7.
9. Mrozińska M. Zasady stosowania leków przeciwgorączkowych u dzieci. *Lek w Polsce* 2004;14:1-10.
10. Żukowski M, Kotfis K. Bezpieczeństwo stosowania metamizolu i paracetamolu w leczeniu bólu ostrego. *Anest Inten Terap* 2009;XLI:170-5.