

Paracetamol w postaci tabletki niepowlekanej i musującej – różnice i podobieństwa

Paracetamol in the form of uncoated and effervescent tablets – similarities and differences

Edyta Szalek

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

Streszczenie

Paracetamol (PA) jest dobrze poznanym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, szeroko stosowanym w różnych grupach wiekowych pacjentów. Lek stosuje się także w populacjach, w których inne leki przeciwbólowe są przeciwwskazane lub mają ograniczone zastosowanie, a więc u kobiet w ciąży, kobiet karmiących, noworodków, czy pacjentów geriatrycznych. Podstawowe wskazania do stosowania PA obejmują leczenie bólu o nasileniu słabym i umiarkowanym oraz gorączki. Uniwersalność PA polega też na tym, że może być łączony z innymi analgetykami, w tym opioidowymi, z którymi jest podawany w terapii bólu silnego. Maksymalna dawka dobową PA u większości osób dorosłych wynosi 4 g, należy jednak rozważyć jej redukcję u pacjentów, u których możemy spodziewać się zmniejszonych rezerw glutationu (np. w niedożywieniu), który uczestniczy w detoksyfikacji PA. Paracetamol wyróżnia dobra biodostępność po podaniu doustnym, niski stopień wiązania z białkami, niewiele działań niepożądanych i interakcji z równocześnie stosowanymi lekami oraz pożywieniem. Powyższe zalety sprawiają, że lek jest dostępny w różnych formułacjach, jednak najczęściej jest przyjmowany w postaci tabletki niepowlekanej i musującej. Różnica między tymi postaciami polega głównie na szybkości wchłaniania PA, co rzutuje na czas wystąpienia stężenia maksymalnego (t_{max}). Postać musująca (np. *Megapar*, *Megapar Forte*) zapewnia bardzo szybkie wchłanianie PA i zredukowanie bólu w krótkim czasie (np. w napadzie bólu migrenowego). Tabletki niepowlekane (np. *Paracetamol Accord*) na pewno sprawdzi się w terapii bólu przewlekłego, która opiera się na wielokrotnym podaniu leku (np. w bólu neuropatycznym). (*Farm Współ* 2018; 11: 127-132)

Słowa kluczowe: paracetamol, tabletki musujące, tabletki niepowlekane

Abstract

Paracetamol (PA) is a well-investigated analgesic and antipyretic drug, which is widely applied to various age groups of patients. It is also applied to the populations where other analgesics are contraindicated or limited, i.e. pregnant women, breastfeeding women, newborns, and geriatric patients. The treatment of weak and moderate pain and fever are basic indications to use PA. The universality of PA also consists in the fact that it can be combined with other analgesics, including opioids, with which it is administered in the therapy of severe pain. The maximum daily dose of PA administered to most adult patients is 4 g. However, it is necessary to consider reduced doses of the drug when treating the patients who might have smaller reserves of glutathione (e.g. due to malnutrition), which participates in the detoxification of PA. Oral administration of PA results in good bioavailability of the drug, low protein binding, few adverse reactions and interactions with co-administered drugs and food. Due to these advantages the drug is available in different formulations, but it is usually administered in the form of uncoated and effervescent tablets. The two forms mostly differ in the rate of drug absorption, which affects the occurrence of the maximum concentration time (t_{max}). The effervescent form (e.g. *Megapar*, *Megapar Forte*) ensures very quick absorption of PA and it reduces pain in a very short time, e.g. caused by migraine. The uncoated tablet (e.g. *Paracetamol Accord*) of the drug is effective in the treatment of chronic pain, where the drug needs to be administered repeatedly, e.g. in cases of neuropathic pain. (*Farm Współ* 2018; 11: 127-132)

Keywords: paracetamol, effervescent tablet, uncoated tablet

Paracetamol (acetaminofen; PA) jest aktywnym metabolitem fenacetyny, który wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Przez długi okres czasu PA był zaliczany do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), jednak obecnie, ze względu na brak silnej komponenty przeciwzapalnej, jest klasyfikowany jako nieopiodowy lek przeciwbólowy inny niż NLPZ [1].

PA jest lekiem z pierwszego stopnia drabiny analgetycznej WHO (ang. *World Health Organization*) i jego wskazania do stosowania obejmują ból o nasileniu słabym i umiarkowanym. Paracetamol jest dostępny jako lek do sprzedaży odwręcznej (ang. *over-the-counter*; OTC) i jest wykorzystywany w terapii m.in. bólu migrenowego, bolesnych miesiączek, bólów towarzyszących chorobom nowotworowym, bólu neuropatycznego, bólu mięśni i ścięgien, bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów [2,3]. PA jest także stosowany w terapii bólu umiarkowanego i silnego w złożonych kombinacjach z lekami opioidowymi, zarówno II stopnia (np. tramadolem, kodeiną), jak i III stopnia drabiny analgetycznej (np. morfina, fentanyl). W terapii multimodalnej opierającej się na podaniu paracetamolu, metamizolu i opioidów także uzyskano dobre efekty w kontroli bólu [3]. Łączone kombinacje leków przeciwbólowych pozwalają często zredukować ich dawki i w efekcie zminimalizować ryzyko działań niepożądanych. Wysoka skuteczność analgetyku i korzystny profil bezpieczeństwa wpływają na powszechne jego stosowanie we wszystkich grupach wiekowych pacjentów (również u dzieci w 1. miesiącu życia) [2].

Dawkowanie PA ułatwia liniowa farmakokinetyka (PK). W przeciwieństwie zatem do kwasu acetylosalicylowego (ASA) dla paracetamolu obserwujemy proporcjonalność między stosowaną dawką, a stężeniem leku we krwi. Parametry farmakokinetyczne (PK) PA determinują jego szybki początek działania i sprawną eliminację z ustroju (tabela I). Istotną zaletą PA jest wysoka biodostępność i niski stopień wiązania z białkami (albuminami), co ogranicza ryzyko interakcji na etapie dystrybucji z innymi równocześnie stosowanymi lekami oraz działań niepożądanych przy współistniejącej hipoalbuminemii, która może występować w różnych chorobach (np. w cukrzycy, mukowiscydozie), ale też fizjologicznie u kobiet w ciąży oraz u pacjentów geriatrycznych. Farmakokinetyka paracetamolu u osób starszych nie różni się znacząco, co jest istotne ze względu na fakt, iż PA jest jednym z częściej stosowanych analgetyków u pacjentów geria-

trycznych. Mian i wsp. wykazali brak zmian w procesie wchłaniania i zmniejszenie objętości dystrybucji leku o 3,9-22,9% u pacjentów w wieku > 65 lat [4]. PA całkowicie wchłania się w jelicie cienkim. Przyjmowany pokarm nie ma istotnego wpływu na biodostępność leku (ang. *area under the curve*; AUC), jednak stężenie maksymalne może wystąpić później (t_{max} : 1,58 vs. 2,08 h), a jego wartość też może być niższa (nawet o 42%), co może wynikać z opóźnienia opróżnienia żołądka [5]. Metabolizm PA u osób dorosłych przebiega głównie na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym (40-67%), z kwasem siarkowym (20-46%) oraz cysteiną (3%). Lek jest więc wydany przede wszystkim w postaci nieaktywnych glukuronidów i siarczanów. Niewielka ilość leku jest utleniana przez cytochrom CYP450 (CYP2E1, 1A2, 3A4, 2A6 oraz 2D6) do hepatotoksycznego metabolitu N-acetylo-p-benzochinoniminy (NAPQI), który zostaje zneutralizowany poprzez połączenie z endogennym glutationem i wydany w postaci koniugatów z cysteiną lub kwasem merkapturowym [6-8].

Tabela I. Parametry farmakokinetyczne paracetamolu [9,10]

Table I. Pharmacokinetic parameters of paracetamol [9,10]

$F_{p.o.}$	ok. 90%
f	ok. 25-50%
$t_{max, efferv}$	ok. 15-30 min
$t_{max, tabl.}$	0,5-1,0 h
V_d	0,9-1,8 L/kg
$t_{0,5}$	1,5-2,5 h
Cl	4,2-10,0 mL/min/kg
wydalenie przez nerki	100%
metabolizm	glukuronidacja (ok. 60%), sulfatacja (ok. 30-35%), utlenianie (ok. 5%)
metabolity nieaktywne	ok. 95 %
C_{ter}	5-20 mg/L
C_{tox}	20-100 mg/L
$C_{hepatotox.}$	> 120 mg/L

$F_{p.o.}$ – dostępność biologiczna po podaniu doustnym; f – wiązanie z białkami; $t_{max, efferv}$ – czas stężenia maksymalnego dla tabletki musującej; $t_{max, tabl.}$ – czas stężenia maksymalnego dla tabletki niepowlekaniej; V_d – objętość dystrybucji; $t_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania; Cl – klirens; C_{ter} – stężenie terapeutyczne; C_{tox} – stężenie potencjalnie toksyczne; $C_{hepatotox.}$ – stężenie hepatotoksyczne

Paracetamol został zsyntezowany już w 1877 roku, jednak jego złożony mechanizm działania nadal nie został dokładnie poznany i ciągle podlega weryfikacjom w badaniach przedklinicznych i klinicznych. PA bardzo dobrze penetruje przez barierę krew-mózg i jego działanie przeciwbólowe wynika m.in. z selektywnego hamowania cyklooksygenazy 2 (COX-2) obecnej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Konsekwencją tego działania jest redukcja stężeń prostaglandyn w OUN. Analgetyczne właściwości PA wynikają także z pobudzającego wpływu na rdzeniowy układ serotonergiczny, który jest zaangażowany w tłumienie przewodzenia bodźców bólowych, a badania wykonane na modelu zwierzęcym i u ludzi wykazały, że w antynocyceptywny efekt PA zaangażowane są receptory serotonergiczne 5-HT₃. Ponadto odkryto, iż PA jest prolekiem i ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu AM404, który pośrednio nasila aktywność układu endokannabinoidowego. Okazało się, że AM404 jest inhibitorem wychwytu zwrotnego endogennego kannabinoidu, tj. anandamidu, który działa antynocyceptywnie. Utrzymujące się wyższe stężenie kannabinoidów w szczelinie synaptycznej prowadzi do przedłużonej w czasie aktywacji receptorów kannabinoidowych CB₁ i waniloidowych podtypu 1 (TRPV1) w ośrodkach zaangażowanych w przewodzenie bólu i termoregulację [3]. Działanie przeciwbólowe PA jest też wynikiem hamowania rdzeniowej substancji P i glutaminianów (pronocyceptywnych neuroprzekazników), a także obniżania syntezy tlenku azotu, związanego z rdzeniową hiperalgezą [3,11,12].

Działanie przeciwgorączkowe PA jest natomiast efektem hamowania syntezy prostaglandyn w podwzgórz i wpływem na ośrodek termoregulacji, co prowadzi m.in. do rozszerzenia obwodowych naczyń krwionośnych, wzrostu przepływu krwi przez skórę, zwiększonej potliwości i utraty ciepła. Ponadto PA hamuje uwalnianie endogennych pirogenów (substancji gorączkotwórczych) [11].

Ze względu na brak większego wpływu na COX-2, obecną w układzie obwodowym, PA jest lekiem z wyboru u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować NLPZ, np. u chorych z astmą aspirynową [10]. PA, w przeciwieństwie do salicylanów, nie upośledza wydalania kwasu moczowego, a także nie wpływa na agregację płytek krwi, dlatego może być stosowany z pochodnymi kumaryny i lekami przeciwplatekowymi [11]. Ponadto PA, stosowany w rekomendowanych dawkach, nie powoduje uszkodzeń błony śluzowej

przewodu pokarmowego i może być alternatywnie przyjmowany przez pacjentów z chorobą wrzodową. Należy jednak pamiętać, że ryzyko tych powikłań rośnie ze wzrostem dawki dobowej PA [1].

Paracetamol wykazuje stosunkowo niewiele interakcji. Leki indukujące CYP3A4, CYP2E1, CYP2A6, CYP1A2, a więc leki przeciwpadaczkowe (np. fenytoina, karbamazepina), dziurawiec, ryfampicyna, barbiturany, mogą nasilać hepatotoksyczność PA [1,6,13]. Antagoniści receptora 5-HT₃ (np. tropisetron, granisetron) znoszą działanie PA [3].

Dawkowanie PA zależy od wieku i stanu pacjenta. Maksymalna dawka dobową PA wynosi 4 g, jednak przy stosowaniu przewlekłym – powinna być zmniejszona do 2,5 g. Lek powinien być podawany w odstępach czasowych min. 4 godziny, jednak u pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny (C_{cr}) ≤ 30 ml/min – min. 6 godzin, a przy $C_{cr} \leq 10$ ml/min – min. 8 godzin [10]. U dzieci powyżej 12 roku życia i osób dorosłych zaleca się 1-2 tabletki 500 mg 3-4 razy na dobę [14]. Lek można stosować także u kobiet w ciąży, według FDA PA należy do kategorii B¹ we wszystkich trymestrach (wszystkie NLPZ, ze względu na ryzyko krwawień, w trzecim trymestrze należą do kategorii D²). Paracetamol jest także uznany za lek bezpieczny w okresie laktacji (według WHO – kategoria I³) [15]. Zatrucia paracetamolem zdarzają się rzadko i dotyczą w większości przypadków (> 90%) prób samobójczych. Niemniej warto zaznaczyć, iż u pacjentów, u których możemy spodziewać się zmniejszonych rezerw glutationu, który uczestniczy w detoksyfikacji NAPQI, i w konsekwencji zwiększonego ryzyka zatrucia

¹ Badania na zwierzętach nie wykazały istnienia ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono badań z grupą kontrolną u kobiet w ciąży lub badania na zwierzętach wykazały działanie niepożądane (inne niż zmniejszenie płodności), którego nie potwierdzono w badaniach z grupą kontrolną przeprowadzonych u kobiet w I trymestrze ciąży (i nie ma dowodów na istnienie ryzyka w późniejszych trymestrach).

² Istnieje udokumentowane ryzyko dla ludzi wynikające ze stwierdzonego szkodliwego działania leków na płód. Leki te są stosowane w stanach zagrożenia życia matki, lecz jedynie w przypadkach, gdy leki kategorii A, B, C nie mogą być stosowane lub są nieskuteczne.

³ Leki zgodne z karmieniem piersią (ang. *compatible with breastfeeding*). W tej grupie znajdują się leki, dla których nie istnieją znane przeciwwskazania do stosowania podczas karmienia piersią. Kobieta karmiąca może przyjmować te leki podczas karmienia piersią [34].

cia paracetamolem, należy zachować ostrożność przy podawaniu wyższych dawek PA. Do tej grupy należy zaliczyć pacjentów geriatrycznych, z chorobami przewlekłymi takimi jak cukrzyca, niewydolność wątroby, astma, choroby obturacyjne płuc, niedożywienie, urazy, zespół kruchości/słabości, osoby nadużywające alkohol [16-18]. Sugeruje się, aby maksymalne dawki PA były o połowę mniejsze w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, kachekcją nowotworową i w starszym wieku [10]. W badaniach u pacjentów nadużywających alkohol wykazano, że mimo indukcji CYP2E1, maksymalna dobową dawką 4 g/24 (nawet przez 5 dni) wydaje się bezpieczna [19,20]. Odmiennego efektu na metabolizm PA należy spodziewać się przy przewlekłym spożywaniu alkoholu oraz przy incydentalnym wypiciu dużej jego ilości, co powoduje odpowiednio indukcję bądź inhibicję oksydacji PA [21]. U osób przewlekle spożywających alkohol obserwuje się ok. 3-krotny wzrost aktywności CYP2E1, która powraca do wartości wyjściowych po ok. 8 dniach abstinencji [22]. Wpływ etanolu na zatrucia paracetamolem jest bardzo złożony, zależy od spożytej ilości alkoholu, przedziału czasowego oraz kolejności przyjęcia obu substancji [13]. Niemniej producent leku informuje w charakterystyce produktu leczniczego, iż dobową dawką paracetamolu w takich przypadkach nie powinna przekraczać 2 g [6]. U chorych z niewydolnością wątroby wykazano dłuższą eliminację PA (wzrost biologicznego okresu półtrwania), lecz nie obserwuje się istotnego zwiększenia aktywności cytochromu P450 i wyczerpania rezerw glutationu, dlatego standardowe dawkowanie paracetamolu, wbrew obiegowej opinii, w tej grupie chorych wydaje się bezpieczne [23-25]. Przeciwwskazaniem do stosowania PA jest na pewno ciężkie uszkodzenie wątroby [1].

Stężenie terapeutyczne PA we krwi wynosi 5-20 mg/L, jednak w przypadku niektórych chorób jest niższe, co może skutkować koniecznością wdrożenia dodatkowego leczenia przeciwbólowego [8,26]. U pacjentów z otyłością olbrzymią ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) osoczowe stężenia PA są mniejsze, lecz z drugiej strony dochodzi do pobudzenia aktywności CYP2E1, co umożliwia zwiększenie dawki analgetyku, ze względu na ryzyko nasilonej biotransformacji PA do toksycznego metabolitu NAPQI [27].

Ze względu na dobrą skuteczność analgetyczną i antypiretyczną, niewiele interakcji z innymi lekami i pożywieniem, dobrą biodostępność, niewiele działań niepożądanych oraz potwierdzone bezpieczeństwo

w różnych grupach pacjentów, paracetamol jest aktualnie stosowany w różnych postaciach leku. Lek dostępny jest w postaci tabletek (np. *Paracetamol Accord*), tabletek musujących (np. *Megapar, Megapar Forte*), kapsułek, zawiesiny, proszku do sporządzenia roztworu doustnego, czopków doodbytniczych i iniekcji (*i.v.*). Wszystkie wymienione postacie leku różnią się szybkością wchłaniania i w konsekwencji szybkością działania farmakologicznego, co w przypadku analgetyku jest szczególnie ważne. Droga doustna podania leku jest najwygodniejsza dla pacjenta, dlatego przy opracowaniu tabletek zwraca się uwagę na substancje pomocnicze, które umożliwią szybkie wchłonięcie leku. I tak np. wodorowęglan sodu nasila opróżnianie żołądka, co powoduje, że PA znacznie szybciej dociera do jelita cienkiego, czyli miejsca wchłaniania i w krótszym czasie pojawia się we krwi [3, 28, 29]. W badaniu Rostami-Hodjegan i wsp. dodatek wodorowęglanu sodu do tabletki istotnie skracał t_{max} paracetamolu w porównaniu do konwencjonalnej tabletki (25 vs. 55 min po podaniu na czczo, 45 vs. 120 min po posiłku) [29].

Postać musująca umożliwia szybkie wchłonięcie PA, zatem będzie wskazana przede wszystkim w sytuacjach, kiedy początek działania i stężenie maksymalne mają być osiągnięte w jak najkrótszym czasie, np. w napadzie bólu migrenowego, w którym zgodnie z wytycznymi NICE⁴ zalecana jest dawka paracetamolu 1000 mg [30]. Rygnestad i wsp. [31] wykazali w badaniu porównawczym u zdrowych ochotników ($n = 20$) następujące różnice w parametrach farmakokinetycznych paracetamolu, podanego w dawce 2 x 500 mg, uwalnianego z tabletki musującej w porównaniu do tabletki niepowlekanej:

- t_{max} : 27 vs. 45 min ($p = 0,004$),
- C_{max} : 143 vs. 131 $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,203$),
- AUC_{0-3h} : 223,8 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ vs. 198,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ($p = 0,003$).

Różnice istotne statystycznie były zatem obserwowane dla t_{max} i AUC_{0-3h} , ale także dla wartości stężeń PA po 15 minutach od podania leku. Stężenie analgetyku we krwi $C_{15min} \geq 70 \mu\text{mol/L}$ wykazano u 85% ochotników otrzymujących postać musującą i tylko u 2% – po podaniu tabletki [31]. Również w badaniu Szałek i wsp. u pacjentów po resekcji żołądka stężenie maksymalne paracetamolu po podaniu złożonego leku (paracetamol 325 mg + tramadol 37,5 mg) w postaci

⁴ NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*

musującej było zdecydowanie szybciej osiągnięte w porównaniu do tabletki powlekanej (15 vs. 45 min). Dla postaci musującej uzyskano także istotnie wyższe wartości $AUC_{0-15min}$, $AUC_{0-30min}$, $AUC_{0-45min}$, AUC_{0-1h} , co świadczy o wyższych stężeniach PA w ciągu pierwszej godziny od podania leku, jednak ostatecznie całkowite AUC_{0-t} było porównywalne dla obu postaci leku (25,43 vs. 24,83 mg·h/L) [32]. Można jednak wnioskować, że wchłanianie PA z postaci musującej, w zależności od badania, zachodzi średnio dwa razy szybciej, co oznacza też szybszy początek działania. W przypadku leku podawanego w postaci tabletki należy uwzględnić etap uwalniania (ang. *liberation*), najwolniejszy etap LADMER⁵, który pominięty zostaje w przypadku rozтворów. Uwalnianie leku wiąże się z trzema etapami:

- I. rozpad postaci leku
- II. rozpuszczenie substancji leczniczej
- III. dyfuzja leku do miejsca wchłaniania [33].

Wchłonięcie leku z każdej formacji po podaniu doustnym jest możliwe po uprzednim rozpuszczeniu w płynach żołądka lub jelit. Paracetamol jest przykładem leku, który całkowicie wchłania się w jelicie cienkim. Zmiany pH w obrębie żołądka nie mają zatem wpływu na jego rozpuszczalność i proces absorpcji (w przeciwieństwie do ketoprofenu, który wchłania się w żołądku). Etap ten zachodzi z jednakową szybkością u pacjentów z podwyższonym pH w żołądku (co może wystąpić po przyjmowaniu inhibitorów pompy protonowej, np. omeprazolu), jak i silnie kwaśną treścią żołądkową. Czynnikiem, który na pewno rzutuje na tempo wchłaniania PA w jelitach jest zróżnicowana indywidualnie szybkość opróżniania żołądka, która ostatecznie jednak nie wpływa na ilość wchłoniętego analgetyku (AUC). Należy jednak uwzględnić fakt przyjmowania przez pacjenta leków, które mogą spowalniać szybkość opróżniania żołądka i w konsekwencji t_{max} paracetamolu. Do leków tych zaliczamy: morfinę,

propantelinę, atropinę, oksybutyninę, niektóre leki przeciwdepresyjne. Spowolnione opróżnianie żołądka występuje także u chorych z gastroparą cukrzycową (zaburzenie funkcjonowania przewodu pokarmowego jako efekt neuropatii autonomicznej), a także u pacjentów doświadczających uczucia strachu, czy u osób, którzy po przyjęciu leku przebywają w pozycji leżącej na lewym boku (w przypadku leżących na prawym boku – stężenie początkowe PA było najwyższe). Co ciekawe jednak, zabiegi zespolenia jelitowego, które wiążą się z istotnym skróceniem długości jelita cienkiego i w konsekwencji zmniejszeniem powierzchni wchłaniania, nie zmieniają istotnie absorpcji paracetamolu [33].

Paracetamol zatem wydaje się być dość uniwersalnym analgetykiem. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa i niewiele interakcji może być stosowany w różnych grupach pacjentów, szczególnie ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, ryzykiem powikłań gastroenterologicznych, u osób starszych czy z chorobami nerek [1]. Możliwość podania leku w różnych formacjach gwarantuje uwolnienie paracetamolu w określonym czasie i szybkie wystąpienie efektu farmakologicznego.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Współpraca z firmą *Accord*

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szalek
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 53
✉ szalekedyta@wp.pl

⁵ LADMER – *Liberation* (uwalnianie), *Absorption* (wchłanianie), *Distribution* (dystrybucja), *Metabolism* (metabolizm), *Excretion* (wydalanie), *Response* (odpowiedź farmakologiczna).

Piśmiennictwo

1. Krzyżak-Jankowicz M, Jankowicz R. Metamizol i paracetamol – leki podobne, ale nie takie same. *Med Paliat Prakt.* 2015;9(2):59-65.
2. https://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=643.
3. Józwiak-Bębenista M, Nowak JZ. Czy wiemy już wszystko o paracetamolu? – najnowsze dane na temat mechanizmu działania, efektów ubocznych i preparatów handlowych. *Farm Pol.* 2012;68(12):844-57.
4. Mian P, Allegaert K, Spriet I, et al. Paracetamol in Older People: Towards Evidence-Based Dosing? *Drugs Aging.* 2018. doi: 10.1007/s40266-018-0559-x.
5. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):381-8.
6. Paracetamol Accord. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
7. Karbownik A, Połom W, Porażka J, et al. The effect of total and partial nephrectomy on the pharmacokinetics of intravenous paracetamol in humans. *Acta Pol Pharm.* 2017;74(3):929-35.
8. Siepiak M, Szalek E, Karbownik A, et al. Pharmacokinetics of paracetamol in patients with chronic pancreatitis. *Pharmacol Rep.* 2016;68(4):733-6.
9. Adamska-Dyniewska H. Terapia monitorowana. Łódź: Wydawnictwo TTM; 1998.
10. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=631>
11. Błaszczak J. Farmakokinetyka, metabolizm i hepatotoksyczność paracetamolu po narażeniu pojedynczym i łącznym z trichloroetylenem i N-acetylocysteina. Poznań: Praca doktorska; 2011.
12. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2015.
13. Kujawska M, Murias M. Paracetamol-etanol – złożona interakcja. *Adv Clin Exp Med.* 2004;13(3):497-501.
14. <https://www.leki-informacje.pl/content/paracetamol-co-nowego-0>.
15. Servey J, Chang J. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician.* 2014;90(8):548-55.
16. Neumann-Podczaska A, Nowak T, Wieczorowska-Tobis K. Miejsce paracetamolu wśród leków przeciwbólowych. *Gerontol Pol.* 2013;4: 133-7.
17. Zenger F, Russmann S, Junker E, et al. Decreased glutathione in patients with anorexia nervosa. Risk factor for toxic liver injury? *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(2):238-43.
18. Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988;29(9):1153-7.
19. Dart RC, Green JL, Kuffner EK, et al. The effects of paracetamol (acetaminophen) on hepatic tests in patients who chronically abuse alcohol – a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(3):478-86.
20. Bartels S, Sivilotti M, Crosby D, et al. Are recommended doses of acetaminophen hepatotoxic for recently abstinent alcoholics? A randomized trial. *Clin Toxicol (Phila).* 2008;46(3):243-9.
21. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(4):291-301.
22. Seifert CF, Anderson DC. Acetaminophen usage patterns and concentrations of glutathione and gamma-glutamyl transferase in alcoholic subjects. *Pharmacotherapy.* 2007;27(11):1473-82.
23. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;33(1):95-101.
24. Poulsen HE, Ranek L, Andreassen PB. The hepatic glutathione content in liver diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 1981;41(6):573-6.
25. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther.* 2005;12(2):133-41.
26. Szalek E, Kamińska A, Murawa D, et al. Comparison of the pharmacokinetics of paracetamol from two generic products in patients after total gastric resection. *Pharmacol Rep.* 2011;63(6):1518-25.
27. van Rongen A, Vålitalo PAJ, Peeters MYM, et al. Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(7):833-47.
28. Grattan T, Hickman R, Darby-Dowman A, et al. 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 Biopharm.* 2000;49(3):225-9.
29. Rostami-Hodjegan A, Shiran MR, Ayesh R, et al. A new rapidly absorbed paracetamol tablet containing sodium bicarbonate. I. A four-way crossover study to compare the concentration-time profile of paracetamol from the new paracetamol/sodium bicarbonate tablet and a conventional paracetamol tablet in fed and fasted volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* 2002;28(5):523-31.
30. Sarah Miller, Manjit S. Matharu. Migraine is underdiagnosed and undertreated. *Practitioner.* 2014;258(1774):19-24.
31. Rygnestad T, Zahlsen K, Samdal FA. Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(2):141-3.
32. Szalek E, Murawa D, Grześkowiak E, et al. Zmiany w farmakokinetyce leków doustnych po zabiegach resekcyjnych na żołądku. *Anest Ratow.* 2008;2:448-53.
33. Wyska E. Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. Wrocław: MedPharm Polska; 2013.
34. Recommendations for drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs.