

Hepatotoksyczność paracetamolu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Paracetamol-induced hepatotoxicity – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska, Katarzyna Malesza

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Najczęstszym powodem zgłaszania się pacjentów do ośrodków podstawowej i specjalistycznej opieki zdrowotnej są bóle różnego pochodzenia. Problem ten dotyka każdy przedział wiekowy społeczeństwa, jednak wiele chorób współistniejących i ryzyko polipragmazji sprawiają, że populacją w największym stopniu obciążoną dolegliwościami bólowymi są osoby starsze. W farmakoterapii bólu różnego pochodzenia szczególnie często stosuje się paracetamol (acetaminofen). Ze względu na swoją skuteczność i profil bezpieczeństwa jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu o słabym lub umiarkowanym nasileniu. Za bezpieczną dla osoby dorosłej uznaje się dawkę maksymalnie do 4 g/dobę. Zażywanie paracetamolu w dawkach większych niż zalecana grozi wystąpieniem ciężkich uszkodzeń wątroby. Hepatotoksyczność paracetamolu jest szczególnie niebezpieczna u osób starszych, w przypadku których często trudno jest dostosować odpowiednie dawki leków. **Material i metody.** Przedstawiamy przypadek 66-letniej pacjentki, która zgłosiła się do lekarza rodzinnego z dolegliwościami ze strony układu pokarmowego i spadkiem masy ciała po przebytej infekcji SARS-CoV-2. Wywiad wykazał także ból kręgosłupa, leczony przez tydzień miejscowo maściami rozgrzewającymi oraz doustnie paracetamolem w dawce 2-4 gram/dobę. Pacjentka miała podwyższone wartości ASPAT, ALAT i bilirubiny oraz tkliwą hepatomegalię. **Wyniki.** Pacjentce nakazano odstawienie paracetamolu i zastosowanie terapii przeciwbólowej z użyciem systemu transdermalnego z buprenorfiną. **Wnioski.** Opisany przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności na skutek terapii paracetamolem. *Geriatrics 2021; 15: 52-60. doi: 10.53139/G.20211508.*

Słowa kluczowe: paracetamol, acetaminofen, działania niepożądane leku, uszkodzenie wątroby

Summary

Background. The primary reason for patients to come to primary and specialized health care centers are pains of various origins. This problem affects each age group of society, but many comorbidities and the risk of polypharmacy make the elderly population the most burdened with pain. A drug that is particularly often used in the pharmacotherapy of pain of various origins is paracetamol (acetaminophen). Due to its efficacy and safety profile, it is the drug of first choice for the treatment of mild to moderate pain. A dose of up to 4 g/day is considered safe for an adult. Taking paracetamol in doses higher than recommended may lead to severe liver damage. The hepatotoxicity of paracetamol is especially dangerous in the elderly, for whom it is often difficult to adjust the appropriate doses of drugs. **Material and methods.** We describe a case report of a 66-year-old female patient who reported to the family doctor with gastrointestinal complaints and weight loss after SARS-CoV-2 infection. The interview also revealed back pain, treated for a week with topical warming ointments and paracetamol in a dose of 2-4 grams/day p.o. The patient had elevated values of ASPAT, ALAT and bilirubin and tender hepatomegaly. **Results.** The patient was ordered to discontinue paracetamol and analgesic therapy using transdermal buprenorphine was introduced. **Conclusions.** Described case confirms the risk of hepatotoxicity resulting from paracetamol therapy. *Geriatrics 2021; 15: 52-60. doi: 10.53139/G.20211508*

Keywords: paracetamol, acetaminophen, adverse drug reactions, liver damage, DILI

Wstęp

Paracetamol (acetaminofen), aktywny metabolit fenacetyny, jest jednym z najczęściej stosowanych nieopiodowych środków przeciwbólowych. Działanie leku związane jest z hamowaniem syntezy prostaglandyn w OUN. Substancja ta została zsyntetyzowana i przebadana klinicznie w XIX wieku, jednak dopiero na początku lat 50. XX wieku po wycofaniu nefrotoksycznej fenacetyny stała się powszechnie stosowanym lekiem. Paracetamol już od 1955 roku jest dostępny bez recepty jako preparat pojedynczy lub w połączeniu z innymi substancjami. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) może on być stosowany we wszystkich trzech etapach leczenia, w zależności od intensywności odczuwanego bólu. W przypadku bólów o umiarkowanym nasileniu substancja ta może być stosowana razem z niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi (NLPZ). Gdy ból utrzymuje się lub nasila, paracetamol jest stosowany jako dodatkowy lek przeciwbólowy w połączeniu ze słabymi (np. kodeina, tramadol) lub silnymi (np. morfina, fentanyl) opioidami. Paracetamol jest lekiem z wyboru u pacjentów, u których stosowanie NLPZ jest przeciwwskazane, np. w przypadku wrzodów żołądka, nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, zaburzeń krzepnięcia krwi, u kobiet w ciąży i karmiących oraz dzieci [1-3]. Mimo dobrego profilu bezpieczeństwa w dawkach terapeutycznych, paracetamol przyjmowany w dużych ilościach może działać hepatotoksycznie. Zalecana dawka tej substancji dla dorosłych to 650 mg do 1000 mg co 4 do 6 godzin, nie więcej niż 4 gramy dziennie. W przypadku dzieci dawka wynosi 15 mg/kg co 6 godzin, do 60 mg/kg/dobę. Do toksycznego uszkodzenia wątroby może dojść po jednorazowym przyjęciu ponad 6 g leku [4]. Uszkodzenie wątroby (w tym piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, zapalenie wątroby z cytolizą) diagnozuje się przede wszystkim u osób starszych, osób z chorobą alkoholową, pacjentów z chorobami wątroby, przewlekle niedożywionych oraz otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe [3]. Zatrucie paracetamolem jest najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności wątroby [4,5]. Hepatotoksyczność leku jest drugą najczęstszą przyczyną przeszczepów wątroby na świecie i najczęstszą przyczyną przeszczepów wątroby w Stanach Zjednoczonych, w których przedawkowanie leku przyczynia się do 56 000 wizyt na oddziałach ratunkowych, 2600 hospitalizacji i 500 zgonów rocznie [7].

Opis przypadku

Do lekarza rodzinnego zgłosiła się 66-letnia pacjentka, skarżąca się na trwające od trzech dni dolegliwości ze strony układu pokarmowego (ból brzucha, nudności i wymioty). Przeprowadzony wywiad ujawnił nowy problem zdrowotny- dolegliwości bólowe kręgosłupa, które pacjentka leczyła przez tydzień miejscowo maściami rozgrzewającymi oraz doustnie paracetamolem w dawce 2-4 gram/dobę w zależności od natężenia bólu. Pacjentka od 5 lat stosuje skuteczną i bezpieczną terapię hipotensyjną (amlodypina 5 mg, perinidopril 5 mg). Miesiąc przed wizytą u pacjentki zdiagnozowano zakażenie wirusem SARS-CoV-2, leczone w warunkach domowych lekami przeciwgorączkowymi (kwas acetylosalicylowy, metamizol, paracetamol), które przyczyniło się do redukcji masy ciała o 5 kg. Złe samopoczucie po zakażeniu (uczucie osłabienia, zmniejszone łaknienie) zmieniło sposób odżywiania się (potrawy gotowane, mniejsza ilość składników pokarmowych), co doprowadziło do dalszego spadku wagi o 5 kilogramów do 52 kg. Chora nigdy nie paliła papierosów i nie nadużywała alkoholu. Przeprowadzona diagnostyka laboratoryjna wykazała podwyższone wartości aminotransferazy ASPAT (88 U/L) i ALAT (122 U/L) oraz stężenie bilirubiny 1,6 mg/dl. Badanie palpacyjne wykazało tkliwą hepatomegalię. Ponieważ pacjentka nie zgodziła się na hospitalizację w warunkach ambulatoryjnych, padano jej metoklopramid (i.v.) oraz płyn wieloelektrolitowy (i.v.). Zakazano dalszego stosowania paracetamolu, który został zidentyfikowany jako powód występujących dolegliwości. Zalecono dietę lekkostrawną, wątrobową oraz stosowanie asparaginianu ornityny 6,0 g/dobę, fosfolipidów 0,9 g/dobę oraz omeprazolu 20 mg/dobę. Przeprowadzone po tygodniu badanie krwi wykazało spadek oznaczanych parametrów do wartości referencyjnych. Jako lek przeciwbólowy pacjentka stosuje obecnie system transdermalny z buprenorfiną.

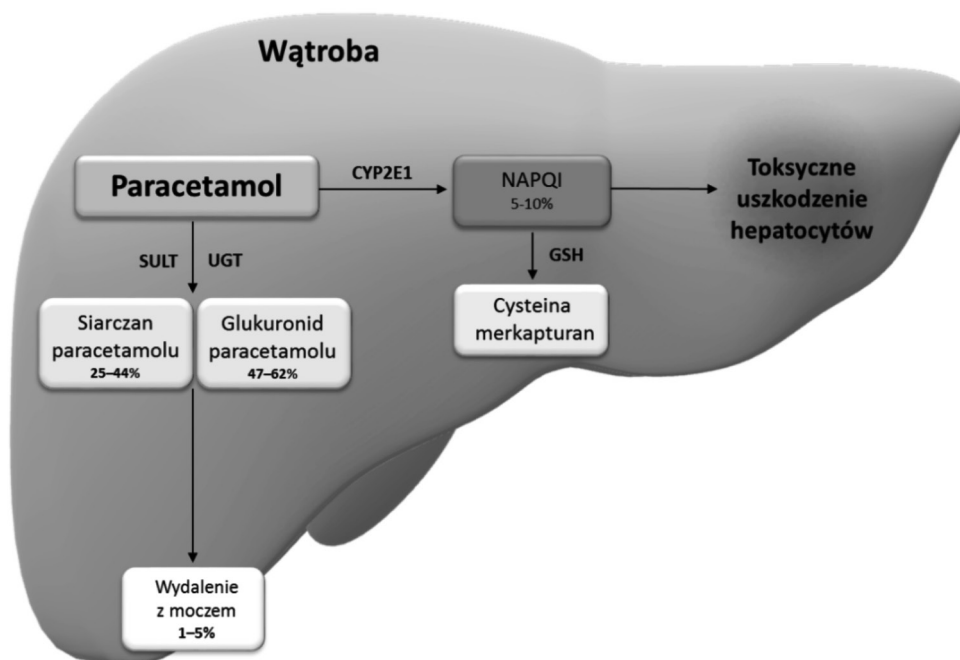
Omówienie

Każdy rodzaj bólu a przede wszystkim przewlekły (związany z uszkodzeniem tkanek i trwający co najmniej 3 miesiące) wiąże się z cierpieniem, niepełnosprawnością, izolacją społeczną oraz większymi kosztami i obciążeniem dla systemów opieki zdrowotnej [8]. Częstość występowania bólu u osób w wieku powyżej 60 lat jest dwukrotnie większa niż u osób młodszych i dotyczy 45–85% tej populacji. Osoby starsze częściej doświadczają bólu spowodowanego

chorobami zwyrodnieniowymi, procesem nowotworowym i stanami neuropatycznymi (np. neuropatia cukrzycowa, neuralgia). Są również częściej niż osoby w młodsze poddawane zabiegom operacyjnym, co zwiększa ryzyko odczuwania ostrego bólu. Ból (przeważnie przewlekły) jest jednym z najczęstszych problemów osób starszych i bardzo częstym wskazaniem do farmakoterapii [9,10]. Farmakoterapia bólu przewlekłego u osób starszych zwykle jest tylko częściowo skuteczna i często ograniczona przez działania niepożądane stosowanych leków przeciwbólowych, takie jak obrzęki, zaparcia, zaburzenia funkcji poznawczych i zwiększone ryzyko upadków. Ponadto w badaniach klinicznych, w których testowane są metody leczenia bólu przewlekłego, osoby starsze są niedostatecznie reprezentowane – stąd potencjalny wpływ polipragmatyki i profil bezpieczeństwa wciąż pozostają nie w pełni określone [8,11]. Od wielu lat lekiem pierwszego rzutu zalecanym do leczenia łagodnego do umiarkowanego bólu i gorączki jest paracetamol. Lek ten można stosować w u osób w każdym wieku, szczególnie u osób

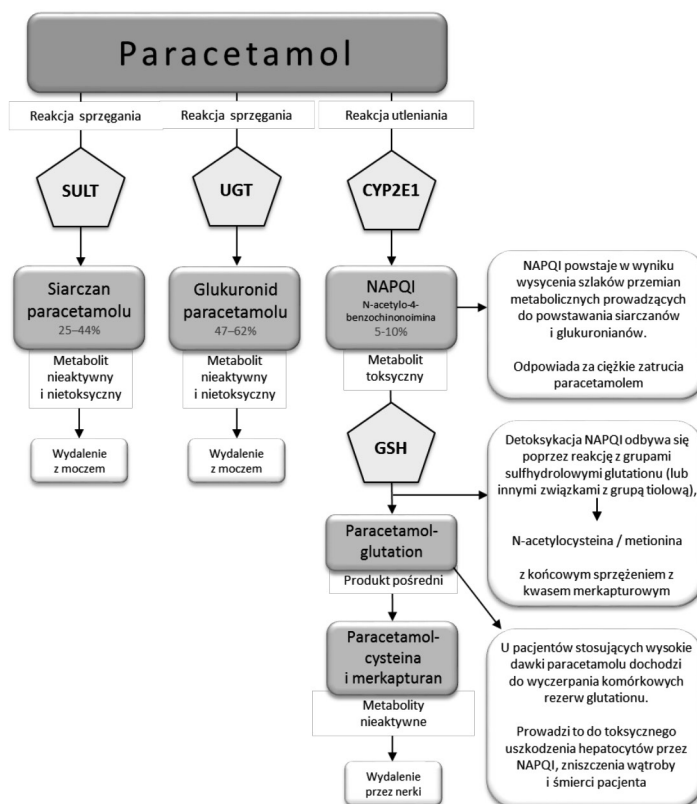
starszych, u których stosowanie NLPZ i opioidów zwiększa ryzyko polipragmatyki. Na rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele postaci preparatów z tą substancją – doustnych (np. tabletki, syropy, tabletki do rozpuszczania, proszki w saszetkach do sporządzania roztworów) oraz pozajelitowych (czopki, iniekcje). Lek jest też dostępny w preparatach złożonych z innymi substancjami przeciwbólowymi (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, kodeina, propyfenazon, tramadol, kofeina) [3,12].

Paracetamol po podaniu doustnym jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego (biodostępność 70-90%) a jego maksymalne stężenie we krwi występuje w ciągu 0,5-1 godziny [13,3]. Substancja ta jest intensywnie metabolizowana na drodze różnych szlaków w wątrobie (ryciny 1 i 2) – u dorosłych do glukuronidu paracetamolu (47–62%) i siarczanu paracetamolu (25–44%) jako głównych metabolitów (85–90%), natomiast 1–5% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Niewielka frakcja (5–10%) paracetamolu jest utleniana przez cytochrom



Rycina 1. Schemat przedstawiający uproszczony szlak metaboliczny paracetamolu w wątrobie. CYP2E1- Cytochrom P450 2E1, GSH- Glutation, NAPQI- N-acetylo-p-benzochinonoimina, SULT- Sulfotransferaza, UGT- UDP-glukuronozylotransferaza. Opracowano na podstawie Yoon i wsp. [18].

Figure 1. Diagram showing the simplified metabolic pathway of paracetamol in the liver. CYP2E1- Cytochrome P450 2E1, GSH- Glutathione, NAPQI- N-acetyl-p-benzoquinonoimine, SULT- Sulfotransferase, UGT- UDP-glucuronosyltransferase. Based on Yoon et al. [18].



Rycina 2. Szlaki metabolizmu paracetamolu w organizmie człowieka. CYP2E1- Cytochrom P450 2E1, GSH- Glutation, NAPQI- N-acetylo-p-benzochinonoimina, SULT- Sulfotransferaza, UGT- UDP-glukuronozylotransferaza. Opracowano na podstawie Mian i wsp. [17].

Figure 2. The pathways of paracetamol metabolism in the human body. CYP2E1- Cytochrome P450 2E1, GSH- Glutathione, NAPQI- N-acetyl-p-benzoquinonimine, SULT- Sulfotransferase, UGT- UDP-glucuronosyltransferase. Based on Mian et al. [17].

P450 (CYP450), głównie przez CYP2E1, do reaktywnego metabolitu N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI), który kowalencyjnie wiąże się z białkami w hepatocytach, co prowadzi do martwicy komórek wątroby, stanowiąc główny mechanizm hepatotoksyczności wywołanej paracetamolem [13-16]. W przypadku dawek terapeutycznych NAPQI jest sprzęgany z glutationem, by następnie zostać wydalonym drogą nerkową w postaci nietoksycznych metabolitów (cysteina, merkapturan, metylotioacetamol, metanosulfinyloparacetamol) [3,15]. Jednakże rezerwy glutationu mogą zostać wyczerpane (np. w przypadku przedawkowania leku, stanach niedożywienia czy u osób z chorobą alkoholową) zwiększając ryzyko ostrego uszkodzenia wątroby. Do grupy szczególnego ryzyka uszkodzenia wątroby po paracetamolu należą osoby z przewlekłą

chorobą wątroby, przewlekle otrzymujące leki i substancje indukujące cytochrom P450 (np. leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwgruźlicze, opioidy, a także zioła i suplementy diety, takie jak ziele dziurawca, ziele ożanki, czosnek) oraz osoby palące papierosy [3,17-20]. Wyniki badań sugerują różnicowany wpływ etanolu na hepatotoksyczny efekt paracetamolu, zależny od kolejności zastosowania paracetamolu i alkoholu, a także od przedziału czasowego dzielącego przyjęcie tych substancji oraz ilości, w jakiej były spożyte [21]. Ponieważ oba związki są konkurencyjnymi substratami dla CYP2E1, jego wykorzystanie przez etanol zmniejsza produkcję NAPQI- spożycie alkoholu można uznać za mechanizm ochronny przed hepatotoksycznym działaniem paracetamolu. Efekt ten obserwuje się podczas intensywnego (lecz nie przewlekłego)

spożywania alkoholu. Przewlekłe spożywanie alkoholu wywiera odwrotny efekt, nasila hepatotoksyczność leku poprzez zwiększenie syntezy i aktywności CYP2E1, jak również zmniejszenie produkcji glutationu. Mimo zwiększonego ryzyka niewydolności wątroby w przypadku przewlekłego alkoholizmu w połączeniu z przedawkowaniem paracetamolu, w przypadku dawek terapeutycznych leku alkoholizm zdaje się nie zwiększać ryzyka wystąpienia tego powikłania [18,19].

Do uszkodzeń wątroby spowodowanych paracetamolem predysponują również czynniki genetyczne (odmienne polimorfizmy genetyczne enzymów CYP i ich poziomy aktywności wpływają na zdolność do metabolizowania leku a przez to także na skłonności do wytwarzania toksycznego NAPQI) oraz wiek pacjenta. Lek może być stosowany w całej populacji, jednakże wraz z wiekiem pacjenta wzrasta ryzyko jego hepatotoksyczności. U młodszych pacjentów rokowania w przypadku ostrej niewydolności wątroby spowodowanej paracetamolem są lepsze ze względu na większą w tej populacji masę komórek wątroby, a także ich zwiększoną zdolność do regeneracji. Powyżej 40 roku życia wzrasta ryzyko ostrej niewydolności wątroby, konieczności przeszczepu tego organu i zgonu w wyniku przedawkowania paracetamolu [18,19]. Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) paracetamolu w postaci doustnej zalecają dla dorosłych dawkę od 0,5 do 1 g co 4-6 godzin, do maksymalnie 4 g na 24 godzin bez konieczności zmniejszania dawki dla osób starszych [3], chociaż dostępne są badania sugerujące odmienną farmakokinetykę leku w tej populacji wiekowej [22]. W badaniu przeprowadzonym przez Divoll i wsp. porównano stężenia paracetamolu w osoczu 28 pacjentów: 16 zdrowych młodych ludzi w wieku 22–39 lat i 12 sprawnych osób starszych w wieku 61–78 lat. Uczestnicy badania trzykrotnie otrzymali 650 mg leku w następujących podaniach: 1) dożylny 5-minutowy wlew; 2) doustne dwóch tabletki 325 mg; 3) doustne 650 mg płynnej postaci. W grupie osób starszych wykazano mniejszą biodostępność obu preparatów doustnych, lecz różnica była graniczna ($P < 0,05$) [23]. W obserwacyjnym badaniu kohortowym Mitchell i wsp. zbadał wpływ starzenia się i osłabienia na bezpieczeństwo stosowania paracetamolu u pacjentów hospitalizowanych. Uczestnikami były osoby młode (18–55 lat, $n = 19$), sprawne osoby starsze (≥ 70 lat, $n = 24$) i słabsze starsze osoby (≥ 70 lat, $n = 28$), które nie przyjmowały paracetamolu przez 7 dni przed przyjęciem do szpitala. Pacjentów podzielono

na 2 grupy: kontrolną, nie otrzymującą leku i grupę badaną – uczestnicy otrzymywali paracetamol regularnie 3–4 g/dobę, maksymalnie 3g/dobę w przypadku starszych pacjentów. Oznaczone w 5. dniu stężenie leku w surowicy było najwyższe u starszych, słabych uczestników ($p < 0,005$). W obu grupach starszych pacjentów średnie stężenia paracetamolu w osoczu były wyższe pomimo stosowania przez nich mniejszych dobowych dawek leku [24]. W innym badaniu odnotowano związek między zmniejszonym klirensiem paracetamolu a wiekiem i osłabieniem pacjentów. W grupie pacjentów w dobrym stanie ogólnym, poddawanych zabiegom ortopedycznym, osoby w wieku 80–90 lat miały większe stężenia paracetamolu w osoczu po 8 godzinach po zakończeniu wlewu 1 g leku niż młodsze osoby dorosłe. W grupie osób w wieku 80–90 lat przeważały kobiety, które często mają mniejszą masę ciała i niższy wzrost w porównaniu z mężczyznami, co mogło w pewnym stopniu wpłynąć na spadek klirensu leku (3,3 ml/min/kg w wieku 70–80 lat i 80–90 lat i 4,6 ml/min/kg w kohorcie 20–40 lat). Objętość dystrybucji była mniejsza u starszych pacjentów. Wiek i płeć są zatem ważnymi czynnikami wpływającymi na farmakokinetykę paracetamolu [25]. W badaniu Wynne i wsp. wskazano na związek między wiekiem, słabością fizyczną i wielkością wątroby a reakcjami koniugacji paracetamolu. W badaniu wzięło udział 19 sprawnych (średni wiek 26 lat), 20 sprawnych (średni wiek 73 lata) i 8 słabszych, hospitalizowanych osób (średni wiek 82 lata), z różnymi schorzeniami przewlekłymi (np. chorobami naczyniowo-mózgowymi i chorobami układu mięśniowo-szkieletowego). Średnia objętość wątroby wynosiła 1124 ml w grupie młodej, 1091 ml w zdrowej grupie starszej i 843 ml w słabszej starszej grupie. Klirens paracetamolu w przeliczeniu na masę ciała był znacznie mniejszy u zdrowych osób w podeszłym wieku (234 ml/min/l wątroby) niż u zdrowych młodych osób (251 ml/min/l wątroby), a najmniejszy u słabych osób w podeszłym wieku (157 ml/min/l wątroby). Związane z wiekiem zmiany klirensu leku tłumaczono zarówno zmianami masy wątroby, jak i ogólnego stanu zdrowia [26]. Mian i wsp. przeprowadził przegląd piśmiennictwa dotyczącego badań analizujących farmakokinetykę i profil bezpieczeństwa paracetamolu u osób starszych (> 60 lat). Spośród 6088 zidentyfikowanych artykułów, wyselekcjonowano 20 prac, których analiza nie wykazała wpływu wieku na proces wchłaniania leku. Natomiast zaobserwowano zmniejszenie (3,9–22,9%) objętości dystrybucji

(Vd) u zdrowych starszych pacjentów i dalsze zmniejszenie Vd (20,3%) u słabszych starszych pacjentów w porównaniu z młodszymi osobami. Podobnie jak w przypadku Vd, wiek i słabszy stan zdrowia pacjentów zmniejszały klirens paracetamolu (29–45,7 i 37,5%) w porównaniu z osobami młodszymi. Autorzy przeglądu stwierdzili, że ze względu na ograniczoną ilość dostępnych badań trudno jest jednoznacznie ustalić bezpieczną dawkę terapeutyczną tego leku zarówno dla słabszych osób starszych, jak i tych cieszących się dobrym stanem zdrowia [17].

Ryzyko uszkodzenia wątroby związane z przedawkowaniem paracetamolu jest dobrze znane, jednak powikłanie to może być także rezultatem przyjmowania standardowych dawek leku. Eriksson i wsp. przedstawił dwa takie przypadki u osób dorosłych. Pierwszy wystąpił u 25-letniego mężczyzny (dotychczas zdrowego, nienadużywającego alkoholu), który z powodu bólu brzucha przyjmował maksymalnie 5-6 g paracetamolu w powtarzanych dawkach 0,5-1 g na raz, przez 2-3 dni. U przebywającego wówczas na wakacjach pacjenta rozwinął się u niego żołądka i jelit z nasilającymi się skurczami brzucha i biegunką. Podczas hospitalizacji podanie 1 g chloramfenikolu nie poprawiło stanu zdrowia chorego, który z powodu nudności i wymiotów nie był w stanie przyjmować żadnego płynu. Zauważone podczas powrotnego lotu z wakacji zażółcenie skóry wymusiło hospitalizację na oddziale zakaźnym. Wykonane przy przyjęciu do szpitala badania laboratoryjne wykazały przekraczające wartości referencyjne stężenie bilirubiny i kreatyniny, poziomy aminotransferazy alaninowej (ALAT), aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT) i wskaźnika protrombinowego. Badania ultrasonograficzne wątroby i nerek nie wykazały zmian nowotworowych i innych stanów patologicznych. Gwałtowne pogorszenie stanu zdrowia (pacjent zapadł w śpiączkę) wymusiły podłączenie chorego do respiratora. Został on następnie skierowany do innego szpitala w celu oceny konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby z powodu piorunującej niewydolności wątroby o nieznanej etiologii. Poprawa kliniczna (spadek poziomu ASPAT i ALAT, poprawa diurezy, powrót świadomości) spowodowała odłączenie chorego od respiratora i rezygnację z przeszczepu wątroby. Przy przyjęciu do pierwszego szpitala nie można było ustalić stężenia paracetamolu we krwi pacjenta. Mimo to postawiono diagnozę hepatotoksyczności spowodowanej tym lekiem, do której najprawdopodobniej przyczyniło się zapalenie żołądka

i jelit wywołane przez *Campylobacter* oraz odwodnienie. Chory został wypisany 10 dni po przyjęciu do drugiego szpitala. Nadal miał wysoki poziom bilirubiny i ALAT, które powróciły do normy po około 3 tygodniach od przyjęcia do szpitala. Drugi przypadek wystąpił u 46-letniej dotychczas zdrowej kobiety stosującej 1 g paracetamolu od 3 do 4 razy dziennie. Pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu trwającego ponad 40 godzin bólu brzucha. Badaniu USG jamy brzusznej nie wykazało zmian chorobowych w wątrobie, śledzionie i nerkach. W badaniach laboratoryjnych odnotowano podwyższoną aktywność transaminaz i stężenie kreatyniny. Przeprowadzony wywiad z chorą wykluczył spożywanie alkoholu i przyjmowanie leków hepatotoksycznych. Pogorszenie stanu zdrowia chorej (zaburzenia świadomości, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych i podwyższony wskaźnik protrombiny) spowodowało przekazanie chorej do innego szpitala w celu oceny pod kątem wykonania przeszczepu wątroby z powodu piorunującej niewydolności wątroby niewiadomego pochodzenia. Badania wykluczyły zapalenia wątroby typu A, B i C. Kontakt z mężem pacjentki ujawnił jednak jej problem, przewlekłe spożywanie alkoholu. Poprawa stanu klinicznego pomimo braku normalizacji stężenia bilirubiny i kreatyniny umożliwiła wypisanie pacjentki do domu po 20 dniach od przyjęcia [27]. Kurtovic i wsp. opisali przypadek hepatotoksyczności paracetamolu u 53-letniej kobiety z chorobą nowotworową, na skutek przyjmowania leku w dawce dobowej 4 gramy (przy braku równoczesnego stosowania leków indukujących enzymy wątrobowe). Stosowana u niej terapia onkologiczna (chemioterapia i radioterapia) spowodowała spadek masy ciała (o 8 kg masy). Niedożywioną pacjentkę przyjęto do szpitala w celu przygotowania do brachyterapii. Po wykonaniu zabiegu, po okresie postu trwającym około 20 godzin pacjentka otrzymała paracetamol, po czym nie przyjmowała pokarmów przez kolejne 18 godzin. Cztery dni po rozpoczęciu leczenia paracetamolem u kobiety odnotowano podwyższony poziom ASPAT i ALAT, a w kolejnym dniu pojawiły się silne nudności, dyskomfort w prawym górnym kwadrancie i tkliwa hepatomegalia. Przeprowadzone w kolejnych dniach badania wykazały podwyższone wartości ASPAT i ALAT, bilirubiny, γ -glutamylotransferazy i alkalicznej fosfatazy. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych, po stwierdzeniu niskiego prawdopodobieństwa obecności innych stanów chorobowych i innych pole-

kowych przyczyn hepatotoksyczności rozpoznano ciężkie uszkodzenie wątroby związane z paracetamolem, którego podawanie zostało wstrzymane. Późniejsza ekspozycja pacjentki na paracetamol w dawce od 1,3 do 2,6 g dziennie do trzech razy w tygodniu, przy trwającym jak poprzednio stanie ograniczenia spożycia pokarmu i niedożywienia, nie wywołała objawów hepatotoksyczności. Zdaniem autorów fenomen uszkodzenia wątroby przez paracetamol w dawkach terapeutycznych nie jest rezultatem idiosynkryzji, lecz wynika z niedostosowania dawek dla pacjentów niedożywionych i ograniczających spożywanie posiłków [28]. Kilka badań eksperymentalnych i klinicznych sugeruje, że ostra hepatotoksyczność paracetamolu może być częstsza i mieć cięższy przebieg także u osób otyłych i cierpiących na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD). Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że choroby te są często związane z wyższą aktywnością wątrobowego CYP2E1, który generuje większe poziomy toksycznego metabolitu NAPQI. Jednak niektóre otyłe osoby nie wykazują wysokiej aktywności CYP2E1, a zatem mogą nie być narażone na uszkodzenie wątroby wywołane przez paracetamol [29]. Z drugiej strony, leczenie NAFLD obejmujące zmianę stylu życia, a w niektórych przypadkach leczenie operacyjne jakim jest rękawowa resekcja żołądka, może nieść za sobą powikłania w postaci niedoborów witamin i składników odżywczych oraz wpływać na metabolizm leków. Przypadek taki został opisany przez Abusabeib i wsp. Kobieta w wieku 26 lat zgłosiła się na izbę przyjęć z powodu trwających trzy tygodnie nudności, wymiotów i silnego bólu w nadbrzuszu promieniującego do pleców, który w niewielkim stopniu tracił na sile przy podaniu paracetamolu. Poza tym, pacjentka zgłosiła zmęczenie i drętwienie opuszków palców, które ustąpiło samoistnie. Dwa miesiące przed zgłoszeniem się do szpitala kobieta przeszła operację rękawowej resekcji żołądka z powodu otyłości klasy 3 (BMI 40 kg/m²), która doprowadziła do utraty wagi z 95 kg do 79 kg. Po operacji kobieta tolerowała dietę z pokarmów w postaci rozdrobnionej. Pacjentka zaprzeczyła przebyciu transfuzji krwi, paleniu, spożywaniu alkoholu, niedawnym podróżom czy kontaktom z chorymi, jednak przyznała się do nieprzestrzegania spożywania zalecanych preparatów multiwitaminowych i wysokobiałkowych. Tkliwość prawego górnego kwadrantu brzucha, łagodne odchylenia w profilu enzymów wątrobowych, USG wątroby wykazujące

echogeniczność mięszu oraz zapalenie pęcherzyka żółciowego wymusiły hospitalizację, podczas której zdiagnozowano ostrą niewydolność wątroby. Zdaniem autorów mogła ona wynikać z koincydencji niedożywienia z niedoborem witamin w połączeniu z jednoczesnym stosowaniem maksymalnej dawki terapeutycznej paracetamolu i możliwym niedoborem glutationu [30]. Stan niedożywienia opisywany przez Kurtovic i wsp. oraz przypadek własny wskazują rolę ostrego i przewlekłego niedożywienia w zwiększonej toksyczności paracetamolu, zwłaszcza w przypadku jego wielokrotnego podania. Sugeruje się, że stan niedożywienia redukuje wątrobowy glutation, a tym samym zmniejsza zdolność do detoksykacji NAPQI, prowadząc do zwiększonego ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu. Ponadto uważa się, że zmniejszona podaż pokarmu redukuje magazynowanie glikogenu w wątrobie, przez co osłabia się zdolność koniugacji UGT (niezbędnego do przekształcania paracetamolu do nietoksycznego glukuronidu), co ostatecznie skutkuje utlenianiem większej części paracetamolu do hepatotoksycznego NAPQI. Stan niedożywienia czasem może być jednak trudny do oceny klinicznej, w szczególności niedożywienie białkowo-kaloryczne, które często może w współistnieć z przewlekłym spożywaniem alkoholu oraz z współistniejącymi ostrymi lub przewlekłymi chorobami. Czynniki te mogą zwiększać ryzyko toksyczności paracetamolu samodzielnie lub w połączeniu i z tego względu twierdzenie, że niedożywienie samo w sobie zwiększa ryzyko toksyczności tego leku, może być nieprawidłowe [31]. Dlatego identyfikacja wszystkich czynników ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu u danego pacjenta jest bardzo istotna.

Wnioski

Paracetamol to od wielu lat lek pierwszego rzutu w terapii łagodnego i umiarkowanego bólu. Chociaż dowody na jego skuteczność przeciwbólową w niektórych stanach chorobowych zostały zakwestionowane, jest on stosowany sam lub w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi. Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) paracetamolu w postaci doustnej dopuszczają u dorosłych maksymalną dawkę leku 4 g na dobę bez konieczności zmniejszania dawki dla osób starszych, chociaż farmakokinetyka leku może zmieniać się wraz z wiekiem i narastającym zjawiskiem wielochorobowości w populacji geriatrycznej. Hepatotoksyczność paracetamolu związana z jego

przedawkowaniem jest dobrze znana, jednak istnieją dowody na to, że uszkodzenie wątroby może być również spowodowane standardowymi dawkami leku. Ponadto u osób starszych mogą występować czynniki ryzyka hepatotoksyczności (np. niedożywienie, stosowanie leków indukujących cytochrom P450) przez co są one bardziej podatne na wystąpienie tego powikłania. Z tego względu jest to grupa pacjentów wymagająca szczególnej obserwacji podczas terapii paracetamolem.

Konflikt interesów / Conflict of interest
None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Katarzyna Korzeniowska
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
☎ (+48 61) 853 31 61
✉ katarorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Brune K, Renner B, Tiegls G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain*. 2015;19(7):953-65. doi: 10.1002/ejp.621. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25429980.
2. Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini MG i wsp. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):95-101. PMID: 28379590.
3. www.urpl.gov.pl
4. Ye H, Nelson LJ, Gómez Del Moral M i wsp. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2018;24(13):1373-85.
5. Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(8):879-92. doi: 10.1080/15563650.2017.1317349. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28447858.
6. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 17;137(12):947-54. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007. PMID: 12484709.
7. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28722946.
8. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13;93:284-90. doi: 10.1016/j.pnpb.2019.04.006. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31004724; PMCID: PMC6538291.
9. Pickering G. (2018) Epidemiology of Pain in Older People. In: Pickering G., Zwakhalen S., Kaasalainen S. (eds) *Pain Management in Older Adults. Perspectives in Nursing Management and Care for Older Adults*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71694-7_1
10. Noroozian M, Raeesi S, Hashemi R i wsp. Pain: The Neglect Issue in Old People's Life. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(9):1773-8. doi: 10.3889/oamjms.2018.335. PMID: 30338006; PMCID: PMC6182540.
11. Esses G, Deiner S, Ko F i wsp. Chronic Post-Surgical Pain in the Frail Older Adult. *Drugs Aging*. 2020;37(5):321-9. doi: 10.1007/s40266-020-00761-2. PMID: 32297246.
12. <https://indeks.mp.pl/leki>
13. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF i wsp. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(8):416-26. doi:10.1097/FPC.0000000000000150
14. Flint RB, Mian P, van der Nagel B i wsp. Quantification of Acetaminophen and Its Metabolites in Plasma Using UPLC-MS: Doors Open to Therapeutic Drug Monitoring in Special Patient Populations. *Ther Drug Monit*. 2017;39(2):164-71. doi: 10.1097/FTD.0000000000000379. PMID: 28169862.
15. Kulo A, Peeters MY, Allegaert K i wsp. Pharmacokinetics of paracetamol and its metabolites in women at delivery and post-partum. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(3):850-60. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04402.x
16. Murray KF, Messner DJ, Kowdley KV. Chapter 58 – Mechanisms of Hepatocyte Detoxification, Editor(s): Leonard R. Johnson, *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Fourth Edition)*, Academic Press, 2006, Pages 1483-504, ISBN 9780120883943, <https://doi.org/10.1016/B978-012088394-3/50061-1>.
17. Mian P, Allegaert K, Spriet I i wsp. Paracetamol in Older People: Towards Evidence-Based Dosing? *Drugs Aging*. 2018;35(7):603-24. doi: 10.1007/s40266-018-0559-x. PMID: 29916138; PMCID: PMC6061299.
18. Yoon E, Babar A, Choudhary M i wsp. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(2):131-42. doi: 10.14218/JCTH.2015.00052. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27350943; PMCID: PMC4913076.

19. Rotundo L, Pysopoulos N. Liver injury induced by paracetamol and challenges associated with intentional and unintentional use. *World J Hepatol.* 2020;12(4):125-136. doi: 10.4254/wjh.v12.i4.125. PMID: 32685105; PMCID: PMC7336293.
20. Stine JG, Chalasani NP. Drug Hepatotoxicity: Environmental Factors. *Clin Liver Dis.* 2017;21(1):103-13. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.008
21. Kujawska M, Murias M. Paracetamol-etanol – złożona interakcja. Paracetamol–Ethanol – Complicated Interaction. *Adv Clin Exp Med* 2004;13(3):497-501.
22. What dose of paracetamol for older people? *Drug Ther Bull.* 2018;56(6):69-72. doi: 10.1136/dtb.2018.6.0636. PMID: 29903753.
23. Divoll M, Ameer B, Abernethy DR i wsp. Age does not alter acetaminophen absorption. *J Am Geriatr Soc* 1982;30:240–4.
24. Mitchell SJ, Hilmer SN, Murnion BP i wsp. Hepatotoxicity of therapeutic short-course paracetamol in hospital inpatients: impact of ageing and frailty. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(3):327-35. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01193.x. PMID: 21545612.
25. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R i wsp. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in elderly patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):121-9. doi: 10.2165/11537240-000000000-00000. PMID: 21241071.
26. Wynne HA, Cope LH, Herd B i wsp. The association of age and frailty with paracetamol conjugation in man. *Age Ageing.* 1990;19(6):419-24. doi: 10.1093/ageing/19.6.419. PMID: 2285011.
27. Eriksson LS, Broomé U, Kalin M, I wsp. Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *J Intern Med.* 1992;231(5):567-70. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00976.x. PMID: 1602296.
28. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med.* 2003;253(2):240-3. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01097.x. PMID: 12542566.
29. Massart J, Begriche K, Moreau C i wsp. Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *J. Clin. 2017. Transl Res.* 3,212-32. 10.18053/jctres.03.2017S1.006
30. Abusabeib A, El Ansari W, Alobaidan J i wsp. First Case Report of Fulminant Hepatitis After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Associated with Concomitant Maximal Therapeutic Dose of Acetaminophen Use, Protein Calorie Malnutrition, and Vitamins A and D, Selenium, and Glutathione Deficiencies. *Obes Surg.* 2021;31(2):899-903. doi: 10.1007/s11695-020-04999-y
31. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(2):147-60. doi:10.1007/s00228-017-2356-6