

Paracetamol (acetaminofen)

– dawki skuteczne i bezpieczne

Blisko 2 proc. obywateli USA każdego dnia zażywa leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i niesteroidowe przeciwzapalne. W latach 1991–1995 sprzedaż leków OTC (bez recepty) wzrosła z 370 mln do 2,62 miliardów dolarów. W USA dostępnych jest blisko 150 produktów aspiryny, pochodnych kwasu salicylowego, ibuprofenu, naproxenu, ketoprofenu i acetaminofenu, również w postaci leków złożonych.

Badania kliniczne i publikacje wyników wskazują na **acetaminofen (paracetamol)** jako lek pierwszego wyboru do zwalczania bólu i gorączki. Rekomendacje te zostały opracowane na podstawie badań potwierdzających **skuteczność i najwyższe bezpieczeństwo acetaminofenu. O skuteczności** leku decydują dwa parametry:

- 1) C_{max} – maksymalne stężenie leku, zwane inaczej stężeniem terapeutycznym,
- 2) T_{max} – czas konieczny do osiągnięcia stężenia terapeutycznego.

O T_{max} decyduje czas wchłaniania leku, który dla doustnych form acetaminofenu wynosi 5–30–120 min. Po typowej tabletkie paracetamolu efekt kliniczny występuje po ok. 30 min [1, 2]. Wchłanianie acetaminofenu opóźnia spożyty posiłek, dolargan, przyspiesza metoclopramid, wodorowęglan sodu w stężeniu 150 mmol/l. Forma leku w największym stopniu decyduje o T_{max} .

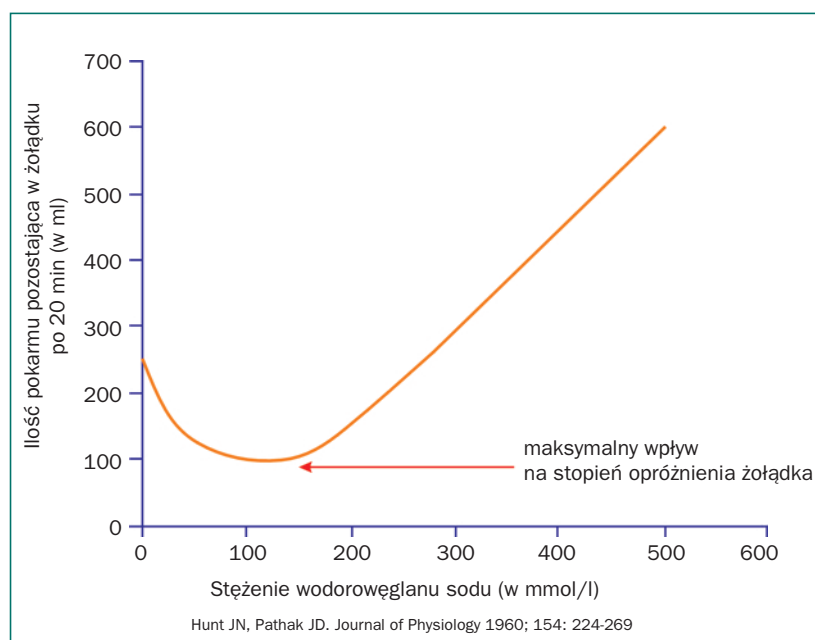
T_{max} dla czopków wynosi 120–240 min, co znaczy, że działanie przeciwbólowe leku pojawia się 2–4 godz. od zastosowania. Wchłanianie acetaminofenu w postaci czopków jest niejednostajne i opóźnione. Oczekiwane maksymalne stężenie leku, które decyduje o jego skuteczności uzyskuje się często dopiero po 2–4 godz. od jego podania [3, 4].

Najszybciej wchłaniana jest rozpuszczalna forma acetaminofenu (saszetki) oraz tabletki o przyspieszonym uwalnianiu. Te drugie zawierają acetaminofen i wodorowęglan sodu w takim stężeniu, które sprzyja przyspieszonemu opróżnianiu żołądka (ryc. 1.). Acetaminofen w kilka minut przechodzi do jelita cienkiego, gdzie ulega wchłanianiu. W ok. 5 min >90 proc. zażytego leku przedostaje się do krwi, co natychmiast owocuje efektem przeciwbólowym.

C_{max} – maksymalne stężenie acetaminofenu, które zapewnia je-

go działanie przeciwgorączkowe wynosi 10–20 mg/L [5]. Dla uzyskania takiego właśnie maksymalnego stężenia leku w surowicy krwi zalecane dawki dla dorosłych to 1 g co 4–6 godz. (maks. 4 g/dobę), a nie stosowana często dawka o połowę mniejsza. Skuteczność przeciwgorączkowa acetaminofenu jest zależna od dawki [6, 7].

Po małych dawkach obniżenie gorączki następuje po kilku godzinach od pierwszej dawki, czyli wtedy, gdy lek osiągnie stężenie terapeutyczne w surowicy krwi. W 2001 r. opublikowano wyniki badania klinicznego, randomizowanego z podwójnie ślełą próbą, które obejmowało 121 gorączkujących (39–40°C) chłopców i dziewczynek w wieku od 4 mies. do 9 lat. Jedna grupa dzieci (62) otrzymała pierwszą dawkę acetaminofenu 30 mg/kg, druga grupa (59) 15 mg/kg. Czas konieczny do obniżenia temp. poniżej 38,5°C był znamienne



Ryc. 1. NaHCO_3 w zależności od swojego stężenia wpływa na stopień opróżnienia żołądka z pokarmu do jelit

krótszy w pierwszej grupie (110 ± 94 min vs 139 ± 113 min). Spadek temperatury miał wyższe wartości w pierwszej grupie w porównaniu z drugą ($2,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$ vs $1,7 \pm 0,6^\circ\text{C}$). Temperatura poniżej $38,5^\circ\text{C}$ utrzymywała się dłużej w grupie dzieci po dużej dawce niż po małej (250 ± 92 min vs 185 ± 121 min). Niepożądane objawy pod postacią hipertermii, hipotermii, wymiotów odnotowano u 6 dzieci w grupie 30 mg i u 5 w grupie 15 mg. W obydwu grupach lek był tolerowany tak samo dobrze. Dwoje dzieci wymagało kolejnej dawki acetaminofenu, która wynosiła 15 mg/kg. Powyższa praca jest dobrą podstawą do zmiany poglądu na dawkowanie paracetamolu, wówczas bezpieczny paracetamol będzie zawsze skuteczny [8].

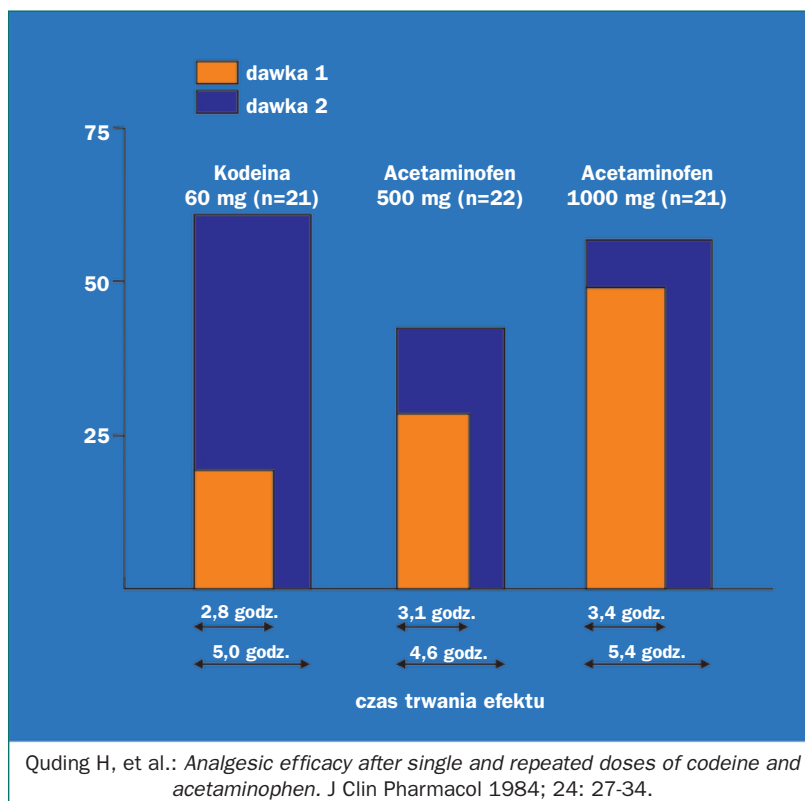
Szereg badań klinicznych potwierdza skuteczność przeciwbólową i przeciwgorączkową acetaminofenu dla dorosłych w jednorazowych dawkach pojedynczych, podważając jednocześnie skuteczność małych dawek (500 mg). Praca porównująca acetami-

nofen z innymi lekami przepisywanymi w zwalczaniu bólu (ketorolak, bromfenak, ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, meclofenamid, aceklofenak, metylprednisolon), wskazuje, że 1 g acetaminofenu zwalcza ból bardziej skutecznie lub tak samo jak wymienione leki [9].

Grupa badaczy w Helsinkach oceniała skuteczność acetaminofenu w dawce 1 g, acetaminofenu w dawce 500 mg i 60 mg kodeiny. 1 lub 2 dawki jednego z wymienionych leków otrzymał każdy ze 108 pacjentów z bólem po usunięciu zęba mądrości. Oceny bólu dokonowano co godz. w ciągu 10 godz. od podania pierwszej dawki leku. W 4. godz. szacowano również kryteria decydujące o podaniu drugiej dawki. W każdej z badanych grup taka sama liczba pacjentów wymagała drugiej dawki leku. Natężenie bólu oceniano skalą wizualną porównawczą. Najsilniejszy efekt przeciwbólowy uzyskano po acetaminofenie 1 g/dawkę. W tej grupie pacjentów najdłużej utrzymywał się efekt przeciwbólowy i uzyskano najwyższą redukcję bólu [10] (ryc. 2.).

Wyniki innej pracy pokazują, że acetaminofen 1 g w połączeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi znosi ból bardziej skutecznie niż opioidy bez acetaminofenu. Dorośli pacjenci z unieruchomioną po złamaniu kończyną dolną otrzymali 1 g acetaminofenu co 4 godz. (6 g/dobę) w połączeniu z morfiną, druga grupa *placebo* z morfiną. Pacjenci leczeni acetaminofenem mieli niższy indeks bólu, mieli lepsze samopoczucie i otrzymali mniej morfiny niż pacjenci leczeni morfiną bez acetaminofenu [11].

Kolejna praca mówi o skuteczności acetaminofenu w gorączce wywołanej udarem mózgu. W przypadku rozległej martwicy tkanki mózgowej, gorączka nie ulega obniżeniu nawet po dużych dawkach leków przeciwgorączkowych. Badanie kliniczne przeprowadzone przez Dippel i wsp. obejmujące 75 pacjentów po udarze mózgu wskazuje na wyższą skuteczność acetaminofenu dla dorosłych w jednorazowej dawce 1 000 mg podawanej co 4 godz. (duża dawka) w porównaniu z dawką 500 mg co 4 godz. (mała dawka). W grupie leczonej przez 24 godz. acetaminofenem 1 g zaobserwowano silniejsze średnie obniżenie gorączki ($0,4^\circ\text{C}$) w porównaniu z grupą, która otrzymała *placebo* w tym samym czasie (ryc. 3.). W trzeciej grupie pacjentów, leczonych małymi dawkami acetaminofenu nie obserwowano obniżenia temperatury ciała. Różnica $0,4^\circ\text{C}$ średnich temperatur ciała nie wydaje się być spektakularna, jednak wg grupy badaczy *Copenhagen Stroke Study* wzrost temp. o 1°C zwiększa 2-krotnie ryzyko zgonu u chorych po udarze mózgu. W grupie badanej po udarze mózgu, obserwowano mniej powikłań udarowych wśród pacjentów, którzy otrzymali dużą dawkę paracetamolu. Duża dawka cechuje się takim samym bezpieczeństwem jak mała [12].



Acetaminofen jest skuteczny w gorączce, przez obniżenie poziomu prostaglandyn w podwzgórze (blokowanie syntezy i uwalniania prostaglandyn) również przez hamowanie działania endogennych pirogenów na przednią część podwzgórza. Nie obniża prawidłowej temperatury ciała. Większe dawki powodują większe obniżenie temp. i wydłużenie efektu (np. po 20 mg/kg czas działania wynosi 7 godz.) [13].

Acetaminofen przekracza barierę krew-mózg dzięki znikomej zdolności wiązania z białkami, w surowicy krwi jest w formie niezjonizowanej, ma fizjologiczne pH [14–16].

Doustne leki przeciwbólne i bez recepty są powszechnie używane z powodu gorączki, w lekkich i średnich bólach różnego pochodzenia. W łagodnych bólach wszystkie wykazują podobną skuteczność. Jednak nawet podczas krótkiego stosowania (2–3 dni) różnią się stopniem bezpieczeństwa.

Szereg badań potwierdziło doskonale **BEZPIECZEŃSTWO ACETAMINOFENU**.

W odróżnieniu od NLPZ acetaminofen w dawkach terapeutycznych (1 g/dawkę, maks. 4 g/dobę) nie daje niepożądanych objawów dotyczących nerek, przewodów pokarmowego, zaburzeń agregacji płytek krwi, dlatego **zaleca się go pacjentom z chorobą wrzodową, niewydolnością nerek, niewyrównaną hipowolemią, astmą**, w przypadku gorączki lub bólu [3].

Williams i wsp. po 2 latach porównywania bezpieczeństwa acetaminofenu i naproxenu opublikowali wyniki, które wyraźnie wskazują, iż **przewlekłe stosowanie acetaminofenu daje mniej niepożądanych objawów niż tak samo długo stosowane leki przeciwzapalne** [17]. Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) z 1995 r., decyzja o wyborze leku

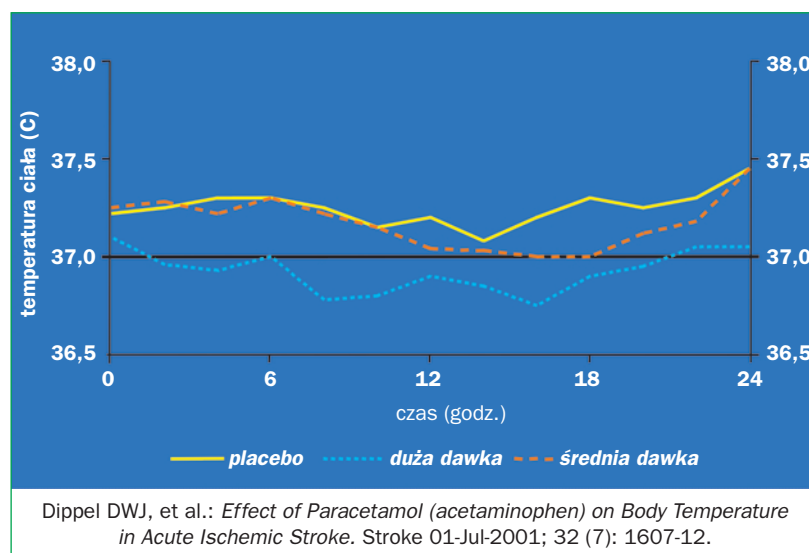
w terapii objawowej zależy od stopnia zagrożenia chorego działaniami ubocznymi. Lekiem pierwszego wyboru w objawowym leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów jest acetaminofen stosowany w dawce skutecznej, ale nie wyższej niż 4 g/dobę. Uzasadnieniem tego wyboru są dowody kliniczne na poprawę po acetaminofenie, która zwykle podobna jest do uzyskiwanej po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych (NLPZ), podczas gdy działania niepożądane acetaminofenu stosowanego w wymienionej dawce są rzadsze i mniej groźne niż po NLPZ [18, 19].

Rusy i wsp. porównali bezpieczeństwo ketorolacu i acetaminofenu poprzez ocenę czasu krwawienia u pacjentów, którym operowano migdałki podniebienne i gardłowej. Pacjenci otrzymujący ketorolac 1 mg/kg *i.v.* stracili więcej krwi (2,67 mL/kg) w porównaniu z pacjentami po acetaminofenie (1,44 mL/kg) i wymagali większej ilości procedur leczniczych w celu utrzymania prawidłowej hemostazy i kontroli krwawienia. Autorzy pracy sugerują, aby pacjentom z ilościowymi lub jakościowymi zaburzeniami płytek krwi zalecać acetaminofen jako lek przeciwbólowy, który nie zaburza funkcji ani ilości trombocytów [20]. Acetaminofen **nie wpływa**

na czas krwawienia i agregację płytek zarówno u zdrowych, jak i u chorych na hemofilię [21]. Wysokie dawki acetaminofenu są bezpieczniejsze niż inne leki przeciwbólne w wysokich dawkach. Autorzy innej pracy porównywali częstość niepożądanych objawów w dwóch grupach pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, leczonych 4 tyg. przeciwbólowo. Pacjenci leczeni 1 g acetaminofenu 3 razy dziennie mieli większy komfort w porównaniu z grupą leczoną codeiną 60 mg + 1 g acetaminofenu, gdzie obserwowano więcej objawów w postaci nudności, wymiotów, zawrotów głowy. Z powodu powyższych objawów aż 48 proc. pacjentów zrezygnowało przed upływem miesiąca z takiego leczenia, zaś w grupie leczonej acetaminofenem jedynie 14 proc. [22].

Acetaminofen w odróżnieniu od NLPZ **nie hamuje czynności krwinek białych obojętno-chłonnych** [23].

Zażywanie aspiryny przez kobiety w ciąży może doprowadzić do zaburzenia homeostazy płodu, a wysokie dawki mogą spowodować poronienia lub zaburzenia rozwoju płodu, zaś zażywanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może spowodować przedwczesne zamknięcie przewodu Botalla. Jedynie acetamino-



Ryc. 3. Acetaminofen 1 g/dawkę po udarze mózgu

fen jest lekiem z wyboru **dla kobiet ciężarnych** [24]. Klasyfikowany jest do grupy „A” ryzyka zastosowania w ciąży, co znaczy, że nie ma danych o niepożądanym wpływie na płód [25].

Karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do stosowania acetaminofenu, leku zwalczającego ból i gorączkę. Jest on wydzielany z mlekiem matki w stężeniach odpowiadających stężeniom w surowicy. Jednorazowe dawki 1,0 g (dla matki) wydają się bezpieczne dla dziecka [25].

Acetaminofen jest jedynym lekiem przeciwgorączkowym rekomendowanym **dla noworodków**. Również w tej grupie wieku ace-

taminofen jest lekiem bezpiecznym, pozbawionym działań niepożądanych, bowiem nie wykazuje wpływu na agregację płytek krwi, na szybkość zamykania się przewodu tętniczego i na śluzówkę żołądka [13].

W pracach doświadczalnych acetaminofen wykazuje działanie **antynowotworowe**. Hamuje destrukcyjne działanie kancerogennej aminy (DMAB) powstającej w wyniku obróbki termicznej białka, odgrywającej poważną rolę w nowotworzeniu jelita grubego u człowieka [26].

Na podstawie badań Daya, **poprawa nastroju** po dużych dawkach acetaminofenu to wynik wzrostu serotoniny w OUN [27].

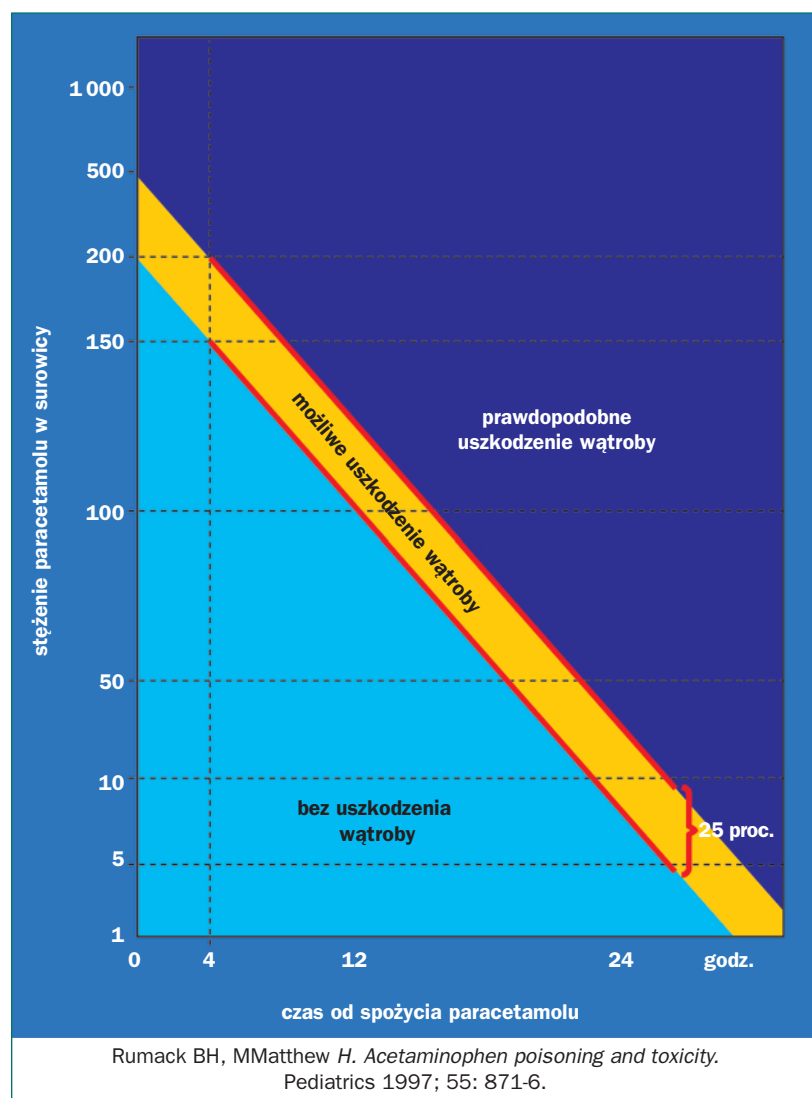
Acetaminofen w dawce zapewniającej poziom terapeutyczny jest lekiem najbezpieczniej-

szym spośród dostępnych bez recepty leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, jednak każdy pacjent musi mieć świadomość, iż spożycie 150 mg/kg/24 godz. (>10 g) może spowodować ostrą niewydolność wątroby [28]. Niewydolność wątroby u dorosłych może mieć miejsce po acetaminofenie w dawce 7,5–10 g spożytym w ciągu ≤8 godz. Nomogram Rumack-Matthew często wytycza drogę postępowania w zatruciu acetaminofenem. Linia prosta biegnie od stężenia acetaminofenu w surowicy krwi = 200 mg/l w 4 godz. do 5 mg/l w 24 godz. od spożycia. Stężenia leku w 4 godz. >150 mg/l, 250 mg/l, 300 mg/l związane są odpowiednio z 25 proc., 40 proc. i 100 proc. ryzykiem ostrego uszkodzenia wątroby (ryc. 4.).

W jednym z oddziałów intensywnej terapii w Nowej Zelandii przeanalizowano dawki spożytego w nadmiarze acetaminofenu i odpowiadające im stężenia w surowicy krwi. Przy spożytych dawkach <230 mg/kg maksymalne stężenia w 4 godz. zawsze były mniejsze niż 200 mg/l [29].

Śmiertelne zatrucie acetaminofenem nie jest częste (3–4 proc. nieleczonych zatruc), rzadko zdarza się po dawce ≥15 g [30]. Są również przypadki przeżycia po zażyciu 75 g acetaminofenu [31].

Należy również pamiętać, że długotrwałe nadużywanie alkoholu z równoczesnym stosowaniem acetaminofenu w dawkach zawyżonych może zwiększyć ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby. Przewlekłe spożywanie alkoholu indukuje cytochrom P-450 i wyczerpuje glutation; obydwa biorą udział w metabolizmie acetaminofenu. U dorosłego 49 proc. dawki paracetamolu wydane jest w postaci glukuronianów, 26 proc. w postaci siarczanów, 3–4 proc. w formie niezmienionej. W 20 proc. jest metabolizowany przez cytochrom P450 do N-acetyloamidochinonu (NAPQI), toksycznego metaboli-



Ryc. 4.
Zmodyfikowany
nomogram
Rumacka

tu paracetamolu, który w warunkach prawidłowych za pośrednictwem glutationu sprzęgany jest z cysteiną i kwasem merkapturowym i w postaci nietoksycznych związków wydalany z moczem. W sytuacji wyczerpania się zapasów kwasu glukuronowego (nieodżywienie, alkoholizm, przedawkowanie leków) lub przedawkowania paracetamolu, cytochrom P450 metabolizuje nadmiar leku, powstaje wówczas toksyczna ilość NAPQI [13]. Skutki alkoholizmu często powikłane niedożywieniem prowadzą do akumulacji acetaminofenu i jego toksycznych metabolitów [24]. W takich przypadkach nawet małe dawki leku (2-6 g/dzień) mogą wywołać ostrą niewydolność wątroby.

FDA wydała zalecenie, aby na opakowaniach przeciwbólowych leków bez recepty umieszczać uwagę: **osoby spożywające 3 lub więcej drinków alkoholowych w ciągu dnia powinny poradzić się lekarza co do wyboru i dawkowania leku przeciwbólowego** [24].

Również kilka leków nasila potencjalne toksyczne działanie acetaminofenu: izoniazyd, rifampicyna, leki przeciwdrgawkowe, zywowudyna [31].

Acetaminofen jest skuteczny w dawce 1 g (maks. 4 g/dobę), szybki efekt przeciwbólowy występuje po formach rozpuszczalnych i o przyspieszonym uwalnianiu, jest lekiem bezpiecznym przy dawkowaniu uwzględniającym dawki spożywanego alkoholu.

Piśmiennictwo

- Arendt-Nilsen L, et al. *Double blind, placebo controlled comparison of paracetamol and paracetamol plus codeine – a quantitative evaluation by laser induced pain*. European Journal of Clinical Pharmacology 1991; 40: 241-7.
- Olson NZ. *Onset of analgesia for liquiset ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain*. Journal of Clinical Pharmacology 01-Nov-2001; 41 (11): 1238-47.
- Tobias JD. *Weak analgesics and non-steroidal anti-inflammatory agents in the management of children with acute pain*. Pediatric Clinics of North America, Vol. 47, Number 3, June 2000.
- Birmingham PK, et al. *Twenty-four hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children*. Anesthesiology 1997; 87: 244.
- Rumack BH. *Aspirin versus acetaminophen; A comparative view*. Pediatrics 1978; 62: 943.
- Wilson JT, et al. *Efficacy, disposition and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen, and choline salicylate in young febrile children*. Ther Drug Monit 1982; 4: 147-80.
- Temple AR, et al. *Pediatric dosing of acetaminophen*. Pediatr Pharmacol (NY) 1983; 3: 321-27.
- Treluyer JM, et al. *Antipyretic Efficacy of an Initial 30 mg/kg Loading Dose of Acetaminophen Versus a 15 mg/kg Maintenance Dose*. Pediatrics 2001; 108 (4), p. 73.
- Acetaminophen-Paracetamol – monografia produktu*. Wyd.: Sterling Health (PL) 1992.
- Quiding H, et al. *Analgesic efficacy after single and repeated doses of codeine and acetaminophen*. J Clin Pharmacol 1984; 24: 27-34.
- Schug SA, et al. *Acetaminophen as a adjunct to morphine by patient-controlled fine*.
- Dippel DWJ, et al. *Effect of Paracetamol (acetaminophen) on Body Temperature in Acute Ischemic Stroke*. Stroke 01-Jul-2001; 32 (7): 1607-12.
- Ziółkowski J, Ziółkowska H. *Ból i zastosowanie paracetamolu u dzieci*. Wydawnictwo Czelej 1997.
- Pini LA, et al. *Naloxone reversible antinociception by paracetamol in the rat*. J Pharmacol Exp Ther 1991; 280: 934-40.
- Tjolsen A, et al. *Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems*. Eur J Pharmacol 1991; 193: 193-201.
- Bannwarth B, et al. *Central analgesic effects of aspirin – like drugs*. Fund Clin Pharmacol 1995; 9: 1-7.
- Williams HJ. *Comparison of naproxen and acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knees*. Arthritis Rheum 1994; 34 (Supl 9): S84.
- Hochberg MC, et al. *Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I and II: Osteoarthritis of the hip*. Arthritis Rheum 1995; 38: 1535-46.
- Shamoon M & Hochberg MC. *The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis*. American Journal of Medicine 2001; Vol. 110, Suppl 3A, February 19.
- Rusy, et al. *A double-blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy: Analgesia and bleeding*. Anesth Analg 1995; 80: 226.
- Seymour R, et al. *A comparative study of the effect of aspirin and paracetamol (acetaminofen) on platelet aggregation and bleeding time*. European Journal of Clinical Pharmacology 1984; 26: 567-71.
- Kjaersgaard-Anderson P, et al. *Codeine plus paracetamol versus paracetamol in long-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomized, double blind, multi-centre study*. Pain 1990; 43: 309-18.
- Abramson SR, Weissman G. *The mechanism of action of non-steroidal anti inflammatory drugs*. Arthritis Rheum 1989; 32: 1-9.
- American Society of Health-System Pharmacist: ASHP Therapeutic Position on the Safe Use of Oral Non-prescription Analgesics > American Society of Health – System Pharmacist. American Journal of Health System Pharmacy 1999; vol. 56, number 11, June.
- Przewodnik farmakoterapii 1995*; Nr 1 (red. zbiorowa); Instytut Leków, W-wa 1995.
- Williams GM, et al. *Protective effect of acetaminophen against colon cancer initiation effects of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl in rats*. European Journal of Cancer Prevention 2002; 11: 39-48.
- Daya S, Anoopkumar-Dukie. *Acetaminophen inhibits liver tryptophan-2,3-dioxygenase activity with a concomitant rise in brain serotonin and reduction in urinary 5-hydroxyindole acetic acid*. Life Sciences June 2000; Vol. 67 (3), 235-40.
- Draganov P, et al. *Alkohol – acetaminophen syndrome*. Postgraduate Medicine Jan 2000; Vol. 107, No 1.
- Anderson BJ, et al. *Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose*. Copyright 1999 by Mosby, Inc.
- Mosby's Drug Consult*. Copyright 2002 Mosby, Inc.
- Lewis JM. *Drug – induced liver disease*. Medical Clinics of North America 2000; Sep, vol. 5, number 5.

dr med. Maria Mrozińska
specjalista I^o z pediatrii
specjalista I^o z medycyny rodzinnej
konsultant Pionu Pediatrycznego
Szpitala Zachodniego
w Grodzisku Mazowieckim

dr med. Marek Stopiński
specjalista I^o z chorób wewnętrznych
ordynator Stacji Dializ
Szpitala Zachodniego
w Grodzisku Mazowieckim