„Tylko dawka czyni truciznę” – czyli bezpieczeństwo stosowania paracetamolu

Mateusz Słaby¹, Magdalena Szczukocka¹, Maksymilian Pulkowski¹, Daniel Słaby¹,
Artur Beberok², Dorota Wrześniok²

¹ Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji: Dorota Wrześniok, Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków, Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Jagiellońska 4, 41–200 Sosnowiec, e-mail: dwrzesniok@sum.edu.pl

Zastosowanie paracetamolu

Paracetamol jest lekiem o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykorzystywany jest głównie w łagodzeniu dolegliwości w przebiegu grypy i przeziębienia. Drugim bardzo ważnym wskazaniem jest farmakoterapia bólu różnego pochodzenia o słabym i umiarkowanym nasileniu. Może być to ból o charakterze ostrym, taki jak ból zęba, głowy, mięśni, pourazowy, miesięczkowy, ale również bóle o charakterze przewlekłym: ból reumatyczny, stawowy, kostny, nowotworowy [1].

W 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia opracowała schemat farmakoterapii bólu nazwany drabiną analgetyczną, która składa się z trzech szczebli, a podstawą klasyfikacji jest mechanizm powstawania bólu, jego charakter, długość i natężenie oraz mechanizm działania leków przeciwbólowych. Na pierwszym stopniu drabiny analgetycznej zaleca się terapię paracetamolem oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi osobno lub w połączeniu, aby uzyskać lepszy efekt terapeutyczny. Stopień ten obejmuje farmakoterapię bólów o słabym nasileniu. W przypadku nieosiągnięcia dostatecznej poprawy lub gdy ból zwiększa swoje nasilenie przechodzi się do leczenia drugiego stopnia, w którym włączono słabe opioidowe leki przeciwbólowe. Bardzo powszechnymi lekami stosowanymi w terapii bólu o średnim nasileniu, w tym bólu nowotworowego, są połączenia paracetamolu z tramadolem [2, 3].

„Only the dosage makes it either a poison” – the safety of using paracetamol

Paracetamol is a widespread painkiller and antipyretic drug available non-prescription. In contrast non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) doesn't have anti-inflammatory activity and doesn't affect the blood coagulation process. Paracetamol modifies many signaling pathways in the body, which indicates its complex mechanism of action. This drug is mainly used to alleviate the symptoms of flu and cold, as well as in the treatment of low and medium pain, including cancer pain. The wide availability of preparations with paracetamol also in general stores and still insufficient education of patients in the field of pharmacotherapy, makes the risk associated with overdose significantly increase. This work draws attention to the problem of hepatotoxicity and the wide availability of paracetamol. In addition, it is an attempt to determine the boundary between safe and effective treatment and the possibility of overdose this drug.

Keywords: paracetamol, over the counter drugs, hepatotoxicity, dose.

© Farm Pol, 2019, 75(7): 389–395

Paracetamol jest lekiem z wyboru w przypadku występowania u pacjenta schorzeń towarzyszących, takich jak czynna choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy i jelit, oraz zaburzenia procesu krzepnięcia krwi, przy których zastosowanie leków z grupy NLPZ jest przeciwwskazane. Ponadto, paracetamol dominuje w terapii stanów chorobowych u dzieci i dorosłych, przebiegających z gorączką oraz u pacjentek w ciąży i karmiących piersią, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Rey'a w przypadku stosowania leków z grupy NLPZ, szczególnie salicylanów [4].

Mechanizmy działania paracetamolu

Paracetamol przez niektórych jest błędnie klasyfikowany do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W przeciwieństwie do leków z grupy NLPZ nie spełnia on jednak podstawowego kryterium tej grupy leków, wynikającego z nazwy, jakim jest zdolność znoszenia stanu zapalnego. Co więcej, sam efekt terapeutyczny jak i skutki uboczne jego stosowania różnią się od tych towarzyszących NLPZ, co wskazuje na inny mechanizm działania tych związków [5].

Mechanizm przeciwwgorączkowego działania paracetamolu wynika z jego zdolności do:

- rozszerzania naczyń obwodowych, co jest uwarunkowane obecnością w strukturze chemicznej pierścienia aminobenzenowego; skutkuje to wzmożonym przepływem krwi w naczyniach skórnych i ułatwieniem wymiany ciepła, a w konsekwencji obniżeniem temperatury ciała,
- hamowania syntezy i wydzielania endogennych pirogenów, substancji pobudzających ośrodek termoregulacji, przedstawiających biologiczny wzorzec temperatury na wyższy poziom [5, 6].

Dokładny mechanizm odpowiadający za hamujący wpływ paracetamolu na odczucie bólu, mimo iż na aptecznych półkach gości już od ponad pół wieku, nie został ostatecznie wyjaśniony. W dalszym ciągu przeprowadza się badania pozwalające formułować nowe hipotezy na temat przypuszczalnych mechanizmów. Obecnie wiadomo, że stężenie paracetamolu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) w większym stopniu niż jego stężenie na obwodzie powiązane jest z działaniem przeciwbólowym, co wskazuje na ośrodkowy mechanizm działania [7].

Uważa się, że za działanie to może odpowiadać:

- **selektywne blokowanie izoformy cyklooksygenazy: COX-2.** Cyklooksygenazy (COX) to rodzina enzymów odpowiedzialnych za powstawanie miejscowych informatorów komórkowych z kwasu arachidonowego. Ich synteza jest możliwa dzięki podwójnej aktywności tego enzymu, cyklooksygenazy i peroksydazy. W pierwszej reakcji kwas arachidonowy przy udziale aktywności cyklooksygenazy ulega cyklizacji do prostaglandyny G2 (PGG2). W kolejnym etapie, wytworzona PGG2 w reakcji katalizowanej przez aktywność peroksydazy enzymu COX ulega redukcji z wytworzeniem prostaglandyny PGH2, będącej substratem do syntezy mediatorów komórkowych, tj. prostaglandyn, prostacyklin i tromboksanów. Paracetamol wykazuje zdolność do hamowania aktywności peroksydazy poprzez redukcję żelaza protoporfiryny IX znajdującej się w jej centrum aktywnym. Unie-
możliwia to z kolei wytworzenie rodników

tyrozynowych niezbędnych dla reakcji cyklizacji przy udziale cyklooksygenazy, co skutkuje zahamowaniem syntezy mediatorów reakcji bólowej. Zgodnie z tą hipotezą, paracetamol jest preferencyjnym inhibitorem izoformy COX-2. Skuteczność tej inhibicji zależna jest jednak od stanu oksydoredukcyjnego komórki. Paracetamol nie hamuje syntezy prostanoidów w tkankach objętych stanem zapalnym, gdzie powstające wolne rodniki zaburzają potencjał oksydoredukcyjny, przyczyniając się do powrotnej reakcji utlenienia protoporfiryny IX i znoszenia inhibicji peroksydazy [8, 9]. Podany w dawkach terapeutycznych paracetamol działa jednak w mózgu, gdzie poziom kwasu arachidonowego i nadtlenków jest niski, skutkuje to zahamowaniem syntezy mediatorów stanu zapalnego, np. prostaglandyn i zmniejszeniem podatności organizmu na przekązniki bólu, natomiast na obwodzie – brakiem działania przeciwzapalnego. Potwierdzeniem hipotezy, która dotyczy hamowania mózgowej COX, wydaje się być zdolność paracetamolu do znoszenia ostrych stanów zapalnych i brak skuteczności w reumatoidalnym zapaleniu stawów (brak redukcji poziomu PEG2) [6, 10];

- **hamowanie aktywności COX-3.** Rola izoformy COX-3 w mechanizmie działania paracetamolu jest przedmiotem trwających do dziś dyskusji. Enzym ten, będący produktem ekspresji tego samego genu co COX-1, został zidentyfikowany po raz pierwszy w psim mózgu. Późniejsze badania przeprowadzone na myszach wykazały, że enzym ten jest silnie hamowany przez paracetamol. Odkrycie to skierowało uwagę naukowców na potencjalne znaczenie COX-3 w obniżaniu podwyższonej temperatury ciała i analgezji paracetamolu. Obecnie wiadomo jednak, że ekspresja tej formy cyklooksygenazy pozostaje na niskim poziomie. Co więcej sekwencja aminokwasów COX-3 znacznie odbiega od sekwencji COX-1 i COX-2 sprawiając, że znaczenie kliniczne tego enzymu w zwalczaniu bólu, w którym pośredniczą prostaglandyny jest wątpliwe [10, 11];
- **aktywacja zstępujących szlaków serotoninergicznych.** Istnieją znacznie bardziej wiarygodne dowody wskazujące na udział zstępujących szlaków serotoninergicznych układu antynocycetywnego w przeciwbólowym działaniu paracetamolu. Jak wykazano w doświadczeniach na zwierzętach, paracetamol w sposób pośredni pobudza receptory serotoninowe 5HT₃, przez co zakłóca nadrdzeniową transmisję bólu. Fakt takiego działania u ludzi został potwierdzony zniesieniem analgezji po padaniu paracetamolu jednocześnie z lekami przeciwwymiotnymi

z grupy antagonistów 5HT₃: tropisetronem i granisetronem [12, 13];

- **hamowanie ścieżki L-arginina/NO.** Paracetamol poprzez zdolność hamowania ścieżki L-arginina/NO blokuje transmisję bólu na poziomie rdzenia kręgowego. W mechanizmie tym dochodzi do hamowania szlaku syntezy tlenku azotu (NO) z argininy, odpowiedzialnego za przekazywanie informacji nocyceptywnej, powstającej przez pobudzenie pierwotnego receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginianowego). Istnieją doniesienia o wpływie samego NO na stężenie wspomnianych już informatorów komórkowych powstających z kwasu arachidonowego, poprzez wpływ na aktywność cyklooksygenaz. Wzajemne zależności pomiędzy biosyntezą NO i prostanoidów nie zostały jednak wyjaśnione [7, 12, 13];
- **wpływ na układ endokannabinoidowy.** Ta zdolność paracetamolu, tłumacząca subiektywne odczucia euforii, spokoju i relaksu charakterystyczne dla analgetyków anilinowych, budzi obecnie największe zainteresowanie wśród naukowców. W świetle tych doniesień paracetamol traktowany jest jako prolek. W mózgu i rdzeniu kręgowym ulega metabolizmowi do p-aminofenolu, który następnie sprzęgany jest z kwasem arachidonowym tworząc N-arachidynoilofofenolaminę (AM404). Metabolit ten pobudza receptory waniloidowe podtypu 1 (TRPV1) i hamuje transporter błonowy anandamidu

(AMT) – endogenne kannabinoidu, co skutkuje zwiększeniem jego stężenia i dostępności dla receptorów kannabinoidowych (CB). Pobudzenie receptorów CB₁ i CB₂, występujących w dużej ilości w częściach układu nerwowego, m.in. zwojach rdzeniowych, rdzeniu kręgowym, zaangażowanych w transmisję i modulację bodźców bólowych, skutkuje osłabieniem przewodzenia bodźca bólowego i czucia bólu [7, 10].

Istnieje wiele hipotez i teorii próbujących wyjaśnić mechanizm działania paracetamolu. Jedne z nich mają swoje potwierdzenie w badaniach naukowych, inne wydają się być tylko mniej lub bardziej prawdopodobnymi przypuszczeniami. Pewnym jest, że żaden z przedstawionych mechanizmów nie istnieje samodzielnie, a całościowy efekt terapeutyczny jest wynikiem modulacji wielu szlaków zaangażowanych w powstawanie i transmisję bólu.

Ścieżki metabolizmu paracetamolu

Po doustnym dostarczeniu paracetamolu do organizmu, podlega on reakcjom sprzęgania (80–95%) i utleniania (10%) w hepatocytach (**rycina 1**) [14, 15]. Procesy sprzęgania zachodzą z udziałem reszt kwasu glukuronowego i siarkowego. Wynikiem prawidłowego przebiegu glukuronidacji i sulfatacji, przeprowadzanych odpowiednio przez enzymy transferazy glukuronowej oraz fenylo-sulfotransferazy, jest wytworzenie nieaktywnych

Rycina 1. Przebieg procesu metabolizmu paracetamolu; zmodyfikowano na podstawie [15].

Figure 1. The course of the paracetamol metabolism process; was modified based on [15].

i nietoksycznych metabolitów [6, 16]. Drugą ścieżką, podczas której biotransformacji ulega ok. 10% dawki przyjętego paracetamolu jest reakcja utleniania zachodząca z udziałem izoenzymów cytochromu P450, głównie CYP2E1. Pod wpływem działania CYP2E1 powstaje reaktywny metabolit N-acetylo-4-benzochinonoimina (NAPQI). Związek ten jest unieczynniany na drodze nieenzymatycznej reakcji z grupami sulfhydrylowymi glutationu wątrobowego (GSH), a następnie sprzęgany z kwasem merkapturowym, tworząc ostatecznie farmakologicznie nieczynne metabolity. Metabolity powstałe podczas reakcji sprzęgania oraz utleniania, a także około 2% dawki paracetamolu w formie niezmienionej wydalone są przez nerki z moczem [9, 15, 17]. Warto wspomnieć, że w przypadku noworodków, niemowląt i dzieci do 6 roku życia, ze względu na niewystarczającą aktywność enzymów uczestniczących w reakcjach glukuronidacji, głównym produktem metabolizmu paracetamolu jest siarczan, natomiast u starszych dzieci i dorosłych – glukuronidy [9, 18].

Dostępność paracetamolu

Paracetamol (acetaminofen) został dopuszczony do użytku klinicznego już w 1955 r., natomiast w Polsce jego popularność wzrosła w latach 90. XX w. i obecnie znajduje się na jednym z pierwszych miejsc listy leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych wydawanych bez recepty [8].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 22 października 2010 r. paracetamol należy do substancji leczniczych dopuszczonych do obrotu w sklepach ogólnodostępnych. W praktyce oznacza to, że leki zawierające w swoim składzie paracetamol pacjent może nabyć zasadniczo w każdym sklepie, na stacji benzynowej, w kiosku, a ponadto liczba opakowań i dawka leku nie jest objęta żadnym ograniczeniem [19]. Jedynymi wymaganiami stawianymi przed osobami sprzedającymi leki o tej dostępności jest znajomość zastosowania oraz zasad przechowywania sprzedawanych preparatów. Sprzedawca nie musi posiadać określonego wykształcenia ani żadnej fachowej wiedzy z zakresu farmacji dotyczącej dawkowania, działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami, pożywieniem i napojami [20].

Paracetamol występuje w bardzo wielu postaciach farmaceutycznych: tabletki, tabletki powlekane, tabletki musujące, czopki, granulatory, zawiesiny doustne, syropy, roztwory do infuzji. Większość z nich posiada kategorię dostępności OTC (ang. *over the counter drug*), co oznacza, że można je nabywać bez recepty, wyjątkiem są niektóre preparaty złożone oraz roztwory do infuzji stosowane w leczeniu szpitalnym [21].

Na rynku farmaceutycznym dopuszczonych do obrotu jest kilkaset preparatów z paracetamolem. Dostępne leki można podzielić na preparaty proste (np. Acenol, Apap, Paracetamol, Pedicetamol, Codi-par) oraz preparaty złożone, w których występuje w kombinacji z substancjami leczniczymi:

- **działaniu synergistycznym**, np. tramadol (Poltram Combo, Doreta), kodeina (Antidol), kofeina (Apap Extra, Panadol Extra, Saridon),
- **o działaniu łagodzącym objawy przeziębienia i grypy**: witamina C (Fervex, Apap C plus, Efferalgan Vitamin C), kodeina (Ultracod, Talvosilen, Antidol 15), fenylefryna (Theraflu Zatoki, Tantum Flu), dekstrometorfan (Cerugrip, Gripex), difenhydramina (Apap Noc) [21].

Hepatotoksyczne działanie paracetamolu

Paracetamol powinien być stosowany zgodnie z zaleceniami w dawkach terapeutycznych. Uważa się, iż lek ten wykazuje skuteczność terapeutyczną w ilości 1 grama, a wielkość podanej dawki zależy od wskazania oraz wieku pacjenta. U osób dorosłych nie należy stosować więcej niż 4 g na dobę, natomiast u dzieci do 12 roku życia – maksymalnie do 2 g/dobę, co w przeliczeniu na kg masy ciała stanowi nie więcej niż 60 mg [14, 22].

NAPQI jest jedynym reaktywnym metabolitem odpowiedzialnym za hepatotoksyczne działanie paracetamolu. W konsekwencji dostarczenia do organizmu wysokich dawek leku następuje wysycenie procesów glukuronidacji i sulfatacji, a drugorzędna dotąd ścieżka biotransformacji z udziałem cytochromu CYP450 staje się głównym szlakiem metabolicznym. Nagromadzony w ten sposób NAPQI wyczerpuje rezerwy glutationu wątrobowego. Spadek GSH poniżej 30% prawidłowego zapasu skutkuje kowalencyjnym wiązaniem wolnego, nieznutralizowanego NAPQI z DNA, nienasyconymi lipidami oraz białkami mitochondrialnymi i cytozolowymi hepatocytów [13, 14, 23]. Wynikiem tego jest zapoczątkowanie kaskady zdarzeń obejmującej: indukcję stresu oksydacyjnego, dysfunkcję mitochondriów, zahamowanie oddychania mitochondrialnego i spadek zasobów energii w postaci ATP. Szczególnie deintegrującym elementem, zakłócającym homeostazę komórkową hepatocytów, jest nagromadzenie reaktywnych form tlenu (RFT): anionów nadtlenkowych, rodników hydroksylowych i nadtlenu wodoru, które wywołują stres oksydacyjny. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia struktury i fragmentacji DNA komórek wątrobowych. Postępująca dysfunkcja mitochondriów, przebiegająca ze zmianą przepuszczalności błony organel, zapoczątkowuje zaburzenia fosforylacji

oksydacyjnej i proces programowanej śmierci hepatocytów [8, 14, 24].

O niekorzystnych skutkach zażywania paracetamolu zaczęto mówić już w latach 60. XX w., kiedy to w 1966 r. odnotowano pierwszą ciężką niewydolność wątroby wywołaną przedawkowaniem paracetamolu [14, 18]. Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Badania Chorób Wątroby, częstość zatrucia paracetamolem i spowodowane tym uszkodzenia wątroby znacznie wzrosły na przestrzeni ostatnich 10 lat. Ostra niewydolność wątroby wywołana paracetamolem jest obecnie największym problemem w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii [14, 15]. W Polsce brak jest dokładnych ogólnokrajowych statystyk i systemu monitorowania zatrucia paracetamolem, jednakże dane z Kliniki Toksykologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie wskazują, że w latach 2014–2016, z powodu zatrucia paracetamolem hospitalizowano 81 pacjentów [25].

Niezamierzone przyjęcie zbyt dużej ilości leku stanowi ponad 50% przypadków przedawkowania i jest powszechne szczególnie wśród dzieci. Jedną z takich sytuacji jest przykład 3,5 letniego chłopca, który trafił do szpitala w drugiej dobie po przypadkowym wypiciu 50 ml syropu zawierającego paracetamol. Po przyjęciu śmiertelnej dawki, która wyniosła 83,3 mg/kg masy ciała, stan pacjenta drastycznie się pogarszał, aż do utraty przytomności. Stwierdzono ciężką niewydolność wątroby i nerek, co manifestowało się zażółceniem skóry i oczu, znacznym wyczuwalnym powiększeniem wątroby, krwawieniem z przewodu pokarmowego i pojawieniem się płynu w jamie opłucnej. Chłopiec zmarł podczas zabiegu przeszczepu wątroby w 9 dniu po spożyciu syropu z paracetamolem [14, 22, 26]. Coraz częściej zdarzają się również przypadki celowego przedawkowania paracetamolu. Jednym z nich jest próba samobójcza dorosłego mężczyzny, który jednorazowo przyjął 35 gram paracetamolu. Oznaczony u pacjenta poziom leku we krwi był 20-krotnie większy od stężenia terapeutycznego osiąganego przy zalecanych dawkach. Natychmiastowe wdrożenie leczenia oraz płukanie żołądka pozwoliło na przekazanie pacjenta po 6 dniach w stanie dobrym do dalszego leczenia na oddziale psychiatrycznym [16].

Powyższe opisy przypadków zatrucia paracetamolem pokazują ich zróżnicowany przebieg kliniczny, który zależy przede wszystkim od wielkości przyjętej dawki leku, czasu narażenia, a także od cech indywidualnych pacjenta. Do osobniczych czynników potęgujących hepatotoksyczność paracetamolu należą m.in.:

- **wiek.** Warto zwrócić uwagę, że odporność na przedawkowanie paracetamolu jest znacznie większa u noworodków i niemowląt, niż u osób dorosłych. Wynika to z różnic

w farmakokinetyce i farmakodynamice paracetamolu, bowiem u małych dzieci obserwuje się większy zapas glutationu wątrobowego i zmniejszoną aktywność ścieżki metabolicznej prowadzącej do powstania NAPQI [8, 27];

- **nadużywanie alkoholu.** Etanol wykazuje zdolność modyfikacji działania enzymów cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie wielu leków. Szczególnym przypadkiem jest interakcja etanolu i omawianego paracetamolu. Z jednej strony, podczas długotrwałego stosowania alkoholu łącznie z paracetamolem dochodzi do indukcji izoenzymu CYP2E1, zwiększenia ilości NAPQI i rozwoju uszkodzenia wątroby nawet przy stosowaniu dawek uważanych za nietoksyczne [28]. Paradoksalnie, z drugiej strony, przy jednorazowym spożyciu znacznych ilości alkoholu, może on wywierać działanie protekcyjne wobec hepatocytów. Etanol jest bowiem konkurencyjnym inhibitorem reakcji przeprowadzanej przez CYP2E1, czego rezultatem jest zmniejszenie kumulacji NAPQI i uszkodzenia wątroby. Należy zaznaczyć, że siła złożonego oddziaływania paracetamolu i alkoholu etylowego zależy od dawki spożytego etanolu, a także od częstości stosowania tych dwóch związków [14, 29, 30];
- **jednoczesne stosowanie leków indukujących enzymy wątrobowe.** Przyjmowanie leków zwiększających aktywność głównie izoenzymu CYP2E1, takich jak barbiturany, izoniazyd, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina może prowadzić do niewydolności wątroby już przy stosowaniu dawek zalecanych poprzez nasilenie ścieżki metabolizmu paracetamolu prowadzącej do NAPQI [9];
- **niedożywienie, choroby wątroby (np. wirusowe zapalenie wątroby) współistniejące schorzenia, np. cukrzyca i predyspozycje genetyczne** znacznie zwiększają ryzyko hepatotoksycznego działania paracetamolu poprzez zmniejszenie zapasów glutationu. Niedożywienie jest też jednym z czynników wpływających na zwiększoną hepatotoksyczność paracetamolu wśród osób nadużywających alkoholu i osób starszych [15].

Leczenie w zatruciu paracetamolem

W postępowaniu detoksykacyjnym pacjenta ważną rolę odgrywa specyficzna odtrutka N-acetylocysteina (**rycina 2**). Związek ten, jako przeciwutleniacz i prekursor glutationu, uzupełnia niedobory GSH w wątrobie niezbędne do zneutralizowania wytworzonego w nadmiernych ilościach toksycznego NAPQI. Ponadto, wykazuje działanie przeciwzapalne, rozszerza naczynia krwionośne hepatocytów, zabezpieczając je przed postępującym

Rycina 2. Struktura cząsteczki glutationu i N-acetylocysteiny.

Figure 2. Structure of the glutathione and N-acetylcysteine molecule.

uszkodzeniem. N-actylocysteinę podaje się zawsze, niezależnie od czasu, jaki upłynął od momentu przedawkowania.

Zazwyczaj związek ten stosuje się w ilości 300 mg/kg masy ciała w trzech dawkach podzielonych wlewów dożylnych. Dane kliniczne sugerują, że w celu skutecznej terapii N-acetylocysteiną należy ją podawać w pierwszych 6–8 godzinach od przyjęcia toksycznej dawki paracetamolu, natomiast każde jej opóźnienie wiąże się z ryzykiem uszkodzenia wątroby, koniecznością przeszczepu, a w ciężkich przypadkach zagrożeniem życia pacjenta. Warto również wspomnieć, że N-acetylocysteina dostępna jest w każdej aptece jako lek mukolityczny rozrzedzający wydzielinę dróg oddechowych [15, 16, 26].

Drugą substancją stosowaną jako odtrutka na paracetamol jest metionina, jednak ze względu na znacznie mniejszą skuteczność jest rzadko używana. Metionina prawdopodobnie nasila syntezę glutationu, który unieczynnia hepatotoksyczny metabolit pośredni. Niezwykle ważny jest czas przyjęcia metioniny, ponieważ tylko nieuszkodzone komórki hepatocytów wykazują zdolność przemiany tego związku do cysteiny, która jest bezpośrednim prekursorem GSH [22]. W Wielkiej Brytanii, w celu uniknięcia hepatotoksycznego działania paracetamolu, wprowadzono na rynek preparat farmaceutyczny zawierający połączenie

paracetamolu i metioniny [1]. W przypadku ciężkiego zatrucia, nieodwracalnego uszkodzenia i niewydolności wątroby jedynym sposobem ratującym życie chorego jest przeprowadzenie przeszczepu narządu [26].

Podsumowanie

Paracetamol jako powszechnie dostępny lek bez recepty bez wątplenia jest i nadal będzie jednym z najczęstszych preparatów przeciwbólowych i przeciwgorączkowych, po które sięgają pacjenci. Wady i zalety terapii paracetamolem ujęto w tabeli 1.

Preparaty z paracetamolem, często znajdujące się na półkach sklepowych wśród innych produktów spożywczych, błędnie uważane są przez ludzi za leki całkowicie pozbawione działań niepożądanych. Duża różnorodność nazw i postaci farmaceutycznych paracetamolu sprawia, że bardzo często pacjenci nie są świadomi jego przyjmowania. Stwarza to ryzyko stosowania kilku preparatów z tą substancją leczniczą, co przy stosunkowo wysokich dawkach zazwyczaj 500 oraz 1000 mg może być powodem przedawkowania i zatrucia.

Powstający w nadmiernej ilości, w wyniku przedawkowania, toksyczny metabolit NAPQI jest odpowiedzialny za polekowe uszkodzenie wątroby. Objawy kliniczne zatrucia występują z opóźnieniem (zazwyczaj po ok. 24 godzinach), lecz proces lizy hepatocytów rozpoczyna się wraz z przyjęciem dawki toksycznej. Skutkuje to późną diagnozą i zmniejszoną skutecznością leczenia, znacznie wpływając na rokowanie pacjenta.

Podsumowując, mimo iż historia zastosowania paracetamolu w lecznictwie sięga drugiej połowy XX w., to należy go stosować odpowiedzialnie i z dużą dozą ostrożności. Potwierdzeniem tego są dane, z wielu krajów, o rosnącej liczbie zatruc spowodowanych przedawkowaniem. Warto zatem

Tabela 1. Zalety i wady terapii paracetamolem [9].

Table 1. Advantages and disadvantages of paracetamol therapy [9].

ZALETY (przy stosowaniu dawek terapeutycznych do 4 g/24 h)	WADY
Szerokie zastosowanie terapeutyczne	Metabolizowany do toksycznego metabolitu NAPQI
Dobrze tolerowany, może być stosowany u pacjentów z owrzodzeniem żołądka lub z zaburzeniami krzepnięcia krwi, u których NLPZ są przeciwwskazane	Długoterminowe stosowanie może spowodować: • Zaburzenie czynności nerek • Wzrost ciśnienia krwi • Zwiększenie częstości zawału serca
Dobra biodostępność po podaniu doustnym ($T_{1/2}$ 2 h) i szybka eliminacja	Niska skuteczność terapeutyczna • Działanie przeciwbólowe w dawce 1g podawanej 2–4 razy dziennie • Brak działania przeciwzapalnego
Niska toksyczność u dzieci	Zwiększona aktywność aminotransferaz w dawkach terapeutycznych
Dostępny w różnych postaciach farmaceutycznych	Hepatotoksyczność • Niewydolność wątroby w przypadku przedawkowania i nadużywania
Mała liczba interakcji z innymi lekami	Kombinacje z tradycyjnymi NLPZ mogą prowadzić do częstszego występowania owrzodzeń przewodu pokarmowego

zastanowić się nad kwestią szerokiej dostępności paracetamolu. Wylimitowanie sprzedaży ze sklepów ogólnodostępnych znacznie poprawiłoby kontrolę nad stosowaniem i umożliwiłoby profesjonalną pomoc ze strony farmaceuty w aptece.

otrzymano: 2019.07.23 · zaakceptowano: 2019.07.31

Piśmiennictwo

- Jóźwiak-Bębenista M., Nowak J.Z.: „Wnet zaboli paracetamol do woli” – przemyslenia na temat szerokiej dostępności leków przeciwbólowych bez recepty lekarskiej. *Wszelchświat* 2013, 114(8-9): 255-264.
- Woroń J., Filipczak-Bryniarska I., Wordliczek J.: Leki złożone w farmakoterapii bólu. Paracetamol i tramadol. *Geriatrics* 2011, 5(1): 30-33.
- Woroń J., Dobrogowski J., Wordliczek J., Kleja J.: Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Med Dypl.* 2011, 8(185): 52-61.
- Korzeniowska K., Szalek E., Kaźmierczak E., Jablecka A.: Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu. *Farm Współ.* 2010, 3: 153-156.
- Neumann-Podczaska A., Nowak T., Wieczorowska-Tobis K.: Miejsce paracetamolu wśród leków przeciwbólowych. *Gerontol Pol.* 2013, 4: 133-137.
- Błaszczak J.: Farmakokinetyka, Metabolizm i hepatotoksyczność paracetamolu po narażeniu pojedynczym i łącznym z trichloroetylenem i N-acetylocysteiną. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań 2011.
- Drobnik L.: Endokannabinoidy w znieczuleniu i analgezji. *Anest Ratow.* 2014, 8(1): 51-61.
- Tittarelli R., Pellegrini M., Scarpellini M.G., Marinelli E., Bruti V., di Luca N.M., Busardó F.P., Zaami S.: Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017, 21(1): 95-101.
- Jóźwiak-Bębenista M., Nowak J.Z.: Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014, 71(1): 11-23.
- Bertolini A., Ferrari A., Ottani A., Guerzoni S., Tacchi R., Leone S.: Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev.* 2006, 12(3-4): 250-275.
- Botting R., Ayoub S.S.: COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005, 72(2): 85-87.
- Anderson B.J.: Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth.* 2008, 18(10): 915-921.
- Graham G.G., Scott K.F.: Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005, 12(1): 46-55.
- Ghanem C.I., Pérez M.J., Manautou J.E., Mottino A.D.: Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016, 109: 119-131.
- Lancaster E.M., Hiatt J.R., Zarrinpar A.: Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* 2015, 89(2): 193-199.
- Hinz-Brylew N., Rajewski P., Rajewski P.: Ostre zatrucie paracetamolem – opis trzech przypadków. *Forum Med Rodz.* 2011, 5(5): 429-433.
- Zhao L., Pickering G.: Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug Metab Rev.* 2011, 43(1): 41-52.
- Woroń J.: Jak bezpiecznie i skutecznie stosować paracetamol. *Pediatr Dypl.* 2013, 17(2): 64-68.
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2010 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, które mogą być dopuszczone do obrotu w placówkach obrotu pozaaptecznego oraz punktach aptecznych (Dz.U. Nr 204, poz. 1353).
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 lutego 2009 r. w sprawie kwalifikacji osób wydających produkty lecznicze w placówkach obrotu pozaaptecznego, a także wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal i wyposażenie tych placówek oraz punktów aptecznych (Dz.U. Nr 21, poz. 118).
- Rejestr Produktów Leczniczych, <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/> (dostęp: 25.03.2019).
- Sheen C.L., Dillon J.F., Bateman D.N., Simpson K.J., Macdonald T.M.: Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM.* 2002, 95(9): 609-619.
- Du K., Ramachandran A., Jaeschke H.: Oxidative stress during acetaminophen hepatotoxicity: Sources, pathophysiological role and therapeutic potential. *Redox Biol.* 2016, 10: 148-156.
- Kanabar D.J.: A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology* 2017, 25(1): 1-9.
- Gomółka E., Szpak D., Hydzik P., Szkolnicka B., Rębisz D.: Wybrane aspekty zatrucia paracetamolem w Krakowie, w latach 2014-2016, na podstawie danych Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych UJ CM. *Przegl Lek.* 2018, 75(1): 10-16.
- Bończak A.: Ostre zatrucie paracetamolem. *Biuletyn Bezpieczeństwa Produktów Leczniczych* 2016, 11(3): 13-19.
- Bardanzellu F., Neroni P., Dessì A., Fanos V.: Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? *Biomed Res Int.* 2017. 1438038.
- Joško-Ochojska J., Spandel L., Brus R.: Interakcje alkoholu i dymu tytoniowego z lekami – wiedza potrzebna na co dzień. *Hygeia Public Health.* 2015, 50(3): 474-481.
- Owsianik D., Mach-Lichota E., Wojtaszek M.: Toksyczne uszkodzenie wątroby u pacjenta zatrutego paracetamolem i nadużywającego alkoholu etylowego – opis przypadku. *Prz. Med. Uniw. Rzesz. Inst. Leków.* 2014, 1: 107-114.
- Hayward K.L., Powell E.E., Irvine K.M., Martin J.H.: Can paracetamol (acetaminophen) be administered to patients with liver impairment? *Br J Clin Pharmacol.* 2016, 81(2): 210-222.