

Miejsce paracetamolu wśród leków przeciwbólowych

Paracetamol among different groups of analgesics

Agnieszka Neumann-Podczaska

Katedra Geriatrii i Gerontologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Tomasz Nowak, Katarzyna Wieczorowska-Tobis

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Pracownia Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Praca opisuje mechanizm działania i farmakokinetykę paracetamolu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ryzyko jego hepatotoksyczności. Dyskutowana jest także, w kontekście najnowszych wytycznych FDA, bezpieczna dawka paracetamolu w wybranych sytuacjach klinicznych. (Gerontol Pol 2013, 4, 133-137)

Słowa kluczowe: paracetamol, hepatotoksyczność, dawkowanie, mechanizm działania, farmakokinetyka

Abstract

This article describes the mechanism of action and pharmacokinetics of paracetamol, with particular attention to the risk of hepatotoxicity. In the context of the recent FDA guidelines, safe dose of paracetamol in selected clinical situations was also discussed. (Gerontol Pol 2013, 4, 133-137)

Key words: paracetamol, acetaminophen, hepatotoxicity, dosage, mechanism of action, pharmacokinetics

Ból w starości

Dla oceny bólu ważne są m.in. czynniki emocjonalne, które mogą zarówno zmniejszyć jak zwiększyć jego natężenie bólu. Ból jest bowiem odczuciem subiektywnym co podkreśla jego definicja. Według International Association for the Study of Pain jest to subiektywnie przykre i negatywne wrażenie zmysłowe i emocjonalne powstające pod wpływem bodźców uszkadzających tkankę lub zagrażających ich uszkodzeniem. Samo uczucie zagrożenia, nawet jeśli obiektywnie jest mało realne, może więc wywołać ból.

U chorych w wieku podeszłym ból jest jednym z czynników ograniczających sprawność funkcjonalną i niekorzystnie wpływa na jakość życia. Jak wykazano osoby mniej sprawne w zakresie podstawowych czynności życiowych (ADL – Activities of Daily Living) zgłaszają częściej dolegliwości bóle zarówno jeśli mieszkają w środowisku, jak i w instytucjach [1]. Z drugiej strony obecność zaburzeń funkcji poznawczych wpływa na zmniejszenie częstości zgłaszania i rozpoznawania bólu. Wynika to przynajmniej częściowo z ograniczeń komu-

nikacji werbalnej, a więc niemożliwości zgłoszenia bólu przez chorych z zawansowanymi zaburzeniami otępieniami. Jednak może być także konsekwencją nie brania pod uwagę występowania bólu, a więc nie zadawania pytania o jego występowanie chorym z otępieniem nawet we wcześniejszych jego fazach [2]. W ich przypadku konieczne jest zastosowanie odrębnych skal do badania bólu, opartych na obserwacji chorych [3,4].

W zależności od analizowanej grupy wiekowej i założeń metodologicznych, ból występuje u 30-80% osób starszych, przy czym uważa się, że w przypadku aż 40% osób ból jest czynnikiem znacząco utrudniającym codzienne funkcjonowanie. Jednocześnie uwagę zwraca fakt, iż wraz z wysoką częstością bólu w starości nie poprawia się skuteczność jego leczenia. Wręcz przeciwnie, coraz liczniejsze są prace pokazujące, że im bardziej zaawansowany wiek tym mniej intensywne leczenie przeciwbólowe. Wśród przyczyn tego zjawiska należy brać pod uwagę fakt niskiej zgłaszalności bólu w starości. Tendencja ta nie wynika ze zmniejszenia odczuwania bólu przez osoby starsze, ale z faktu, iż często w ich opinii ból jest nieodłączną częścią starości [5].

Zasady leczenia bólu u chorych starszych nie różnią się od tych stosowanych w młodszych grupach wiekowych. Wymagają one znajomości drabiny analgetycznej, z diskutowanymi modyfikacjami w przypadku występowania bólu neuropatycznego. Na pierwszym jej stopniu, czyli wśród leków podstawowych znajduje się paracetamol i niesterydowe leki przeciwwzapalne [6].

Farmakokinetyka paracetamolu

Paracetamol dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym – jego biodostępność wynosi ok. 80%. Absorpcja trwa 4-5 min, a czas po którym osiąga maksymalne stężenie w osoczu to ok. 20 min, co oznacza, że efekt terapeutyczny uzyskiwany jest stosunkowo szybko. Paracetamol w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (5-20%); ma więc stosunkowo szeroki profil bezpieczeństwa, również u pacjentów z hipalbuminemią [7].

Metabolizm paracetamolu zachodzi w 95% w wątrobie, przy czym 50-60% wydalone jest w postaci glukuronianów, a 30-44% w postaci siarczanów. Tylko 5-20% przekształcane jest przez cytochrom P450 (głównie przez izoformę CYP2E1, w mniejszym stopniu również – przez CYP1A2 i CYP3A4), przy czym jedynie szlak metaboliczny wiodący przez izoformę CYP2E1 prowadzi do powstania hepatotoksycznego metabolitu -*N*-acetylo-4-benzochinoimini (NAPQI). NAPQI jest bardzo silnym utleniaczem, który ulega detoksyfikacji poprzez reakcję z grupami -SH glutationu lub innych związków (np. acetylocysteiny, która ma zastosowanie w przypadku zatrucia paracetamolem) z ostatecznym wytworzeniem sprzężenia z kwasem merkaptopurowym wydalany przez nerki [8].

W przypadku przedawkowania paracetamolu bądź wyczerpania się ogólnoustrojowych rezerw siarczanów i glukuronianów, poboczny dotąd szlak prowadzący do NAPQI staje się głównym szlakiem metabolizmu. W tej sytuacji dochodzi do zwiększonego zużycia glutationu i wyczerpywania jego rezerw. W konsekwencji kumulacji NAPQI dochodzić może do znacznego uszkodzenia wątroby. Należy pamiętać, że NAPQI łączy się przede wszystkim z białkami hepatocytów, ale uszkadza również nerki oraz mięsień sercowy i trzustkę.

Na potencjalnie toksyczny efekt paracetamolu szczególnie narażone są osoby nadużywające alkoholu oraz przyjmujące inne induktory CYP2E1 (np. barbiturany, imidazol, ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, izoniazyd). Etanol pobudzając bowiem aktywność izoformy CYP2E1 powoduje zwiększenie produkcji NAPQI a dodatkowo wyczerpuje rezerwy glutationu potrzebnego zużywanego do metabolizowania etanolu. Prowadzi

to do dalszego zwiększania poziomu NAPQI, który nie ulega detoksyfikacji i w efekcie do znacznego zwiększenia ryzyka uszkodzenia wątroby. W tym kontekście zaznaczyć należy, iż przyjęcie nawet niewielkich dawek paracetamolu przez osoby przewlekle nadużywające etanolu prowadzić może do poważnego uszkodzenia wątroby – jest to tzw. zespół alkoholowo-paracetamolowy. Co ciekawe, aktywność izoformy CYP2E1 zwiększona jest również u palaczy tytoniu. Jest także determinowana genetycznie – istnieją zatem osoby o szybkiej i wolnej zdolności do metabolizowania paracetamolu i przez to o różnych skłonnościach do wytwarzania toksycznego NAPQI.

W kontekście niezwykle ważnej ochrony wobec zatrucia paracetamolem roli glutationu, wspomnieć należy, iż do obniżenia wewnątrzustrojowego stężenia glutationu, oprócz etanolu oraz wysokich dawek paracetamolu, predysponuje także, na skutek fizjologicznego spadku poziomu antyoksydantów, podeszły wiek, ale również schorzenia przewlekłe, w przebiegu, których dochodzi do jego obniżenia (np. cukrzyca, astma, choroby obturacyjne płuc, niewydolność wątroby). Istotne obniżenie poziomu glutationu towarzyszy ponadto niedożywieniu, urazom (np. złamania) oraz zespołowi kruchości/słabości (ang. frailty). Dotyczy więc problemów typowych dla starości, a więc występuje u znacznego odsetka osób z najstarszych grup wiekowych. We wszystkich wymienionych stanach klinicznych trudno zatem przewidzieć bezpieczną dawkę paracetamolu i wskazana jest szczególnie ostrożność przy podawaniu wysokich dawek szczególnie w przypadku przewlekłej farmakoterapii.

Mechanizm działania

Pomimo tego, że paracetamol został wynaleziony pod koniec XIX w., a w powszechnym stosowaniu znajduje się od połowy XX w., nadal nie wyjaśniono do końca mechanizmu jego działania. Dzięki swojemu działaniu przeciwbólowemu i przeciwgorączkowemu, często błędnie jest on klasyfikowany z niesteroidowymi lekami przeciwwzapalnymi (NLPZ), jednakże ma on słabsze działanie przeciwbólowe i jest praktycznie pozbawiony efektu przeciwwzapalnego.

Paracetamol nie hamuje cyklooksygenazy COX-1 i COX-2 przez co nie blokuje syntezy prostaglandyn na obwodzie, w tym w obrębie procesu zapalnego. Dzięki temu nie wywołuje efektów niepożądanych charakterystycznych dla NLPZ, jak podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Wiadomo, że za działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe paracetamolu odpowiada selektywna inhibicja cyklooksygenazy COX-3 zlokalizo-

wanej w OUN oraz wpływ na ośrodek termoregulacji i wazodylatacyjny wpływ na skórne naczynia krwionośne, przez co ułatwione jest oddawanie ciepła [9]. Inny mechanizm działania paracetamolu ma związek z jego wpływem na układ serotonergiczny -udowodniono ośrodkowe działanie przeciwbólowe paracetamolu w połączeniu z receptorami z grupy 5-HT₃, które biorą udział w tłumieniu bodźca bólowego [10, 11]. Jedną z najnowszych teorii zakłada z kolei, że paracetamol aktywuje receptory kannabinoidowe oraz waniloidowe w układzie nerwowym, co osłabia przewodzenie bodźca bólowego i odczuwanie bólu [12]. Potwierdzeniem tego mechanizmu może być fakt występowania po paracetamolu, oprócz efektu przeciwbólowego i przeciwgorączkowego, objawów takich jak uspokojenie czy rozluźnienie psychiczne (objawy podobne do efektu działania egzogennych kannabinoidów np. marihuany) a także bóle głowy, bóle mięśniowe czy osłabienie po nagłym odstawieniu stosowanego długotrwale i w dużych dawkach paracetamolu.

Paracetamol na rynku farmaceutycznym

Obecnie na rynku farmaceutycznym znajduje się ponad 700 preparatów zawierających w swoim składzie paracetamol. Większość tych preparatów to połączenia paracetamolu np. z witaminą C, kofeiną kodeiną czy defenhydraminą dostępne bez recepty, przy czym w przypadku części preparatów przeciwpriężeniowych oznaczonych w nazwie handlowej np. przyrostkiem „max” pojedyncza dawka paracetamolu w kapsułce czy tabletkę wynosi aż 1000 mg. Stwarza to niewątpliwie ryzyko przekraczania bezpiecznych dawek paracetamolu – wystarczy bowiem, że pacjent nie przeanalizowawszy składu preparatów o różnych nazwach handlowych i zażyje równocześnie w ciągu dnia preparat przeciwpriężeniowy i przeciwbólowy, aby sumaryczna dawka paracetamolu przekroczyła 4000mg uznawane za maksymalną bezpieczną dawkę dobową. Zjawisko to może być szczególnie niebezpieczne u wspomnianych wcześniej grup osób o zwiększonej wrażliwości na rozwój hepatotoksyczności poparacetamolowej. Dodatkowym problemem jest w tym kontekście podstępny przebieg zatrucia paracetamolem. Jakkolwiek bowiem objawy zatrucia pojawiają się dopiero po 24, 48 a nawet 72 godzinach, to nieodwracalna liza hepatocytów rozpoczyna się już w pierwszych godzinach po przedawkowaniu. Niestety objawy kliniczne zatrucia w pierwszych godzinach po przedawkowaniu są mało specyficzne i obejmują złe samopoczucie, bledność i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (utrata apetytu, nudności, wymioty) – mogą być zatem mylone np. z objawami zatrucia pokar-

mowego. Objawy ostrej niewydolności wątroby występują dopiero w drugiej, trzeciej dobie po zatruciu a ich intensywność jest największa dopiero w 4-6 dobie, co stwarza duże trudności diagnostyczne, a przez to zwiększa się ryzyko zbyt późnego włączenia odtrutki dla paracetamolu i spadają szanse przeżycia osoby zatrutej [13].

Interakcje paracetamolu

Wśród oddziaływań paracetamolu z innymi lekami warto wspomnieć o interakcji z doustnymi antykoagulantami (np. warfaryną), w wyniku której dochodzi do nasilenia efektu antykoagulantów. Efekt ten pokazał Rubin i wsp. już wiele lat temu u pacjentów leczonych warfaryną i paracetamolem w dawce 4000mg/dobę, u których wystąpił 100% i większy wzrost czasu protrombinowego w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej warfarynę i placebo [14]. Uważa się, że u podstaw tej interakcji leży inhibicyjny wpływ NAPQI na witaminę K – zależną karboksylazę, co sugeruje większe prawdopodobieństwo tej interakcji w przypadku przewlekłego stosowania dużych dawek paracetamolu. Ze względu jednak na wysoką częstość jednoczesnego stosowania paracetamolu i doustnych antykoagulantów oraz opisywane w literaturze przypadki zagrożającej życiu hypokoagulacji rekomenduje się obecnie, aby zintensyfikować częstotliwość pomiaru INR u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami, którym podaje się paracetamol [15].

Dyskutowaną obecnie interakcją jest oddziaływanie paracetamolu z ibuprofenem, w wyniku którego, na skutek synergii, dochodzić ma do wzrostu efektu przeciwbólowego. Oddziaływanie to wykorzystano w szeroko ostatnio reklamowanych i często stosowanych preparatach handlowych, w których w jednej postaci leku połączono obie substancje. W tym kontekście warto jednak zaznaczyć, iż ostatnie prace nie tylko podważają koncepcję na temat przewagi połączeń paracetamolu z ibuprofenem nad stosowaniem każdej substancji osobno, ale akcentują większe ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego (w tym krwawień z przewodu pokarmowego) przy przewlekłym stosowaniu wspomnianych połączeń [16,17].

Najnowsze rekomendacje dotyczące stosowania paracetamolu

W kontekście coraz częstszych doniesień na temat zatrucia paracetamolem, warto jeszcze raz pochylić się nad kwestią bezpiecznej dawki paracetamolu. Przyjmuje się, że do ostrego zatrucia paracetamolem u osób do-

rosłych dochodzi po przyjęciu dawki większej niż 4000 mg w czasie krótszym niż 8h. (u dzieci jest to odpowiednio dawka większa niż 150mg/kg masy ciała). W tym miejscu rodzi się pytanie o dawkę bezpieczną dla osób dorosłych wyniszczonych z niską masą ciała – dawka ta bowiem dla przykładowej osoby 70 letniej o masie ciała 35 kg będzie niższa aniżeli w przypadku dziecka, u którego rezerwy wątrobowego glutationu są dużo większe aniżeli u osoby starszej.

W kontekście zwiększającej się częstości przypadków niewydolności wątroby, wiele uwagi poświęca się także obecnie zatruciom przewlekłym, związanym z powtarzającym się stosowaniem dużych dawek paracetamolu. Uważa się, że w przypadku dzieci, nawet biorąc pod uwagę ich duże wątrobowe zasoby glutationu, przewlekłe stosowanie nawet terapeutycznych dawek paracetamolu może wywołać hepatotoksyczność. Taką samą możliwość należy brać pod uwagę w przypadku osób starszych, gdyż jak wspomniano już wcześniej zarówno sam wiek, jak i częste w starości niedożywienie, niektóre schorzenia przewlekłe oraz wielolekowość, predysponują do większej toksyczności paracetamolu. W tym

kontekście uważa się nawet obecnie, że dawka paracetamolu powinna być ustalana indywidualnie, w zależności od stanu chorego a w swoich najnowszych wytycznych FDA (U.S. Food and Drug Administration) rekomenduje lekarzom i farmaceutom zaprzestanie stosowania tych preparatów złożonych, które zawierają więcej niż 325mg paracetamolu w jednej dawce (kapsułce/tabletce/ innej postaci leku) [18].

Podsumowanie

Paracetamol wydaje się być lekiem dobrze poznanym, w przypadku którego niewiele może zaskoczyć. Warto jednak ponownie zweryfikować poglądy na temat bezpiecznej jego dawki, szczególnie u pacjentów predysponowanych do hepatotoksyczności i, choć jest to lek o szerokim indeksie terapeutycznym, próbować indywidualizować dawkowanie w zależności od sytuacji klinicznej.

Konflikt interesów

Brak.

Piśmiennictwo

1. Życzkowska J., Szczerbińska K., Jantzi M.R., Hirdes J.P. Pain among the oldest old in community and institutional settings. *Pain* 2007; 129 (1-2): 167-176.
2. Monroe T.B., Misra S.K., Habermann R.C., Dietrich M.S., Cowan R.L., Simmons S.F. Pain reports and pain medication treatment in nursing home residents with and without dementia. *Geriatr Gerontol Int* 2014 ;14(3): 541-548.
3. Cohen-Mansfield J. Pain Assessment in Noncommunicative Elderly persons--PAINE. *Clin J Pain* 2006; 22(6): 569-575.
4. Villanueva M.R., Smith T.L., Erickson J.S., Lee A.C., Singer C.M. Pain Assessment for the Dementing Elderly (PADE): reliability and validity of a new measure. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4(1): 1-8.
5. van Herk R., Boerlage A.A., van Dijk M., Baar F.P., Tibboel D., de Wit R. Pain management in Dutch nursing homes leaves much to be desired. *Pain Manag Nurs* 2009; 10(1): 32-39.
6. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56(6): 514-517.
7. Klotz U. Paracetamol (Acetaminophen) – a popular and widely used nonopioid analgesic; *Arzneimittelforschung* 2012; 62:355-359.
8. Tanaka E., Terada M., Misawa S. Cytochrome P450 2E1: its clinical and toxicological role, *J. Clin. Pharm. And Therap.* 2000; 25: 165-175.
9. Graham G.G., Scott K.F. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12: 46–55.
10. Alloui A., Chassaing C., Schmidt J. i wsp. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 443: 71.
11. Pickering G., EstÈve V., Loriot M.A. i wsp. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 47.

12. Hogestatt E.D., Johansson B.A., Ermund A. i wsp. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem* 2005; 280: 31405–31112.
13. McGill M.R., Jaeschke H. Mechanistic biomarkers in acetaminophen-induced hepatotoxicity and acute liver failure: from preclinical models to patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10(7):1005-1017.
14. Rubin R.N., Mentzer R.L., Budzyński A.Z. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by acetaminophen. *Clin Res* 1984; 32: 698a.
15. Ornetti P., Ciappuccini R., Tavernier C., Maillefert J.F. Interaction between paracetamol and oral anticoagulants. *Rheumatology* 2005; 44(12): 1584-1585.
16. Doherty M., Hawkey C., Goulder M., Gibb I., Hill N., Aspley S., Reader S. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9): 1534-1541.
17. Brune K., Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: an excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9): 1521-1522.
18. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm165107.htm>