

PARACETAMOL ZNÁMY – NEZNÁMY

Darina Hasarová

Ambulancia bolesti KAIM, FNŠP J. A. Reimana, Prešov

Paracetamol (acetaminophen) je najčastejšie používané antipyretikum a analgetikum pre miernu a stredne silnú bolesť na celom svete. Vzhľadom na vysokú bezpečnosť a dobrú znášateľnosť je odporúčaný pre všetky vekové skupiny od novorodencov po gerontov. Aj keď je mechanizmus účinku doteraz úplne neobjasnený, z klinických pozorovaní sa predpokladá, že jeho analgetický účinok je sprostredkovaný tak cez systém prostaglandínový ako aj serotonínový a noradrenergický, z čoho vyplýva, že je účinný pri nociceptívnej aj neuropatickej bolesti. Poznatky z farmakokinetiky rôznych galenických foriem zvyšujú bezpečnosť a účinnosť liečby. U starých pacientov vzhľadom na polymorbiditu a polypragmáziu je dôležité poznať interakcie aj možnosti kombinovať rôzne skupiny analgetík a tým zvýšiť bezpečnosť aj účinnosť liečby.

Kľúčové slová: paracetamol, mechanizmus účinku, farmakokinetika, interakcie.

PARACETAMOL KNOWN – UNKNOWN

Paracetamol (acetaminophen) is one of the most commonly used antipyretic and analgetic drugs for the relief of mild to moderate pain in the world. In keeping with high safety and well tolerability it is recommended for all segments of the population from newborns to elderly. Although the mechanism of its therapeutic action has not been fully established, there is evidence to suggest the analgesic effect result through prostaglandins, as well as serotonergic and noradrenergic pathways, and so it is also effective for somatic and neuropatic pain. The knowledge of the pharmacokinetic of different galenic forms enhances the safety. In the elderly, due to high comorbidity and taking many different drugs, it is very important to know the interactions and possibilities for the safe combination of drugs with paracetamol.

Key words: paracetamol, mechanism of action, pharmacokinetic, interactions.

Paliat. med. liec. boles., 2008, roč. 1 (1): 37–39

Úvod

Paracetamol (acetaminophen) je na celom svete jeden z najčastejšie používaných analgetík a antipyretík. Z tohto dôvodu existujú mnohé klinické pozorovania a štúdie týkajúce sa jeho bezpečnosti a tolerability. V terapeutických dávkach má málo vedľajších účinkov včítane slabého účinku na trombocyty a nízku incidenciou gastrointestinálnych komplikácií. Používa sa jednak ako monopreparát, ale aj ako súčasť kombinovaných prípravkov s mnohými latkami vrátane NSAIDs, opioidov, antihistaminík a sympatikomimetík. Cieľom kombinácie odlišných farmakologických skupín je zvýšenie efektívneho účinku a zníženie incidencie a závažnosti nežiaducich účinkov. V praxi sa javí ako racionálna kombinácia s opioidmi v liečbe akútnej pooperačnej bolesti, kde paracetamol má opioid-šetriaci efekt a označuje sa pojmom balancovaná analgézia. Výrazný opioid-šetriaci efekt bol dokumentovaný tak pri orálnom príjme v dávke 6 g/24 hod. ako aj pri i.v. proparacetamole v dávke 1 g/6 hod. (1).

Prednosť má aj pri kombinovanej liečbe s opioidmi pri silnej bolesti nádorového aj nenádorového pôvodu. Pre nízku incidenciu vedľajších účinkov je v klinických odporúčaníach niektorých medzinárodných spoločností uvádzaný v prvej línii ako analgetikum voľby v terapeutickú dávku 1 g/6 hod. (American College of Rheumatology, The European League of Associations of Rheumatology – EULAR, National Prescribing Service in Australia). EULAR odporúča paracetamol ako liek prvej voľby na dlhodobú liečbu bolesti rôzneho pôvodu včítane osteoartritídy a bolesti chrbta. NSAIDs majú byť podávané pri silných

bolestiach a ak paracetamol nie je dostatočne účinný. Odporúčania vychádzajú z dôkazov mnohých klinických štúdií a metaanalýz (2).

Mechanizmus účinku

Aj keď sa paracetamol v praxi používa viac ako 50 rokov, mechanizmus účinku nie je doteraz úplne objasnený. Všeobecne sa pokladá za slabý inhibítor syntézy prostaglandínov a pri sledovaní in vivo bol účinok podobný selektívnym inhibítorm COX2. Paracetamol teda znižuje koncentráciu prostaglandínov, ale na rozdiel od selektívnych inhibítorm COX2 netlmí zápalovú aktivitu pri reumatoidnej artritíde. Graham a Scott vo svojich sledovaniach in vivo podporujú hypotézu, podľa ktorej je účinok paracetamolu sprostredkovaný inhibíciou COX2 a je podobný ako u selektívnych COX2 inhibítorm. Z toho vyplýva, že má analgetický a antipyretický účinok, slabý dráždivý účinok na gastrointestinálny trakt a slabú tendenciu vyvolať astmu u ľudí senzitivných na aspirín. Nepatrne ovplyvňuje aktivitu trombocytov v terapeutických dávkach, ale v jednorazovej dávke

2 g už aktivitu trombocytov inhibuje. Veľa sa skúmala protizápalová aktivita paracetamolu, pričom bolo dokázané, že paracetamol nedokáže znížiť koncentráciu PGE2, metabolitov prostacyklinu alebo tromboxanu A2 v synoviálnej tekutine kĺbov a teda nedokáže potlačiť zápalovú aktivitu pri reumatoidnej artritíde. Na druhej strane potlačil zápal po orálnych zákrokoch v rovnakej účinnosti ako ibuprofen a potláča zápalovú aktivitu v testoch na potkanoch. (3) K tomuto záveru dospeli autori na základe poznatku, že paracetamol tlmí aktivitu COX2 len pri nízkej intracelulárnej koncentrácii kys. arachidonovej, preto nie je účinný pri reumatoidnej artritíde.

Existujú dôkazy, že paracetamol inhibuje syntézu prostaglandínov predovšetkým v centrálnom nervovom systéme. Niektoré hypotézy o centrálnom účinku paracetamolu predpokladajú tlmenie COX3, ale doterajšie analýzy túto hypotézu nepotvrdili, pretože v klinickom prejave paracetamol má antipyretické a analgetické účinky, ktoré sú vo vzťahu k inhibícii COX2. Evidentné sú dôkazy o centrálnom analgetickom účinku paracetamolu, ktorý je

Tabuľka 1. Porovnanie klinického a toxického účinku terapeutických dávok paracetamolu a selektívnych COX 2 inhibítorm.

Účinok	Paracetamol	Selektívne inhibítory COX2
Bolesť	Účinný	Účinný
Horúčka	Účinný	Účinný
Zápal	Neúčinný pri reumatoidnej artritíde	Účinný
Aspirínom indukovaná astma	Slabo účinný	Neúčinný
Trombocyty	Neúčinný	Neúčinný
Poškodenie GIT-u	Neúčinný	Neúčinný
Pokles renálnej Na+ exkrécie	Neúčinný	Účinný

sprostredkovaný supraspinálnou aktiváciou descendných serotoninerghných dráh. Aj keď sa naďalej predpokladá, že primárne miesto účinku je inhibícia syntézy prostaglandínov. Na potvrdenie hypotéz o účinku paracetamolu na systém prostaglandínový a serotonínový sú potrebné ďalšie dôkazy. (3)

Paracetamol je rýchlo a temer úplne absorbovaný z GI traktu, prevažne v tenkom čreve, cca 90 % sa metabolizuje glukuronidáciou na netoxické metabolity, ktoré sa vylučujú močom. Zvyšok je oxidovaný hepatálnym cytochrómom P-450 na hepatotoxický metabolit N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). Konjugáciou s glutathionom je NAPQI eliminovaný. Ak sú vyčerpané rezervy glutathionu, resp. pri vysokých dávkach paracetamolu dochádza ku kumulácii a reakcii NAPQI s hepatálnymi proteínmi, čo vedie k poškodeniu centrilobárných oblastí pečene. (3) V prospektívnej randomizovanej štúdií na zdravých dobrovoľníkoch boli sledované zmeny hepatálnych testov pri podávaní paracetamolu samotného alebo v kombinácii s opioidom (morfín, oxycodon alebo hydromorfon) v dávke 4 g/deň po dobu 2 týždňov. V skupine, kde bol podávaný paracetamol, či už v kombinácii alebo ako monoterapia bola zvýšená hladina ALT (alanínaminotransferázy) viac ako trojnásobne u 31 – 44 % respondentov. V porovnaní s placebom bol vzostup hladiny ALT signifikantne vyšší v skupine s paracetamolom, pričom konkomitantný opioid nemal vplyv na eleváciu ALT. (4)

Liekové interakcie s Paracetamolom

Vzhľadom na to, že je v širokej miere považovaný ako bezpečný a odporúčaný na liečbu chronickej bolesti miernej až stredne silnej intenzity predovšetkým u starších ľudí, ktorí sa vyznačujú polymorbiditou a polypragmáciou, sú poznatky o interakciách dôležité.

Farmakokinetické interakcie ovplyvňujú rýchlosť vstrebávania na úrovni gastrointestinálneho traktu. Na jednej strane možno pridaním látok ako je charcoal spomalíť vstrebávanie a tým znížiť toxicitu pri predávkovaní, na druhej strane pridaním bikarbonátu sodného (effervesce forma) možno pri prázdnom žalúdku zrýchliť jeho vstrebávanie, čo sa využíva napr. pri migréne. (5)

V kombinácii s prokinetikami (metoclopramid) dochádza k rýchlejšiemu vyprázdňovaniu žalúdka (a tým aj rýchlejšiemu vstrebávaniu) a naopak, spomalenie resorpcie možno pozorovať bezprostredne v pooperačnom období a pri kombinácii s opioidmi.

Vyhodnotenie epidemiologických dát sledovania výskytu gastrointestinálneho krvácania v dôsledku liečby NSAIDs, kortikosteroidmi a paracetamolom v dávke vyššej ako 2 g/deň jednoznačne preukázalo dvojnásobné zvýšenie incidencie krvácania v porovnaní so skupinou, ktorá neužívala žiaden z liekov. V tomto sledovaní bolo zaznamenané zvýšené riziko

Tabuľka 2. Niektoré vybrané farmakokinetické interakcie.

Interakcie	Mechanizmus	Klinický význam
Charcoal Cholestyramin	Znižuje absorpciu v GIte	Antidotum pri predávkovaní
Prokinetiká	Zlepšujú absorpciu	Bez významu
Omeprazole	Indukuje CYP 450 Zvyšujú hepatotoxicitu	Nesignifikantné zmeny
H2-anatagonisti	Potláčajú glukuronidáciu a zvyšujú hepatotoxicitu	Nesignifikantné zmeny
Carbamazepin	Indukcia CYP 450. Potencovanie hepatotoxicity	Nie sú kontrolované štúdie
Izoniazid	Indukcia CYP 450	Publikované kazuistiky hepatotoxicity
Estradiolové antikonceptíva	Kompetitívna inhibícia metabolizmu steroidov	Nie sú kontrolované štúdie
Zidovudine	Inhibícia glukuronidácie. Potencovanie hepatotoxicity	Nie sú kontrolované štúdie

krvácania u paracetamolu len pri dávkach vyšších ako 2 g/deň, pri kombinácii s NSAIDs, aspirínom v antiagregačných dávkach a pri simultánnom používaní s kortikosteroidmi.(6)

V literatúre sú popísané aj prípady hepatálneho zlyhania pri kombinácii s carbamazepinom, ktorý indukuje cytochróm P-450. Dve iné štúdie nepotvrdili zmeny v metabolizme paracetamolu v terapeutických dávkach pri súčasnom užívaní carbamazepínu.

Na zvýšenie hepatotoxického účinku v dôsledku zníženej glukuronidácie je potrebné myslieť u pacientov užívajúcich hepatotoxické lieky (antituberkulotika, rifampicin, zidovudine) u alkoholikov, u pacientov s hepatitídou C a HIV, aj keď v klinickej štúdií Burger a spol. sledovali u 6 pacientov s HIV farmakokinetické parametre paracetamolu a neboli zaznamenané žiadne zmeny v kombinácii paracetamolu a zidovudine. (5)

Pre klinickú prax sú omnoho významnejšie a často diskutované interakcie s orálnymi antikoagulantami. Existujú kontraverzné názory o vplyve paracetamolu na INR pri užívaní antikoagulantii. Mechanizmus interakcie paracetamolu a warfarínu nie je známy. Vzhľadom na nejednotnosť názorov sa všeobecne odporúča podávanie paracetamolu pri liečbe antikoagulantami len za prísneho sledovania koagulačných parametrov. (5)

Paracetamol v klinickej praxi

Paracetamol je analgetikum pre miernu až stredne silnú bolesť, akútnu aj chronickú, dobre tolerovaný vo všetkých vekových skupinách a dobre znášaný pri užívaní per os, rektálne aj intra venózne.

Aby bol analgetický účinok využitý v čo najširšej miere, je potrebné zohľadniť farmakokinetické aspekty jednotlivých galenických foriem. Kým pri orálnej forme je maximálna plazmatická koncentrácia dosiahnutá za 0,5 – 0,6 hod., v bezprostrednom pooperačnom období sa môže tento čas predĺžiť až na 1,4 – 1,6 hod. vzhľadom na spomalenú motilitu GITu v pooperačnom období. U rektálnych foriem rýchlosť rezorpcie a nástup účinku sú veľmi variabilné a zá-

visia od mnohých faktorov. Maximálna plazmatická hladina je dosiahnutá za 1,3 – 4,8 hod. (7)

V posledných rokoch sa začala využívať aj i. venózna forma paracetamolu. Prekursor propacetamolu je po i.v. podaní hydrolyzovaný na paracetamol, pričom z 1 g propacetamolu sa uvoľní 0,5 g paracetamolu. Odporúča sa formou krátkodobej infúzie cca 15 minút. Rýchlejšie podanie formou bólsu sprevádza dráždenie periférnej žily a vyššia incidencia nežiaducich účinkov a pomalšie podávanie, resp. kontinuálna infúzia sa pre instabilitu roztoku tiež neodporúča. Aj po i.v. podaní nastupuje účinok oneskorene. Antipyretický efekt u detí bol pozorovaný až 2 hod. po podaní infúzie analgetický účinok v porovnaní s placebom sa prejavil po 1 hod. Pri porovnaní equianalgetickej dávky medzi orálnou a rektálnou formou nie je rozdiel, keďže biologická dostupnosť pri oboch cestách podania je rovnaká cca 90 %. (7) Naproti tomu v štúdií Mollera a spol. pri sledovaní nástupu analgetického účinku po stomatologickej sanácii udávali pacienti úľavu od bolesti už 5 min. po infúzii paracetamolu a 15 min. po orálnej dávke paracetamolu v porovnaní s placebovou skupinou. Veľkosť úľavy bola porovnateľná podľa equianalgetického pomeru 2 g propacetamolu: 1 g paracetamolu per os. Trvanie analgetického účinku bolo signifikantne dlhšie po orálnej dávke ako po venózne a rovnako výskyt nežiaducich účinkov (nauzea, nevoľnosť, točenie hlavy, pocit neistoty) boli častejšie v skupine propacetamolovej. (8) Odporúčané dávko-

Tabuľka 3. Faktory, ktoré ovplyvňujú rezorpciu paracetamolu pri rektálnej forme.

- Aditívne látky k supozitóriam (vyššia biologická dostupnosť je u lipofilných čapíkov, rýchlejšie vstrebávanie je u hydrofilných suspenzií a u glykogelových kapsúl),
- veľkosť čapíkov (malé čapíky sa rýchlejšie rozpustia),
- rektálne pH,
- plné rektum, defekácia,
- hĺbka zavedenia (v proximálnom rekte sa prejaví „first-pass effect“),
- rektálna teplota,
- prekrvenie rekta.

vanie sa v jednotlivých krajinách líši, predovšetkým u detí. Rozptyl je 40 – 60 mg/kg/deň v 3 – 4 dávkach. Zástancovia vyšších dávok argumentujú nedostatočnou analgetickou hladinou paracetamolu, odporcovia argumentujú vyšším rizikom hepatálneho poškodenia, aj keď ojedinelé referencie o toxickom poškodení pečene boli vždy spojené s vysokými dávkami alebo dlhodobé užívanie paracetamolu a koincidencia s inou hepatotoxickou látkou.

Poznatky z farmakokinetiky jednotlivých aplikáčnych foriem majú slúžiť aj k správne zvolenému času podávaniu s ohľadom na rýchlosť vstrebávania predovšetkým v perioperačnom období. Analgetický účinok totiž nekoreluje s plazmatickou hladinou lieku, ale nasleduje až po prestúpení lieku do liquoru. Z tohto dôvodu je vhodné aplikovať látku 1 – 2 hod. pred bolestivým stimulom. (7)

Záver

Chronická bolesť nie je len medicínsky problém, ale stáva sa aj problémom celospoločenským,

vzhľadom na rastúce náklady na liečbu, invalidizáciu a ekonomickú záťaž. Predpokladá sa, že v Austrálii trpí bolesťami 1 z piatich aktívne pracujúcich ľudí a náklady na liečbu bolestí chrbta dosahujú ročne viac ako 1 milión austrálskych dolárov. Keďže ide o bolesť chronickú, ktorá postihuje veľký počet obyvateľstva, nezanedbateľný je aj ekonomický dopad, pretože k cene lieku je potrebné pripočítať aj náklady na liečbu nežiaducich účinkov. Aj z tohto pohľadu je

paracetamol výhodný, pretože v porovnaní s NSAIDs je analgeticky rovnako účinný, dobre tolerovaný, a predovšetkým sa vyznačuje nízkou incidenciou nežiaducich účinkov, ktoré nepriamo zvyšujú cenu analgetickej liečby. (2)

MUDr. Darina Hasarová

Ambulancia bolesti KAIM, FN sP J. A. Reimana
Hollého 14, 081 81 Prešov
e-mail: darina.hasarova@gmail.com

Literatúra

1. Breivik H. Postoperative Pain: Toward optimal Pharmacological and Epidural Analgesia. Pain 2002-An Update Review: Refresher Course Syllabus, IASP Press, Seattle, 337–349.
2. Nikles CJ., Yelland M., De Mar Ch., Wilkinson D.: The Role of Paracetamol in Chronic Pain: An Evidence Based Approach: American Journal of Therapeutics 12, 2005, 80–91.
3. Graham GG, Scott KF. Mechanism of Action of Paracetamol. American Journal of Therapeutics 12, 2005, 46–55.
4. Watkins PB, Kaplowitz N., Slatery JT et al. Aminotransferase elevation in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily. JAMA; 2006, 296: 87–93.
5. Toes M.J, Jones A.L., Prescott L. Drug Interactions with Paracetamol. American Journal of Therapeutics 12, 2005, 56–66.
6. Luis Alberto Garcia Rodriguez, Sonia Hernández-Diaz. The risk of upper gastrointestinal complications associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen and combinations of these agents. Arthritis Research Vol. 3, No 2. (2001).
7. Mantzke US., Brambrink AM. Paracetamol im Kindersalter. Anaesthesist 51, 2002, 735–746.
8. Moller PL., Sindet-Petersen S., Petersen CT., Juhl GI., Dillenschneider A., Skoglund A.: Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. British Journal of Anaesthesia: 94 (5), 2005, 642–648.

Slovenská neurologická spoločnosť, Neurologická klinika SZU,
spoločnosť SOLEN a časopis Neurologia pre prax
organizujú

SYMPÓZIUM PRAKTICKEJ NEUROLOGIE

Neurologia pre prax

2. ročník

23. – 25. október 2008

Hotel Sitno, Vyhne

Hlavná téma:

PRAKTICKÉ PROBLÉMY V NEUROLOGII

- Parkinsonova choroba v praxi • Neparkinsonské abnormálne pohyby •
- Neurofyziologické vyšetrovacie metodiky – uplatnenie v súčasnosti •
- Epilepsia • Najčastejšie problémy v praxi detskej neurologie •
- Sclerosis multiplex v neurologickej praxi • Právna problematika

KOORDINÁCIA A ORGANIZAČNÝ SEKRETARIÁT:

Michaela Malová, SOLEN, s.r.o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava, tel: 02/ 5465 1385, fax: 02/5465 1384, e-mail: malova@solen.sk