

Nová fakta o paracetamolu, rizika předávkování, intoxikace a jejich zvládání

MUDr. Mgr. Jiří Hodis, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. LF UK, Univerzita Karlova, Praha

Paracetamol, známý v klinickém užití od roku 1893, je stále jedním z nejvíce užívaných antipyretik a analgetik s velmi dobrým profilem toxicity. Přesto toxicitu paracetamolu (v anglosaské literatuře acetaminophenu) nelze považovat za nulovou. Přehledný článek nabízí souhrn jak nových znalostí mechanismu účinku, toxicity, stratifikace rizika toxicity, tak i protokolů jejího léčení a prevence.

Klíčová slova: paracetamol, acetaminophen, toxicita, mechanismus účinku.

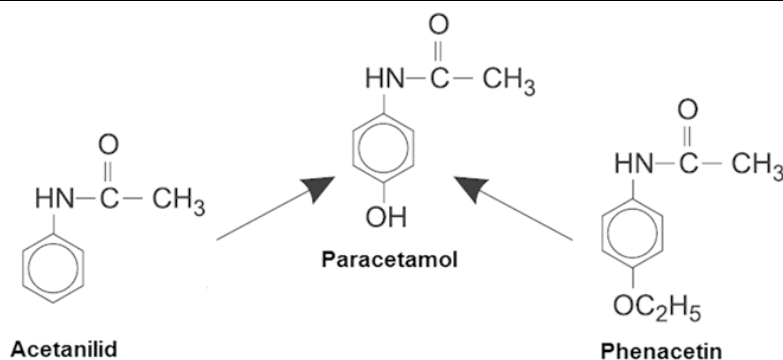
Paracetamol (acetaminophen) – new data, risk of overdose, intoxication and coping with it

Acetaminophen (paracetamol) is well known and one of the most used analgesics and antipyretic since 1893 with very good toxicity profile. Nevertheless the toxicity of acetaminophen (in Europe called paracetamol) is not negligible. The review assumes the new facts about mechanism of action, toxicity, toxicity risk stratification and toxicity therapy protocols with prevention.

Key words: paracetamol, acetaminophen, toxicity, mechanism of action.

Prakt. lékař. 2015; 11(3): 90–92

Obrázek 1. Vztah k dalším látkám



Chemické a farmakokinetické vlastnosti paracetamolu

Molekulová hmotnost M_r paracetamolu je 151, jedná se o slabou kyselinu s hodnotou pH 9,7 – proto je ve většině fyziologických pH nedisociovaná. To umožňuje průnik paracetamolu do tkání prostou difúzí. Rozdělovací koeficient P (oktanol/voda) je 3,2. Je metabolitem původně používaného fenacetinu a na rozdíl od něj nezvyšuje riziko tumorů pánve, poškození ledvin.

Farmakokinetika

Absorpce

Rychle se vstřebává v žaludku a v tenkém střevě, vrchol plazmatické hladiny je za 30–60 min. po požití, po požití vysokých toxicitických dávek je maximální koncentrace dosaženo za 4 hodiny. Rektální absorpce je podle některých studií dosti nestandardní v rozmezí 24–98% podané dávky, a proto doporučují dávkování 3–4x vyšší v přepočtu na kg (40–45 mg/kg) než při perorální dávce (10–15 mg/kg).

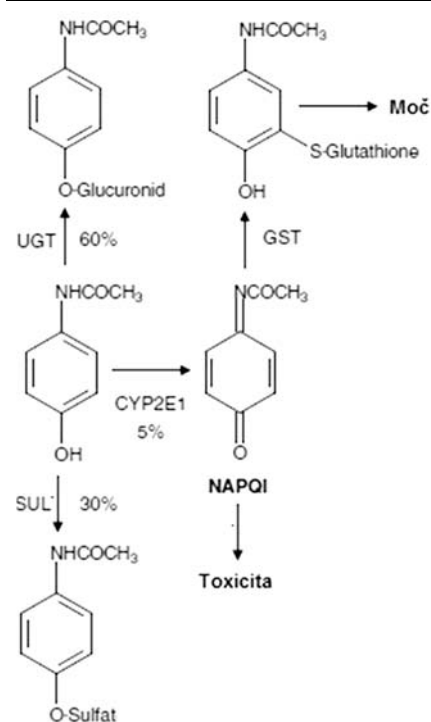
Distribuce

S distribučním objemem 50 litrů (jinde uváděno 1–2 l/kg u dospělého a 0,7 l/kg u dítěte) nemá výraznou vazbu na bílkoviny (až při hladině 60 mg/l se váže 5% a až při hladině 250 mg/l – vysoce toxické – dojde k vazbě až 43%). Po perorálním podání analgetické dávky 1 g u dospělého hladina v plazmě dosáhne vrcholu 20–30 mg/l (130–200 uM) a při dávkování 1 g á 4 hodiny u dospělých se udržuje průměrná plazmatická hladina kolem 2 mg/l (13 uM) (1). Přitom však za analgeticky účinnou hladinu se považuje hladina od 30–50 mg/l. Plocha pod křivkou AUC je u zdravých dobrovolníků od 43,5 do 34,6 mg/h/l. Díky efektu prvního průchodu játry se odbourá 11–37% absorbované dávky.

Metabolizmus

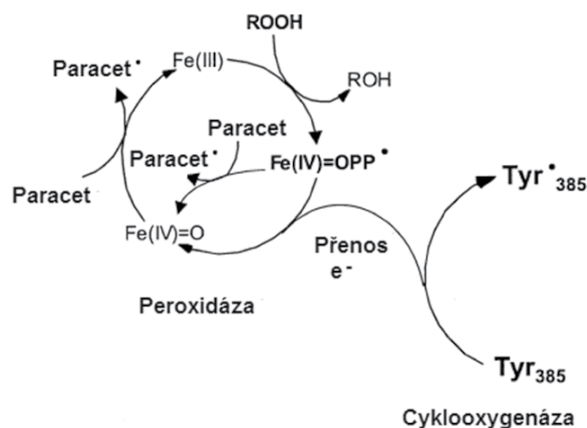
Paracetamol je metabolizován v játrech konjugací na glukuronid nebo sulfát, 4–15% se metabolizuje cytochromem P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) na reaktivní metabolit – N-acetyl-

Obrázek 2. Biotransformace paracetamolu



p-benzochinonimin (NAPQI), který se konjuguje v játrech s glutathionem, donorem SH- skupin.

U dětí po narození a pak od 9 let věku převládá konjugace se sulfáty nad glukuronidací (2). Schopnost regenerace redukčních enzymatických systémů je u dětí výkonnější než u dospělých, a proto otrav je méně (3). Při hepatálním poškození dochází k následujícím změnám v metabolismu paracetamolu – prodloužení $T_{1/2}$ o 50 až 100%, zvětšení AUC a snížení hepatální clearance (4, 5, 6, 7). V takovém případě je doporučena maximální denní dávka paracetamolu 2 g (4 tb á 500 mg) (8).

Obrázek 3. Mechanismus účinku na COX

Exkrece

Většina účinné látky je vylučována z organismu ve formě netoxických metabolitů močí (40–60 % jako glukuronát, 30 % ve formě sulfátů), 2 % v nezměněné formě. Žlučí se vylučuje jen malá část metabolitů, jen při poškození jater se exkrece konjugátů s glutathionem žlučí zvyšuje na 40 % (9). Při ledvinném selhání se doporučuje prodloužení dávkovacího intervalu na 6 h. u pacientů s mírným renálním selháním (GFR = od 10 do 50 ml/min.), a na 8 h. u pacientů se závažným renálním selháním (GFR = pod 10 ml/min.) (10).

Farmakodynamika

Účinek

Paracetamol byl prokázán jako inhibitor syntézy prostaglandinů, kde jeho efekt na inhibici cyklooxygenázy (COX) dle publikace Grahama et al. je zvláště patrný v astrocytech a řezech míchy (IC₅₀ 10 uM) (11). Vlastní mechanismus účinku spočívá v tom, že při vazbě paracetamolu na peroxidázovou část systému cyklooxygenázy dochází k tvorbě jeho radikálu (**Paracet**) a tím zkrácení cyklu přeměny radikálu kationtu feryl-protoporfyrinu (**Fe (IV) = OPP**) na feryl-protoporfyrin (**Fe (IV) = O**) bez příjmu elektronu z cyklooxygenázy a výsledné depleci radikálu tyrosinu. Jestliže je pak radikál tyrosinu potřebný k iniciální aktivaci arachidonové kyseliny na její radikál, blokuje tím paracetamol funkci COX (viz náčrt – obrázek 3 – upraveno dle 12). Někteří autoři (13, 14) předpokládají funkci paracetamolu na COX-3 podtypu cyklooxygenázy. Tato cyklooxygenáza přednostně se nachází v mozku je variantou genetického sestříhu COX-1 (15, 16). I když selektivita paracetamolu vůči COX-3 je 2x vyšší než vůči COX-2, teorie významu COX-3 je jinými autory napadána jak co se týče nomenklatury (neboť COX-3 je jen alternativním sestříhem COX1 – zachovává nevystřížený intron 1 z mRNA

na N konci proteinu a není tedy novým enzymem) i co se týče funkce, neboť poměr produkce prostaglandinů COX-2/COX-3 je 25/1, výskyt varianty COX-3 je jen 5 % ve srovnání s COX1 s to převahou v kůře centrálního nervového systému CNS a srdci a COX-3 (= COX-1V1) se zdá být významnou variantou COX-1 jen při velmi nízké hladině kyseliny arachidonové (až 6x snížené). Hladina kyseliny arachidonové a výskyt radikálů výrazně ovlivňuje i funkci paracetamolu v inhibici COX-1. Tím někteří autoři vysvětlují malý efekt paracetamolu na COX-1 v trombocytech, tedy na antiagregační efekt, neboť COX-1 v trombocytech je v prostředí vysoké koncentrace jak kyseliny arachidonové, tak oxidativních radikálů. Podobně v prostředí zánětu dochází ke tvorbě radikálů produkovaných COX-2, které taktéž nejsou pro funkci paracetamolu vhodné. Z toho se odvozuje vyšší analgetický efekt paracetamolu u nezářlivé bolestivé reakce (pooperační stavy, úrazy, neuralgie apod.) než skoro nezřetelný protizánětlivý a antiagregační efekt. Odhad místa hlavní efektivity paracetamolu je také předmětem vědeckých diskuzí, neboť původní práce dokazující hlavně centrální efekt na COX-3 jsou dnes zcela překryty množstvím údajů prokazující efekt na serotoninový systém.

Dávkování

Maximální doporučená dávka u dospělých je 4 g/den (maximální jednotlivá dávka 1 000 mg), obvyklé podávání po 4–6 hodinách 500 mg a u dětí od 6 do 15 let věku do 90 mg/kg (maximální jednotlivá dávka 500 mg), obvyklé podávání po 8 hodinách (3x denně), interval však lze zkrátit.

Toxicita

Při předávkování se metabolizace léků konjugací saturuje a zvyšuje se produkce reaktivního metabolitu N-acetyl-p-benzochinoniminu

(NAPQI), který se v lepším případě rychle konjuguje s glutathionem a vylučuje ledvinami. Na tvorbě NAPQI má hlavní roli CYP450 2E1 a v dřívějších dobách byl považován za jediný enzymatický systém produkující NAPQI. Ten je výrazně indukován jeho substrátem – alkoholem. Při vysoké hladině NAPQI dojde k jeho navázání na SH skupiny minimálně 23 proteinů (minimálně 6 z toho mitochondriálních). Nejvýznamnějším enzymem pro vznik toxické vazby NAPQI se zdají být jak glutathion peroxidáza, jejíž aktivita následně klesá na 40 %, nebo alfa podjednotka ATP-syntházy vedoucí následně k depleci ATP a otevření MPT (membrane permeability transition) pórů v mitochondrii s následnou poruchou rovnováhy iontů a zánikem mitochondrie a celé buňky (17). Původní představy o paracetamolem navozené apoptóze jaterních buněk (18) se zdají již překonány a histologické řezy jednoznačně poukazují na nekrotický typ zániku buněk centrilobulární jaterní nekrozou (19). Jiní autoři zdůrazňují vytváření oxidativních radikálů (peroxonitritu a dalších), což však nevylučuje předchozí mechanismus toxicity. V úvahu je třeba brát i chronickou toxicitu, kde paracetamol byl zařazen mezi léky vyvolávající při chronickém podávání (to jest více jak 15 dní v měsíci minimálně 3 měsíce v roce) indukovanou bolest hlavy (20) a je jedním z léků dávaných do spojitosti se vznikem léčivem indukované tubulointersticiální nefritidy. Naopak gastrotoxicita paracetamolu je obecně velmi nízká a dle některých autorů není vyšší než při užití coxibů. Toxická dávka: přes 150 mg/kg u dětí a přes 7,5 g u dospělého, toxické množství může být menší u alkoholiků, při užití nalačno, při virózách nebo při současném užití léků indukujících CYP oxidativní enzymy.

Faktory ovlivňující prognózu otravy

Včasnost léčby (nad 24 hodin od požití stoupá riziko 2x), komplikace (metabolická acidóza a jaterní encefalopatie), abúzus alkoholu (2x riziko), malnutrice, použití paracetamolu nalačno (snížená hladina glutathionu), současná viróza, indukce CYP 450 – rifampicin, fenobarbital ovlivňují prognózu otravy. U NAFLD (nealkoholické steatózy jater) je 4–7x zvýšené riziko otravy (21), to však neplatí pro prostou obezitu. Největší studie provedená v Kanadě srovnávající přijetí k hospitalizaci pro předávkování paracetamolem mezi lety 1995 až 2004 nachází nejen snížení celkového počtu otrav z 19 na 100 000 obyvatel v roce 1995 na 8,4 na 100 000 obyvatel v roce 2004, nachází i významné vazby počtu hospitalizovaných s věkem nad 50 let, sociálně slabšími skupinami (posuzováno podle pobírání

sociálních dávek), etnickým původem a abúzem alkoholu (22). K odhadu rizikovosti otravy se nabírá sérum pacienta a stanoví koncentrace paracetamolu (Rumack-Mathevův nomogram) (23), kde od hladiny 100 ug/ml (100 mg/l) je vysoká pravděpodobnost hepatotoxicity, od 10 do 100 ug/ml je možné riziko a pod 10 ug/ml je žádné riziko, doporučuje se zjistit sérovou hladinu za 4 hodiny a déle po požití.

Statistika otrav

O závažnosti nebezpečí otravy paracetamolem existují rozdílná data. Autoři z Kanady předpokládají až 50 % jatrních selhání z toxických příčin na úkor paracetamolu (22), publikace z USA uvádějí statistiku, kde otrava paracetamolem způsobuje až 42 % akutních jatrních selhání a vyžaduje až 300 000 hospitalizací ročně (24). Náklady za léčení otravy paracetamolem jsou v USA odhadnuty na 87 milionů dolarů ročně (22). Od hepatotoxicity paracetamolu na dávce závislé je třeba však oddělit otravy jater na dávce nezávislé (léky s idiosynkrastickým účinkem), kde podle autorů z Islandu jednoznačně dominuje amoxycilin s klavulanátem s otravou s četností 1 na 2 300 uživatelů (25).

Fáze otravy

0–24 hodin – nechutenství, nauzea, zvracení, malátnost, mírný nárůst transamináz asi 12 hodin po požití. 24–72 hodin – bolest v pravém horním kvadrantu břicha, nechutenství, nauzea, zvracení, nárůst transamináz. 72–96 hodin – nekroza jater, žloutenky, koagulopatie, jatrní encefalopatie, selhání ledvin, exitus. 4. fáze – 4 dny až 3 týdny u přeživších – ústup příznaků, orgánové zotavení včetně regenerace jater (9).

Léčba intoxikace

Do jedné hodiny po požití paracetamolu se doporučuje podat aktivní uhlí, v dávce 1 g/kg t. hm. Takto se absorbuje asi 100–1 000 mg léku na 1 g absorbentu. V delším časovém období je lékem volby k prevenci a léčbě hepatotoxicity N-acetylcystein (NAC), maximální efekt má NAC při podání do 8 hodin po požití paracetamolu. N-acetylcystein je toxický minimálně i při chronickém podávání. Původní schémata léčby zahrnovala L-methionin a cysthaemin (26), avšak pro nežádoucí účinky – návaly horka, zvracení a nauzeu byly tyto metody ukončeny.

Nejčastější dávkovací režimy NAC p. o. jsou: 140 mg/kg tělesné hmotnosti perorálně ihned, pak udržovací dávka 70 mg/kg t. hm. – první udržovací dávka se podá za 4 hod. po úvodní dávce, pak každé 4 hodiny do 72 hodin celkem.

72hodinový protokol léčby je preferován zvláště u intoxikace, která předcházela léčbu o více než 18 hodin (27).

Podání i.v. do 10 hodin po požití – počáteční dávka 150 mg/kg na 15 min. ve 200 ml 5 % glukózy (G5 %), následně na 4 hod 50 mg/kg v 500 ml G5 % a pak 100 mg/kg během 16 hodin v 1 000 ml G5 %.

Při zahájení léčby po více jak 10 hodinách po požití – úvodní dávka 140 mg/kg na 1 hodinu v 500 ml 5 % G, pak 70 mg/kg ve 250 ml G5 % každé 4 hodiny (podávat minimálně 1 hodinu). Celkem podat 12 dávek (9). Většina lidí toleruje N-acetylcystein i v perorální formě, jen 5 % musí pro nežádoucí účinky (nepříjemný zápach, pocit na zvracení a zvracení) dostávat parenterální formu (28). Parenterální podání NAC je samozřejmostí i u stavu bezvědomí. Rezervní metodou léčby otravy paracetamolem je dialyzační léčba, která je doporučena pro stavy hepatální encefalopatie a závažné metabolické acidózy odrážející poškození mitochondrií jater. Dle doporučení skupiny pro extrakorporální léčbu otrav je dialýzu možné použít pro otravy s hladinou paracetamolu přes 1 000 mg/l, nebyl-li použit N-acetylcystein (NAC), a to i bez známek mitochondriální dysfunkce, při hladině nad 700 mg/l, nebyl-li použit NAC, ale jsou známky mitochondriální dysfunkce, nebo s hladinou nad 900 mg/l, když byl NAC podán, ale jsou známky mitochondriální dysfunkce (29).

Prevence toxicity

Díky hepatotoxicitě paracetamolu zvláště prokázané v kombinaci s opioidy (30) bylo v období 2009 až 2011 zakázáno v USA agenturou FDA podávání kombinovaných preparátů paracetamolu s opioidy. Revize v roce 2011 vedla sice zpětně opět k povolení kombinovaných preparátů, ale maximálně do dávky 325 mg paracetamolu na tabletu (31).

Hledání netoxických variant

Ve světle antidota paracetamolu – N-acetylcysteinu autoři doporučují vytvoření kombinovaného preparátu N-acetylcysteinu a paracetamolu v jedné lékové formě, neboť jejich společné užívání je při viróze i v populaci běžné a doporučují takový preparát zvláště u psychiatrických chorob typu deprese s rizikem suicidálních tendencí nebo u dalších rizikových skupin (32). Hledání netoxických analogů je komplikováno faktem, že data zjištěná z hepatotoxicity léčiv u hlodavců, psů a jiných laboratorních zvířat u člověka mnohdy neplatí. Jak ukazují některé studie u 150 testovaných chemických látek (33),

je shoda mezi hepatotoxicitou u hlodavců (zvláště potkanů) a člověka jen 43 % a ostatních zvířat (zvláště psů) a člověka jen 63 %. Z testovaných méně toxických variant lze zmínit 3,5-dihalogovanou a 3,5-dialkylovanou analoga, regioisomery a další (34).

Závěr

Paracetamol je významnou antipyretickou a analgetickou látkou známou již přes sto let. Jeho toxicita je minimální, avšak nezanedbatelná. Nové znalosti o mechanismu účinku, toxicitě, stratifikaci rizika a léčbě toxicity mohou přispět k bezpečnosti při jeho používání.

Literatura

1. Graham GG, et al. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol* 2013; 21: 201–232.
2. Miller RP, et al. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children, and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19(3): 284–294.
3. Lauterburg BH, et al. The effects of age and glutathione depletion on hepatic glutathione turnover in vivo determined by acetaminophen probe analysis. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213(1): 54–58.
4. Andreasen PB, Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand Suppl* 1979; 624: 99–105.
5. Arnman R, Olsson R. Elimination of paracetamol in chronic liver disease. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1978; 25(4): 283–286.
6. Forrest JA, et al. Paracetamol metabolism in chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 15(6): 427–431.
7. Forrest JA, et al. Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease. *Br Med J* 1977; 1(6073): 1384–1387.
8. Bosilkovska M, et al. Analgesics in Patients with Hepatic Impairment-Pharmacology and Clinical Implications. *Drugs* 2012; 72(12): 1645–1669.
9. Ševela K, et al. Akutní intoxikace a léková poškození v intenzivní péči. Praha: Grada 2011: 328 s.
10. Bennett WM, et al. Drug Prescribing in Renal Failure, 3rd Edition. Philadelphia: American College of Physiciansians, 1994.
11. Graham GG, et al. Current concepts of the actions of paracetamol (acetaminophen) and NSAIDs. *Inflammopharmacology* 1999; 7(3): 255–263.
12. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006; 79(1): 9–19.
13. Simmons DL, et al. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to non-steroid antiinflammatory drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 3275–3280.
14. Willoughby DA, et al. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355: 646–648.
15. Warner TD and Mitchell JA Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790–804.
16. Chandrasekharan NV, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Nat Acad Sci.* 2002; 99: 13926–13931.

17. Jaeschke H, et al. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews* 2012; 44(1): 88–106.
18. Ray SD, et al. Protection of acetaminophen-induced hepatocellular apoptosis and necrosis by cholesteryl hemisuccinate pretreatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 279: 1470–1483.
19. Gujral JS et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: Apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol. Sci.* 2002; 67: 322–328.
20. Cheung V, et al. Medication Overuse Headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 509.
21. Michaut A, et al. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: e171–e179.
22. Myers RP, et al. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health* 2007; 7: 143.
23. Rumack BH, et al. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981; 141: 380–385.
24. Lancaster EM, et al. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol* 2015; 89: 193–199.
25. Bjornsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol.* 2015; 89(3): 327–334.
26. Prescott LF, et al. Successful treatment of severe paracetamol overdosage with cysteamine. *Lancet* 1974; 1: 588–592.
27. Yarema MC, et al. Comparison of the 20-Hour Intravenous and 72-Hour Oral Acetylcysteine Protocols for the Treatment of Acute Acetaminophen Poisoning. *Ann Emerg Med.* 2009; 54: 606–614.
28. Yip L, et al. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. *Crit Care Med* 1998; 26: 40–43.
29. Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendation from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol* 2014; (8): 856–867.
30. Michna E, et al. Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications. *Pain Med* 2010; 11: 369–378.
31. Blieden M, et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 341–348.
32. Mehrpour O, Ballali-Mood M. Why Not Formulate an Acetaminophen Tablet Containing N-Acetylcysteine to Prevent Poisoning? *J. Med. Toxicol.* 2011; 7: 95–96.
33. Olson H, et al. Concordance of the toxicity of pharmaceuticals in humans and in animals. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 32: 56–67.
34. Bessems JGM and Vermeulen NP. Paracetamol (Acetaminophen) induced toxicity: Molecular and biochemical mechanisms, Analogues and Protective Approaches. *Clinical Review in Toxicology* 2001; 31(1): 55–138.

Článek přijat redakcí: 9. 3. 2015
Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2015

MUDr. Mgr. Jiří Hodis, Ph.D.

*Farmakologický ústav 1. LF UK, Univerzita Karlova, Praha
Albertov 4, 120 00 Praha 2
hodis@hodis.eu*
