

Paracetamol: hledání optimální dávky

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Analgetika jsou jednou z nejčastěji využívaných lékových skupin. Každé má svá specifika, své výhody i slabší stránky v podobě možných nežádoucích účinků či lékových interakcí. Předpokladem pro dosažení požadované léčebné odpovědi je přitom volba správné terapeutické dávky. Ne jinak je tomu i v případě paracetamolu, látky ze skupiny analgetik-antipyretik. Následující text zasazuje tuto látku do historického kontextu a současně poukazuje na situaci v České republice z pohledu způsobu jejího užívání – preference velikosti dávky, rizika poddávkování, předávkování apod.

Klíčová slova: paracetamol, acetaminofen, bolest, horečka, antipyretika, poddávkování, předávkování.

Paracetamol: looking for an optimal dose

Analgesics are among the most commonly used drug classes. Each of them has its specific features, advantages as well as weaknesses in terms of possible adverse effects or drug interactions. In order to achieve the therapeutic response required, it is essential to choose the correct therapeutic dose. This also applies to paracetamol, a non-opioid analgesic. The present text places this agent into a historical context as well as highlights the situation in the Czech Republic in terms of its use – the preferences regarding the dose, risks of underdose, overdose, etc.

Key words: paracetamol, acetaminophen, pain, fever, antipyretics, underdose, overdose.

Úvod

Je 19. století a na univerzitě ve Strassburgu působí dnes již slavný profesor Adolf Kussmaul. Snaží se svým nemocným stíženým helmintózou nabídnout skutečně účinnou léčbu, k čemuž zkouší řadu látek – jednou z nich je naftalen. Dva z jeho asistentů, Arnold Cahn a Paul Hepp, jeho postupu následují, ovšem pouze s malým efektem. Změna přichází, když léčí nemocného, který má současně horečku. Antipyretické účinky naftalenu je přirozeně překvapí, ovšem jak se později ukázalo, omylem svému nemocnému podal acetanilid, pevný krystalický prášek podobného vzhledu. Roku 1886 svůj objev publikují (1) a acetanilid se pod obchodním označením Antifebrin dostává na trh. Je přinejmenším srovnatelně účinný, ovšem levnější než již dostupný fenazon v přípravku Antipyrin. Záhy je však vytlačen fenacetinem, jenž r. 1887 začíná být preferován jako ještě

bezpečnější alternativa. Odvozená molekula paracetamolu (mj. hlavní metabolit fenacetinu) identifikovaná r. 1893 svůj úspěch zpočátku vůbec neslaví. Důvodem je negativní postoj německého fyziologa Josepha von Meringa, jenž při jejím podávání poukazuje na vysoký počet nemocných s rozvinutou methemoglobinemií. Mering je uznávanou kapacitou, všichni mu tak věří. Teprve později se ukáže, že za dané vedlejší účinky může pouze přítomná nečistota z výrobního procesu (zřejmě 4-aminofenol). Výstup na výsluní se však odkládá o více než 50 let.

Období po 2. světové válce je spojováno s hledáním šetrnější a bezpečnější alternativy ke kyselině acetylsalicylové. Výzkum v této oblasti pomohl vrátit se též paracetamolu, kdy r. 1961 je registrován v přípravku Tylenol (již o deset let dříve je k dispozici ve fixní kombinaci s butabarbitem sodným jako Algoson). De facto od té doby je diskutována optimální velikost jeho dávky.

Hledání optimální dávky

Optimální jednorázová dávka (dosis therapeutica singula, DTS) paracetamolu je konsensuálně uváděna v rozmezí 10–15 mg/kg tělesné hmotnosti v případě, že uvažujeme nejvyšší tělesnou hmotnost 100 kg (osoby s vyšší tělesnou hmotností by měly užít nanejvýš takovou dávku, která odpovídá 100 kg). Bohužel je takový počet pro velkou část laické veřejnosti poměrně komplikovaný. Je však v souladu s doporučením české Společnosti pro studium a léčbu bolesti či Světové zdravotnické organizace – doporučováno je jednorázově požit 0,625 mg až 1,0 g. Nejvyšší denní dávka (dosis maxima pro die, DMD) přitom zůstává nezměněna a odpovídá 4,0 g pro adultis při užití jednotlivých dávek s časovým rozstupem nejméně 4 hodiny (ideálně po šesti hodinách).

Jelikož paracetamol je látka obsažená ve volně prodejných přípravcích, kde dávkování



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., jiri.sliva@lf3cuni.cz
Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha
Albertov 4, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2019; 15(3): 144–147
Článek přijat redakcí: 17. 7. 2019
Článek přijat k publikaci: 30. 7. 2019

si určuje sám pacient podle doporučení příbalové informace, je správné/optimální a pro nemocného dostatečně srozumitelné dávkování naprosto klíčové. Jednak z pohledu účinnosti, jednak z pohledu rizika nežádoucích účinků.

Z pohledu účinnosti jsme stále bohužel konfrontováni s nedostatečnou terapeutickou odpovědí vyplývající především z neužití dávky odpovídající aktuální potřebě nemocného, tj. nemocný se poddávkuje. V kontextu výše uváděného doporučení 10–15 mg/kg jednoduše nemůže běžná tableta obsahující 500 mg účinné látky být dostačující pro dospělého s hmotností 70 kg! Z pohledu rizika nežádoucích účinků je zřejmé riziko intoxikace při předávkování (dle databáze Toxbase je jednorázová toxická dávka paracetamolu vyšší než 4 g, respektive vyšší než 75 mg/kg požitá v úseku kratším než 1 hodina), které je však dáno především současným užíváním vícesložkových léčivých přípravků, obvykle určených k symptomatické léčbě nachlazení. Paradoxem je, že za ony možné hepatotoxické účinky paracetamolu zodpovídá jeho minoritní metabolit N-acetyl-para-benzochinonimin (NAPQI).

Obecně pro paracetamol za předpokladu správného užívání platí celkově příznivý poměr přínosu a rizik. Možnosti, jak maximalizovat velikost tohoto poměru, jsou de facto dvě. Cíleně užívat paracetamol pouze v doporučených (pro konkrétního nemocného potřebných) dávkách nebo paracetamol užívat v kombinaci s jinými látkami s aditivním/synergickým účinkem.

Na komplikované otázce bývají nezdědka jednoduché odpovědi. Již v roce 2015 tak Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v pravidelně vydávaných Farmakoterapeutických informacích uvádí možnost užívání 1 g (tj. 2 tablet po 500 mg) u osob s tělesnou hmotností nad 60 kg. Pro nemocného, farmaceuta i ošetřujícího lékaře se takovým počinem vše výrazně zjednodušuje – odpadají beztak málo využívané přepočty a jednoduché vodítko umožní dosažení odpovídajícího účinku za stále solidní bezpečnosti (2, 3).

Situace v České republice

V roce 2010 pod záštitou české výzkumné agentury IPSOS proběhl marketinkový průzkum u 571 osob formou strukturovaného dotazníku, v němž byl zjišťován postoj k monokomponentním přípravkům obsahujícím paracetamol (Panadol 500 mg, Paralen 500 mg a podobně).

Podmínkou účasti bylo užití některého z daných přípravků v posledních dvou měsících.

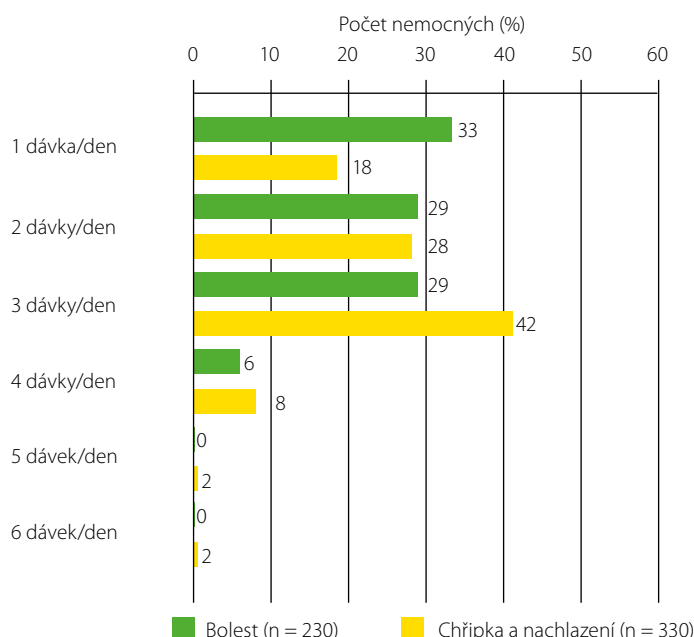
Analýzou odpovědí bylo zjištěno, že většina nemocných při potížích užila pouze 1 tabletu, a to bez ohledu na tělesnou hmotnost. Tj. 8–9 z 10 léčených užilo nižší dávku než doporučenou, a to jak při indikaci bolesti (85,68 %), tak při indikaci nachlazení (90,09 %).

92 % nemocných užívajících paracetamol na bolest jej přitom užila nanejvýš 3x denně, tj. v denní dávce do 1,5 mg. Velmi podobně na tom byli též nemocní (89 %) užívající paracetamol z důvodu nachlazení či chřipky – obrázek 1 (4). Zřejmá přitom byla nepravidelnost užívání, přičemž nejčastěji byly

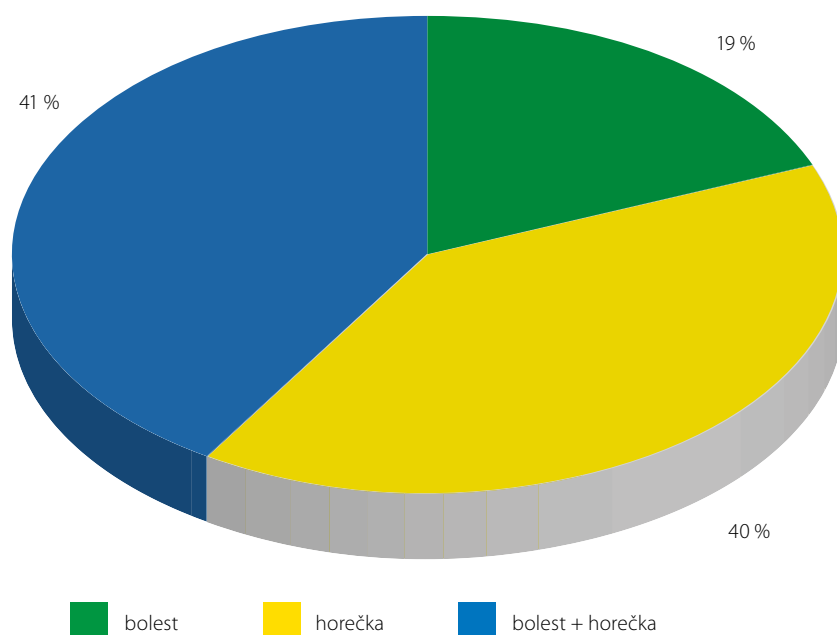
jednotlivé dávky užívány večer před spaním a ráno. Zjištěna nebyla žádná korelace s pohlavím.

V minulém roce na uvedené výsledky volně navázal další průzkum (n = 4 250). Ukázal, že nějaké analgetikum v uplynulých 12 měsících užily až 3/4 obyvatel České republiky. Nejčastěji volenými léčivými látkami byly ibuprofen (91 %) a paracetamol (81 %) v monoterapii; 58 % tázaných rovněž uvedlo užití paracetamolu ve vícesložkovém přípravku. Z uvedeného je zřejmé, že nemocní nezdědka uvedená analgetika vzájemně kombinují, a to jak jednosložkové přípravky, tak i přípravky vícesložkové (polykomponentní přípravky postihující i jiné symptomy než bolest)

Obr. 1. Počet užitých dávek za den (data on file) (4)



Obr. 2. Důvody k užívání paracetamolu (data on file) (5)



plus monokomponentní (pouze paracetamol nebo ibuprofen).

Stran preference je jisté i v duchu výše uváděných souvislostí velice zajímavý pohled na důvod přechodu od paracetamolu k jeho fixním kombinacím, případně k ibuprofenu. Naprostá většina nemocných (90 %), kteří nyní uvádějí užívání ibuprofenu, měla osobní zkušenost s paracetamolem; analogický počet (92 %) se týkal rovněž aktuálních uživatelů vícesložkových přípravků s paracetamolem. Oběma skupinám je společné průměrné množství původně užívaného paracetamolu, které činilo pouze 1,4 tablety o obsahu 500 mg účinné látky. Nejčastějším důvodem ke změně bylo cca u poloviny dotázaných přesvědčení, že nově zvolený přípravek bude účinnější. Každého pátého tazatele ke změně nasměroval odborník lékárny a rovněž u každého pátého byl příčinou poradce z řad rodinných příslušníků. Z obrázku 2 je navíc zajímavé, že monoterapie paracetamolem je nemocnými vnímána především jako léčba horečky, neboť výhradně jako analgetikum ji volilo pouze 19 % dotázaných (5); v novějším

průzkumu ($n = 3\,150$) (6) byl tento počet pouze nepatrně vyšší, a sice 24 %.

Velmi pozitivním zjištěním je, že nemocní užívající přípravky s paracetamolem si před užitím přípravku přečtou příbalový leták (77 %) a informaci na krabičce (84 %). Dvě třetiny dotázaných současně uvádí, že znají účinnou látku obsaženou v jimi zvoleném léčivém přípravku. Současně se však velká část (42 %) tázaných obává užití dvou tablet, protože velmi často (64 %) setrvávají na pouze jediné tabletě na dávku (6).

Závěr

Paracetamol je bezpochyby účinným medikamentózním nástrojem ke snížení horečky nebo k dosažení úlevy od bolesti. Jakkoliv je poznání jeho účinnostního a bezpečnostního profilu na velmi solidní úrovni, bohužel stále mnozí z nás tuto látku vnímají jako nedostatečně účinnou. Důvodem je zde zjištěné časté nevyužití doporučené léčebné dávky mj. pro donedávna ne všem snadno srozumitelné dávkování. Možné zlepšení lze v tomto směru předpokládat akceptováním návrhu užívání 1 tablety u dospělých s hmotností do

60 kg a 2 tablet (zejména pak v indikaci léčby bolesti) u osob s hmotností vyšší v souladu s informacemi SÚKL (2, 3), samozřejmě však s respektováním maximální denní dávky a případných komorbidit/komedikací nemocného (pozn.: takové doporučení již mají v ČR i SR schválené i léčivé přípravky Panadol). Jako možný důsledek lze očekávat vyšší afinitu k kléčbě paracetamolem ve srovnání s volně dostupnými zástupci nesteroidních antiflogistik, jejichž bezpečnostní profil (riziko nežádoucích účinků i lékových interakcí) je opakovaně diskutován, a to i v kontextu nadužívání a podceňování možných zdravotních rizik s tím souvisejících. Je-li iniciálně správně zvolena velikost dávky paracetamolu, je předpoklad dosažení odpovídajícího účinku, a nemocný tak bude mít i menší potřebu užití další medikace, nežádka v podobě kombinovaných léčivých přípravků, u kterých si obsah paracetamolu často ani neuvědomuje.

*Článek vznikl za finanční podpory
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare
Czech Republic s.r.o
CHCSK/CHPAN/0004/19 b*

LITERATURA

1. Cahn A, Hepp P. Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel. *Centralbl.Klin.Med.* 1886; 7: 565.
2. Optimální dávkování paracetamolu a možnosti zvýšení jeho účinnosti. *Farmakoterapeutické informace* 2015; 1-4.
3. Optimální dávkování paracetamolu a možnosti zvýšení jeho účinnosti. *Farmakoterapeutické informace* 2015; 1-2.

4. IPSOS. Dosage of Paracetamol. Data on File 2010.
5. IPSOS. Paracetamol switchers. Data on File, April 2018.
6. IPSOS. Paracetamol users. Data on File, November 2018.