

Správné dávkování paracetamolu, analgetická účinnost paracetamolu v kombinaci s kofeinem

Lenka Součková

Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně

Paracetamol patří v dnešní době celosvětově k nejužívanějším analgetikům. Mnohaletá zkušenost užívání paracetamolu prokázala jeho výbornou snášenlivost a účinnost v terapeutických dávkách, což jsou hlavní důvody jeho časté preskripce a užívání, a to jak u pacientů v kojeneckém a batolecím věku, tak i u dětí v předškolním a školním věku, stejně tak u dospělých a geriatrických pacientů, ale i gravidních i kojících pacientek. V řadě zemí patří paracetamol mezi volně prodejné léky a zařazuje se tak v mnoha případech na prvním místě spotřeby analgetik-antipyretik.

S narůstajícím užíváním paracetamolu však přibývá případů těžkého jaterního poškození v souvislosti s jeho předávkováním. Na druhou stranu u osob s tělesnou váhou nad 50 kg při užití 1 tablety 500 mg paracetamolu dochází k poddávkování, což může vést k snížené analgetické účinnosti. Lékaři a lékárnici by měli pacientům zdůrazňovat potřebu podání správné dávky, aby byl dosažen žádaný analgetický účinek. Dávka by měla být definována na základě tělesné hmotnosti pacienta. Všeobecně udávaná jednotlivá analgetická dávka paracetamolu per os je 10–15 mg/kg.

Klíčová slova: paracetamol, dávkování, kofein, hepatotoxicita.

Correct dosage of paracetamol; analgesic efficacy of paracetamol in combination with caffeine

Paracetamol is currently among the most widely used analgesics worldwide. Many years of experience with the use of paracetamol have shown its excellent tolerability and efficacy in therapeutic doses, which are the main reasons for its frequent prescription and usage both in patients in infancy and toddlerhood and in children of preschool and school age, as well as in adult and geriatric patients, but also pregnant and breast-feeding patients. In a number of countries, paracetamol is among over-the-counter drugs and thus ranks first in the consumption of analgesic-antipyretic drugs in many cases.

With the increasing use of paracetamol, however, there are increasing cases of severe liver damage associated with its overdose. On the other hand, in individuals with a body weight over 50 kg, underdosage occurs with the use of one 500 mg paracetamol tablet, which may result in reduced analgesic efficacy. Physicians and pharmacists should emphasise the need for patients to administer a correct dose in order to achieve the desired analgesic effect. The dosage should be defined based on the patient's body weight. The generally stated single analgesic dose of paracetamol by mouth is 10 mg/kg to 15 mg/kg.

Key words: paracetamol, dosage, caffeine, hepatotoxicity.

Prakt. lékáren. 2013; 9(6): 240–242

Úvod

Paracetamol (neboli acetaminofen, N-(4-hydroxyfenyl) acetamid, $C_8H_9NO_2$, obrázek 1) je neopioidní analgetikum-antipyretikum patřící do skupiny anilínových derivátů spolu s acetanilidem a fenacetinem, jehož je aktivním metabolitem a bezpečnější náhradou. Prvně byl paracetamol syntetizován v roce 1877, ale na farmaceutický trh byl uveden až v roce 1953. Následně překonal prodeje do té doby dominantní kyseliny acetylsalicylové (ASA) jako alternativa bezpečná pro děti a pacienty s onemocněním GIT zejména proto, že má prakticky nulový vliv na krevní srážlivost, minimální gastrointestinální toxicitu a u dětí nezpůsobuje Reyeův syndrom.

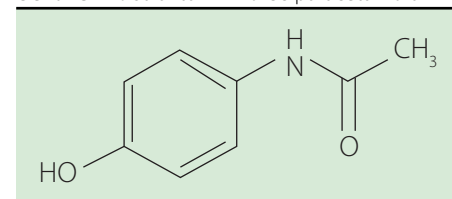
Na trhu je k dispozici v celé řadě lékových forem, jak perorální – potahované tablety, efervescentní tablety, tablety s technologií Optizorb, suspenze a sirupy, tak i intravenózní infúze a rektální čípky.

Farmakologické vlastnosti

Mechanismus účinku paracetamolu stále není znám do všech detailů. Je přirovnáván k mechanismu účinku nesteroidních antiflogistik (NSA) ze skupiny selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2 (COX-2) – koxibů. V poslední době je diskutována inhibice COX-2, tedy tvorba prostanoidů, a nepřímé působení na sestupné serotonergní dráhy a modulace endogenního kanabinoidního systému, kdy pravděpodobně urychluje biotransformaci prostaglandinu G2 (mediátor nocicepce a edému) na prostaglandin H2 (1).

Paracetamol se rychle a téměř úplně absorbuje z gastrointestinálního traktu, kdy maximální plazmatické koncentrace 130 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/l) je dosaženo za 10–60 minut. Po vstřebání se intenzivně metabolizuje. Hlavní cestou biotransformace paracetamolu je glukuronidace, kdy se paracetamol konjuguje s UDP-glukuronátem a následuje sulfatace s kofaktorem PAPS (phosphoadenosine-phosphosulfate), biochemicky

Obrázek 1. Strukturní vzorec paracetamolu



aktivovanou formou sulfátu. Do obou reakcí vstupuje fenolový hydroxyl paracetamolu. Méně než 5 % podané dávky se vyloučí v nezměněné formě. V játrech dochází k biotransformaci, kdy se 5–10 % léků oxiduje na vysoce reaktivní toxický metabolit – N-acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI), který se inaktivuje vazbou na glutathion a je vyloučen močí a žlučí (2).

Toxicita při předávkování

Toxická dávka paracetamolu je u dětí 200 mg/kg, což je 13–20x vyšší než doporučená dávka nebo 10–15 g u dospělého člověka (3, 4).

Některé studie dokonce uvádí možnost vzniku hepatopatie po užití jednorázových dávek 120–150 mg/kg (5). Při předávkování se vazebná kapacita glutathionu vyčerpá a NAPQI se váže na hepatocyty a vyvolává jejich nekrózu.

Hepatotoxicita se úměrně zvyšuje s konzumací alkoholu či v kombinaci s dalšími hepatotoxickými léky. Intoxikace paracetamolem probíhá ve 3 fázích (6):

1. Během prvních 12–24 hodin se objevuje nechutenství, nauzea, zvracení, malátnost.
2. Ústup příznaků první fáze, může se objevit bolest v pravém podžebří, zvětšení jater, u některých pacientů oligurie, zvýšený bilirubin, jaterní enzymy a prodloužený protrombinový čas.
3. Po 48–120 hodinách se opětovně objeví nechutenství, nauzea, zvracení, malátnost se známkami jaterního selhání – žloutenka, hypoglykemie, koagulopatie, encefalopatie. Může také dojít k renálnímu selhání a ke vzniku kardiomyopatie.

Doporučený postup při akutním předávkování je výplach žaludku a podání antidota *N*-acetylcysteinu, který je zdrojem – SH skupin nezbytných pro dostatečnou syntézu glutathionu. Dobrá účinnost je prokázána po podání 10–12 hodin od intoxikace, ale jsou zaznamenány příznivé účinky i po více jak 24 hodinách (7).

Kombinace paracetamolu s kofeinem

Analgetický a antipyretický účinek je relativně krátkodobý 3–6 hodin. K zesílení analgetického účinku se k paracetamolu často přidávají v kombinaci další účinné látky (kofein, guaifenesin, kyselina acetylsalicylová, propyfenazon):

- + kofein: Paralen Extra, Panadol Extra (tablety), Panadol extra rapid (šumivé tablety)
- + kofein a guaifenesin: Ataralgin
- + kofein a propyfenazon: Valetol, Saridon
- + kofein a kys. acetylsalicylová: Acifein, Tomapyrin

Kombinace analgetik s různým mechanismem účinku je opodstatněná a může zvýšit analgetickou účinnost takové kombinace, aniž se zvýší její toxicita, mnohdy za snížení celkových dávek jednotlivých látek a urychlení nástupu účinku perorálně podávaných analgetik

Tabulka 1. Analgetická dávka paracetamolu per os: 10–15 mg/kg (4, 14)

Věk	Váha (kg)	Maximální jednotlivá dávka (10–15 mg/kg)
0,5–2	8–13	125 mg
2–4	13–14	200 mg
4–6	15–20	250 mg
6–10	21–35	350 mg
10–14	31–45	500 mg
15–18	45–55	500–750 mg
Dospělí	51–70	750 mg
	71–100	1 000 mg

(8, 9). Synergický pozitivní analgetický efekt kombinace kofeinu a paracetamolu byl prokázán řadou meta-analýz (10, 11). Kombinace kofeinu a paracetamolu je zvláště pak výhodná v léčbě tenzní bolesti hlavy a migrény, dysmenorey, nádorové bolesti, pooperačních stomatologických bolestí (12, 13).

Doporučené dávkování

Jednotlivá analgetická dávka paracetamolu per os je 10–15 mg/kg, denní maximální dávka je 60 mg/kg (dle tabulky 1). U dospělého je maximální jednotlivá dávka stanovena na 1 000 mg, kterou lze opakovat nejdříve po 4 hodinách, maximálně však do celkové denní dávky 4 000 mg. U dětí je povoleno užití jednotlivé maximální dávky 10–15 mg/kg 5x denně (14).

Při běžném dávkování 1 tableta (500 mg paracetamolu) u dospělé osoby s váhou nad 50 kg dochází k poddávkování paracetamolu a tedy i jeho snížené účinnosti. Existuje zde pak riziko, že pacient zkrátí doporučený interval mezi jednotlivými dávkami nebo užije více tablet najednou, aby bylo dosaženo požadovaného analgetického účinku.

Závěr

Při užívání paracetamolu je na jedné straně riziko předávkování vedoucí k poškození jater vyplývající z úzkého terapeutického rozmezí dávkování a snadné dostupnosti. Na druhé straně poddávkování, které je jedním z nejčastějších důvodů nesprávného užívání přípravků obsahující paracetamol. Při dodržování doporučeného dávkování lze považovat paracetamol za velmi bezpečný lék, a to i s ohledem na riziko hepatopatie.

Literatura

1. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of Paracetamol. Drug Safety. 2006; 28(3): 227–240.
2. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, et al. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clin Toxicol (Phila). 2006; 44: 1–18.
3. Linden CH, Rumack BH. Acetaminophen overdose. Emerg Med Clin North Am. 1984; 2: 103–119.
4. Kršiak M. Optimální dávkování paracetamolu při léčbě bolesti a horečky, Pediatrie pro praxi 2010; 11(1): 21–23.
5. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). Gastroenterology 1995; 109: 1907–1916.
6. Hladík M. Akutní poškození jater paracetamolem. Pediatrie pro praxi 2005; 4: 212–214.
7. Daly FFS, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand — explanation and elaboration. Med J Aust. 2008; 188(5): 296–302.
8. Straube A, Aicher B, Fiebich BL, Haag G. Combined analgetik in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multitarget therapeutics? BMC Neurology 2011; 43: 11.
9. Kršiak M. Žádoucí interakce analgetik, Praktické lékařství. 2006; 1: 15–17.
10. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al. Caffeine as an analgesic adjunct. JAMA. 1984; 251(13): 1711–1718.
11. Renner B, Clarke G, Grattan T, Beisel A, Mueller C, Werner U, Kobal G, Brune K. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. J Clin Pharmacol. 2007; (47): 715–726.
12. Migliardi JR, Armellino JJ, Friedman M, Gillings DB, Beaver WT. Caffeine as an analgesic adjunct in tension headache. Clin Pharmacol Ther. 1994; 56: 576–586.
13. Ali Z, Burnett I, Eccles R, North M, Jawad M, Jawad S, Clarke G, Milsom I. Efficacy of a paracetamol and caffeine combination in the treatment of the key symptoms of primary dysmenorrhoea. Cur Med Res Opinion. 2001; 23: 841–851.
14. Micromedex 2012.

Článek přijat redakcí: 30. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2013

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53, 656 91 Brno
lenka.souckova@fnusa.cz