



Paracetamol

Je jedním z nejužívanějších a volně dostupných analgetik i antipyretik. Jeho mechanismus účinku je dosud nejasný, předpokládá se inhibice cyklooxygenáz, COX 2 a 3 v centrálním nervovém systému. COX 3 transkripce probíhá na stejném genu jako COX 1, ale její přítomnost a mechanismus účinku nejsou dosud objasněny. Pravděpodobně se vyskytuje převážně v hypothalamu, podstatně méně v cortexu, kde se uplatňuje zřejmě v patogenezi zánětu a horečky spolu s poklesem hladiny PgE2. V malé míře inhibuje paracetamol v CNS i COX 2 a ovlivňuje serotoninergní i kanabinoidní systém. Jiné hypotézy předpokládají ovlivnění vanilloidních nociceptivních receptorů.

Naopak velmi dobře prozkoumán je jeho metabolismus a degradace. Biotransformuje se v játrech třemi způsoby: cestou glukuronidu 40–50 %, sulfátu 30–40 % a zbylých 10–20 % indukci isoenzymů CYP 450 (2E1, 3A4, 1A2) za vzniku toxického N acetyl-p-benzochinoniminu. Ten je deaktivován konjugací s glutathionem a vylučován ledvinami. Pokud ale je v organismu nedostatek glutathionu nebo zvýšená indukce isoenzymů CYP 450, váže se volný metabolit na proteiny hepatocytů a renálních tubulů za vzniku typických centrilobulárních nekróz, což může vést až k akutnímu selhání jater s nutností transplantace. K induktorům CYP2E1 patří etanol a inhalační anestetika, proto při pravidelném požívání alkoholu zůstává tento isoenzym aktivován a při podání paracetamolu dochází právě ke tvorbě tohoto toxického metabolitu. Podobně např. u zdravotníků, kteří byli vystaveni účinkům inhalačních anestetik. Ochranný efekt má antabus a česnek, které jsou naopak inhibitory isoenzymu 2E1.

Induktory CYP3A4 jsou zejména barbituráty, phenytoin, karbamazepin a urychlují biodegradaci, podobně jako blokátory vápníkových kanálů,

antiarytmika, makrolidová antibiotika, hormonální léčiva, antituberkulotika, sulfonilpyrazon, zidovudin, chloramfenikol a lamotrigin, kdy při současném podávání mohou být významné interakce. Tím může docházet ke zvýšené tvorbě benzochinoniminu. Stejně je možná i interakce s warfarinem jak cestou CYP 3A4, tak i inhibicí jaterní biotransformace warfarinu, a tím zvýšení jeho volné frakce a inhibici syntézy prokoagulačních faktorů.

Z nejrizikovějších je považována interakce s alkoholem, při podávání je třeba myslet i právě na možnou interakci s warfarinem a upravit dávkování.

V USA a Velké Británii se uvádí interakce paracetamolu s nevhodnými léky a alkoholem jako jedna z nejčastějších příčin selhání jater. U pacientů vystavených dlouhodobě účinkům paracetamolu je vzácně popsáno možné riziko rozvoje hypertenze, vyšší riziko chronické obstrukční choroby bronchopulmonální, a pokud děti v prenatálním období a krátce po narození byly častěji vystaveny paracetamolu, vyskytovalo se v této skupině o 4 % více astmatiků. Při dlouhodobém podávání vyšších dávek může dojít ke snížení zásob glutathionu v organismu, zejména v alveolárních makrofázích a pneumocytech. Tento důležitý antioxidant se podílí na neutralizaci a odstraňování reaktivních forem kyslíku. Jeho nedostatek vede ke snížení obranyschopnosti buňky a oxidativnímu stresu.

Naopak paracetamol nemá gastrointestinální toxicitu a minimálně ovlivňuje hemokoagulaci.

Dávky do 4 g/D se považují za bezpečné, nad 10 g se u citlivých jedinců významně zvyšuje riziko akutního selhání jater, při požití 500 g paracetamolu během života se zvyšuje pravděpodobnost renální tubulární nekrózy. Při dlouhodobé terapii by denní dávka neměla překročit 2 500 mg/24 hod. Analgetická dávka se dříve doporučovala 1 000 mg, nyní vzhledem k rizikům vyšších dávek a dlouhodobého podávání spíše 625 mg 3–4x denně,