

# Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo?

---

Tadeja Dolinar

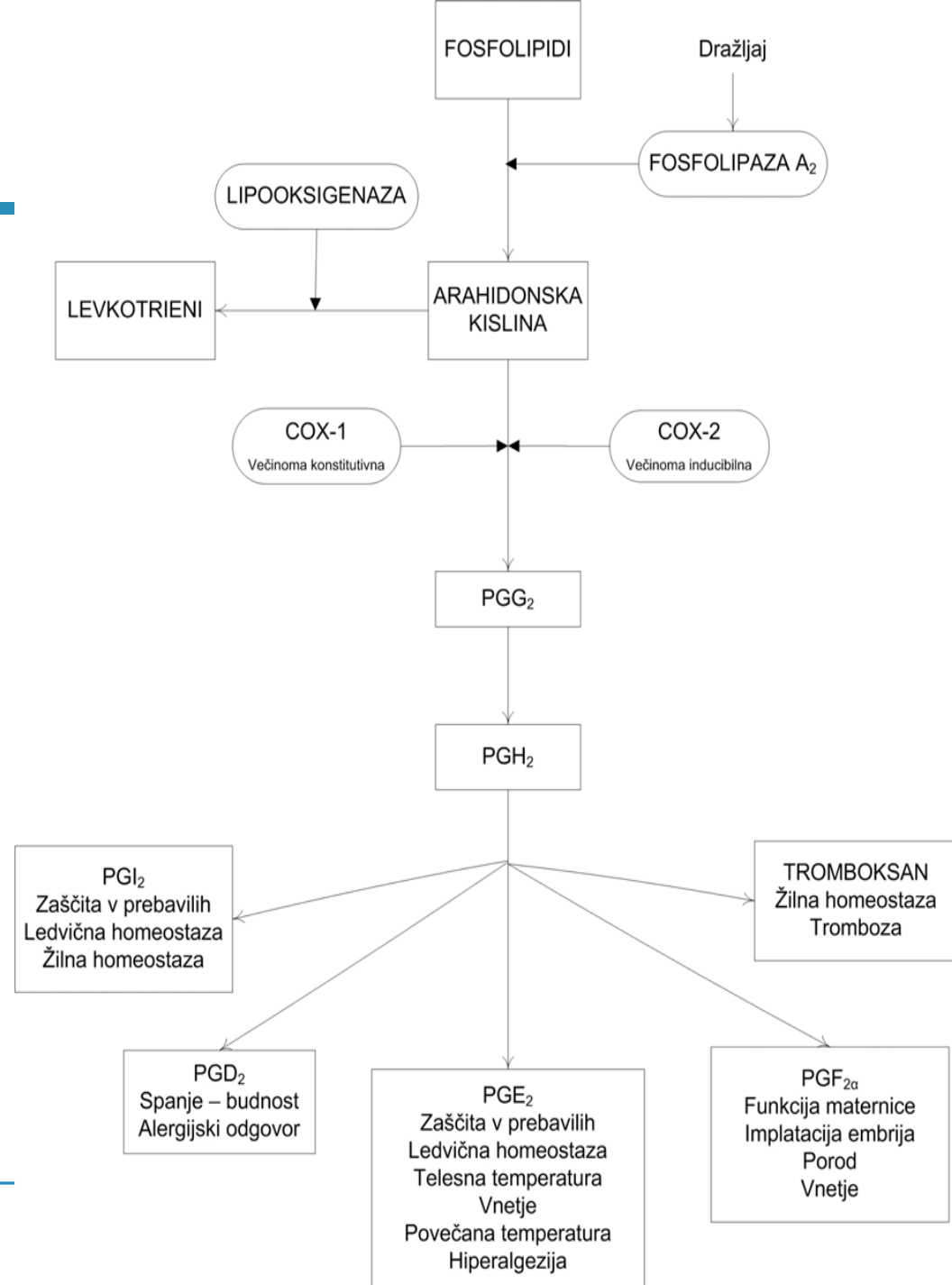
Aleš Mrhar

# Paracetamol

---

- V medicini prvič uporabljen 1893
- FDA: registracija 1955
- Uporaba: **analgetik in antipiretik**, vendar ni učinkovito zdravilo proti vnetju
- Mehanizem delovanja: do sedaj še ni natančno poznan
- Na recept / brez recepta
- Edina učinkovina v zdravilu / sestavina v različnih kombiniranih pripravkih (acetilsalicilna kislina, kodein, propifenazon, kodein, efedrin, psevdofedrin, dekstrometorfan, vitamin C, kofein, tramadol)
- Zdravila za zmanjševanje bolečine, za lajšanje posledic gripoznih obolenj in prehladov

# Prostaglandini



# Encim ciklooksigenaza

---

- COX-1 }  
COX-2 } izoencima, ki katalizirata sintezo prostaglandinov  
nesteroidne protivnetne učinkovine inhibirajo obe  
izoformi COX
- COX-3 } *in vitro* mesto delovanja paracetamola in nekaterih  
drugih analgetikov in antipiretikov ter nesteroidnih  
protivnetnih učinkovin

# Encim COX-1

---

- Gen za COX-1
- Konstitutiven
- Prebavila (citoprotektivna funkcija)
- Ledvica (vazodilatorni PG)
- Trombociti (lastna COX-1 → tromboksan A<sub>2</sub>)
- Trenutna inhibicija
- Kompetitivno reverzibilna inhibicija (razen pri acetilsalicilni kislini)

# Encim COX-2

---

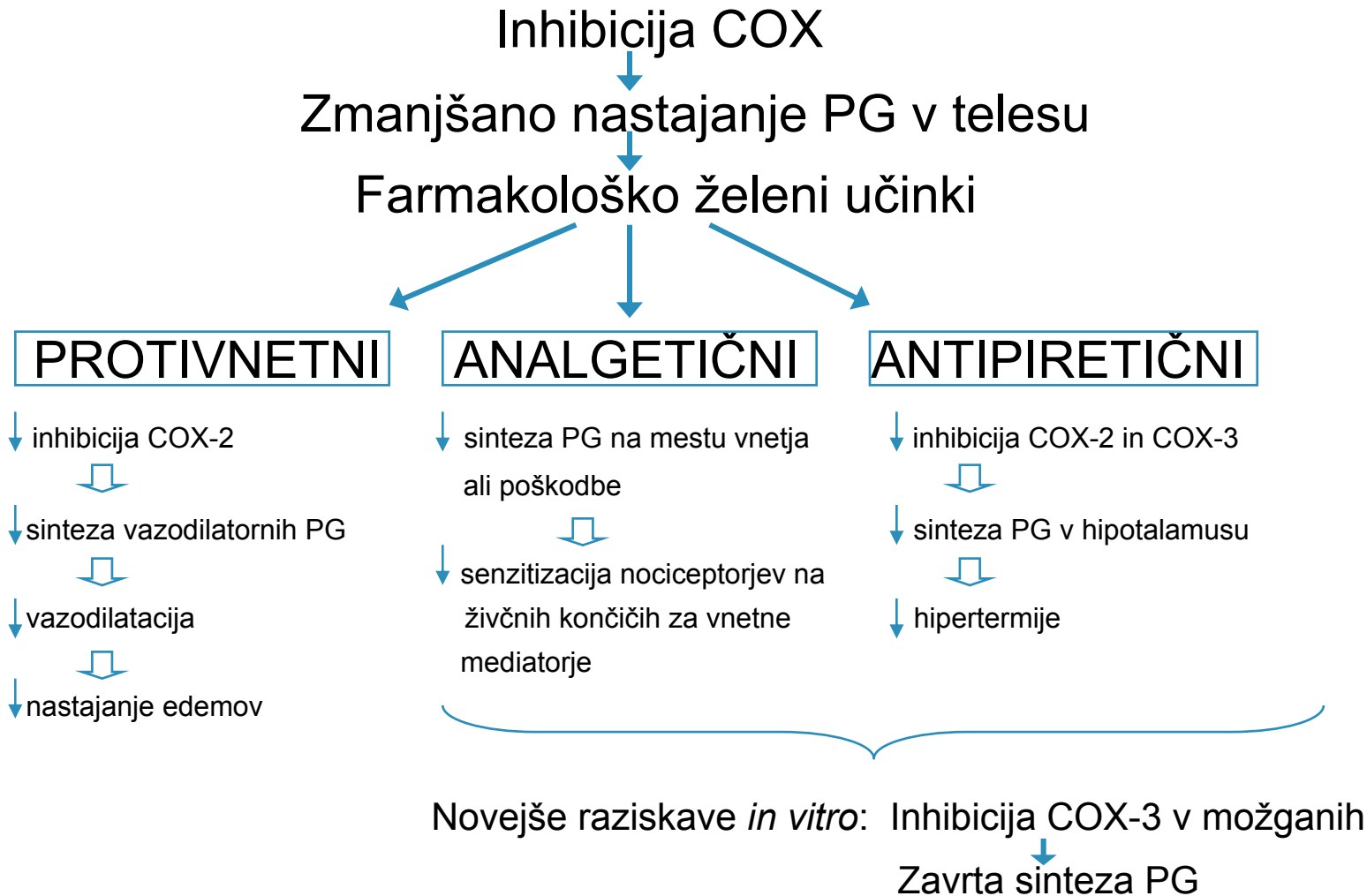
- Gen za COX-2
- Inducibilen: citokini (vnetje, poškodba, napad bolezni, rastni hormoni, nizka koncentracija kisika v možganih)
- Nastaja predvsem v patoloških pogojih vnetja v celicah in tkivih
- Odgovoren za nastanek **PGE<sub>2</sub>**
  - najpomembnejši posrednik vnetja
  - zvišuje telesno temperaturo
- Konstitutiven: v centralnem živčnem sistemu in v ledvicah
- Inhibicija odvisna od časa (narašča)

# Encim COX-3

---

- Gen za COX-1
- Konstitutiven
- Ciklooksigenazna aktivnost
- Strukturne lastnosti encimov COX-1 in COX-2
- Pri človeku: v srcu in možganski skorji (približno 5% koncentracije encima COX-1)

# Protivnetni, analgetični in antipiretični učinek





# Neželeni učinki analgetikov, antipiretikov in nesteroidnih protivnetnih učinkovin

---

- Inhibicija samo *konstitutivnih* encimov COX
- **GIT motnje** (inhibicija encima COX-1)
  - Dispepsija, diareja, zaprtje, slabost, bruhanje, krvavitve v želodcu in nastajanje gnojenja ali čira
- **Neželeni učinki na ledvicah** (inhibicija encima COX-1 in COX-2)
  - Akutna ledvična insuficienca (reverzibilna), edemi
- **Preko trombocitov izraženi neželeni učinki** (inhibicija COX-2)
  - Tveganje za srčno-žilne bolezni

# Učinkovitost in jakost inhibicije encimov COX *in vitro*

- *in vitro* raziskava<sup>\*1</sup>
- **Namen študije:** ugotoviti sposobnost inhibicije encimov COX-1, COX-2 in COX-3 nekaterih analgetičnih in antipiretičnih učinkovin (paracetamol, fenacetin, antipirin, dipiron) ter nekaterih nesteroidnih protivnetnih učinkovin (acetilsalicilna kislina, diklofenak, ibuprofen in indometacin)<sup>\*1</sup>.
- **Izvedba poskusa:**
  - Celice insektov, infektirane z encimi COX-1, COX-2 in COX-3
  - Inkubacija celic z izbrano učinkovino
  - Dodatek arahidonske kisline (30  $\mu\text{M}$ )
  - Preskus aktivnosti encimov COX pri razgradnji arahidonske kisline do PGE<sub>2</sub> ob prisotnosti izbranih učinkovin

→ Vrednosti IC<sub>50</sub> učinkovin

<sup>\*1</sup> Chandrasekharan NV, Dai H, Roos LTK et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. PNAS 2002; 99 (21): 13926-13931.

# Vrednosti IC<sub>50</sub> izbranih analgetičnih in antipiretičnih učinkovin ter nesteroidnih protivnetnih učinkovin\*<sup>1</sup>

Učinkovina	IC <sub>50</sub> , μM			Želeni učinki	Možni neželeni učinki (na organih)
	COX-1	COX-2	COX-3		
Paracetamol	>1000	>1000	460	analgetični antipiretični	
Aminopirin (4-dimetilaminoantipirin)	>1000	>1000	688	analgetični antipiretični	
Antipirin (1-fenil-2,3- dimetilpirazol-5-on)	>1000	>1000	863	analgetični antipiretični	
Acetilsalicilna kislina	10	>1000	3,1	analgetični antipiretični protivnetni	neželeni učinki na gastrointestinalni trakt
Diklofenak	0,035	0,041	0,008	analgetični antipiretični protivnetni	želodčne razjede, neželeni učinki na ledvicah
Dipiron	350	>1000	52	analgetični antipiretični	
Ibuprofen	2,4	5,7	0,24	analgetični antipiretični protivnetni	želodčne razjede, neželeni učinki na ledvicah
Indometacin	0,01	0,66	0,016	analgetični antipiretični protivnetni	želodčne razjede, neželeni učinki na ledvicah
Fenacetin	>1000	>1000	102	analgetični antipiretični	
Kofein	>1000	>1000	>1000	analgetični	
Talidomid	>1000	>1000	>1000	analgetični	

# Paracetamol in encim COX-3

---

COX-3 se nahaja v človekovih možganih (možganska skorja)



Paracetamol dobro prehaja krvno-možgansko bariero (lipofilni značaj)



Terapevtska koncentracija v plazmi  $\approx 100 \mu\text{M}$

SKLEP



Koncentracija paracetamola v možganih je enakega velikostnega razreda kot koncentracija v plazmi



Inhibicija COX-3 v možganih



Zmanjšana bolečina in možno tudi vročina

COX-3 v možganih bi lahko bil glavno mesto delovanja vseh nesteroidnih protivnetnih učinkovin ter analgetikov in antipiretikov<sup>\*1</sup>

# Farmakokinetika paracetamola

---

## Absorpcija

80%, tanko črevo

## Porazdelitev

enakomerna po telesu

minimalna vezava na plazemske beljakovine

$t_{1/2} = 1 - 3 \text{ h}$

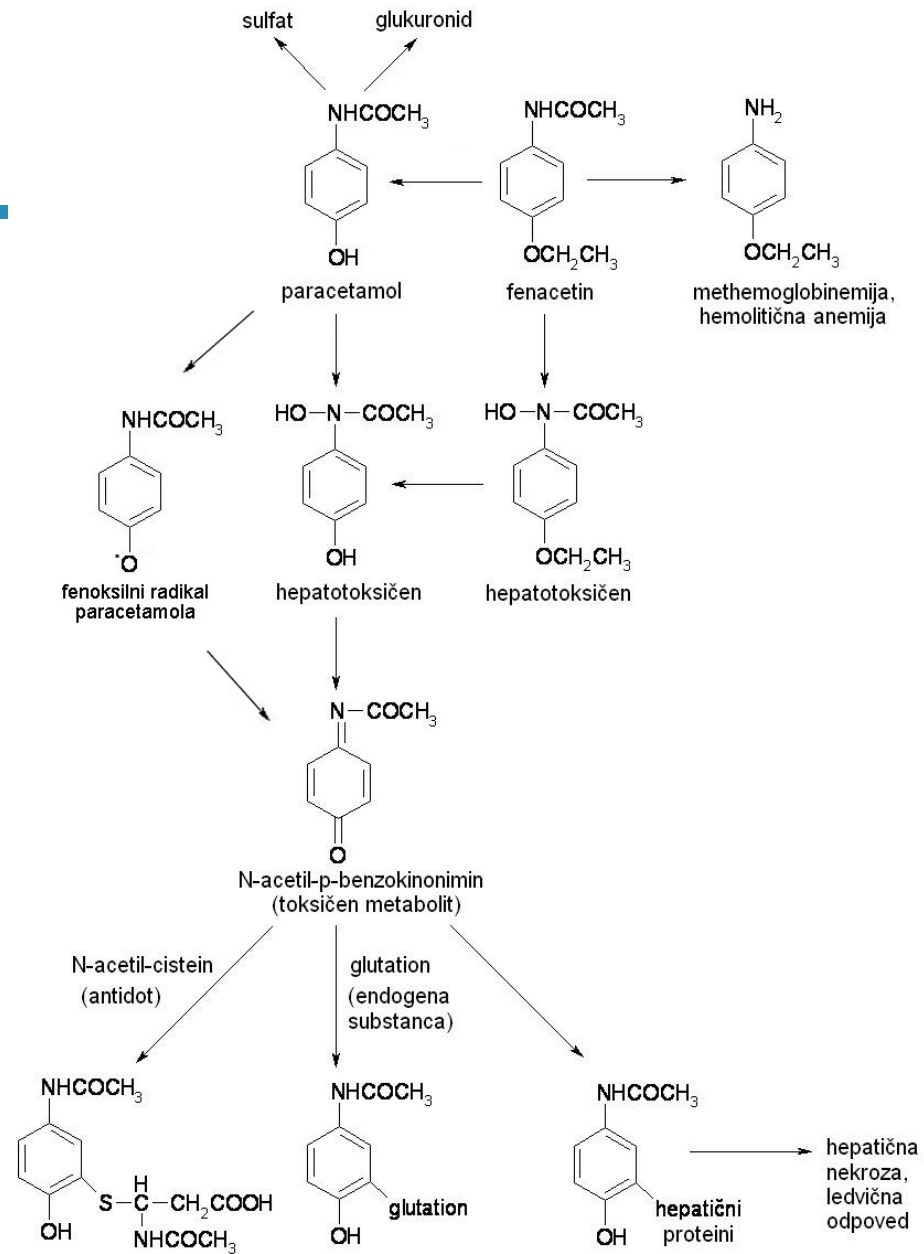
## Metabolizem

jetra, zelo malo v črevesju in ledvicah

## Eliminacija

konjugati skozi ledvica z urinom

# Metabolizem paracetamola



# Prekoračitev odmerka in toksičnost paracetamola

---

*Toksičnost je odvisna od odmerka.*

## AKUTNA TOKSIČNOST

- Akutni toksični učinki pri odraslih:  
že pri 12 tabletah paracetamola<sup>\*2</sup>
- Hepatotoksičen enkratni odmerek paracetamola pri odraslih:  
150 mg/kg telesne teže<sup>\*3</sup>
- Znaki prevelikega odmerjanja pri otrocih:  
>90 mg/kg telesne teže
- Toksični odmerki paracetamola pri bolnikih z večjim tveganjem:  
75 mg/kg telesne teže

\*2 Atcha Z, Majeed A. Paracetamol related deaths in England and Wales, 1993–97. Health Stat Q 2000; 7: 5-9

\*3 Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. Postgrad Med J 2005; 81: 204-216

# Prekoračitev odmerka in toksičnost paracetamola

---

## KRONIČNA TOKSIČNOST

Jemanje paracetamola

nekaj dni do več tednov v odmerkih,

ki so večji od priporočenega dnevnega maksimalnega

terapevtskega odmerka, in so hkrati manjši od enkratnega toksičnega

odmerka.



# Dejavniki, ki vplivajo na toksičnost paracetamola

---

- Odmerek paracetamola
- Količina paracetamola, ki se absorbira
- Aktivnost glukuronidacijskih in sulfatnih sistemov
- Zaloga glutationa v jetrih
- Dolgotrajnost uporabe paracetamola
- Uporaba kombiniranih zdravil s paracetamolom

# Potek zastrupitve s paracetamolom

---

## Enkratno preveliko odmerjanje / kronična toksičnost

Poraba tkivnih zalog glutationa



Kumulacija N-acetil-p-benzokinonimina



Kovalentna vezava na jetrne in ledvične celice



Nekroza jetrnih celic in ledvičnih tubulov



24 h po prekoračitvi odmerka: slabost, bruhanje, ↑ aktivnost jetrnih encimov ALT  
in AST (klinični simptomi zastrupitve šele čez 2-4 dni!)



Prekomerno odmerjanje se nadaljuje → zmedenost, zlatenica, nesposobnost  
strjevanja krvi ↓ otekanje možganov, smrt.

Resni primeri: jetrna in ledvična odpoved

# Zdravljenje prekoračitve priporočenega odmerka paracetamola

---

Čimprejšnja ugotovitev, da gre za zastrupitev, je življenjskega pomena!

Simptomatsko zdravljenje:

Specifični antidot: [N-acetilcistein](#), i.v., 6-12 ur po prevelikem odmerjanju

Delovanje: - obnova zalog glutaciona v jetrih in ledvicah

- neposredna vezava z N-acetil-p-benzokinoniminom namesto glutaciona
- povečana konjugacija paracetamola s sulfatom
- možna preprečitev poškodbe jeter

Antidot: [Metionin](#), per os, manj zanesljiv učinek

# Vpliv na hepatotoksičnost in nefrotoksičnost paracetamola

---

- Predhodna jetrna / ledvična okvara
- Hkratno jemanje zdravil, ki inducirajo Cyt P450 (2E1)  
rifampicin, fenobarbital, izoniazid, fenitoin, karbamazepin
- Motnje hranjenja
- AIDS

# Paracetamol in alkohol (študije na živalih)

---

- Hkratno jemanje paracetamola in alkohola



Alkohol kompetitivno inhibira encim Cyt P450 2E1



Pot metabolizma paracetamola do N-acetil-p-benzokinonimina je zaustavljena

- Kronično uživanje alkohola



- Induciran encim Cyt P450 2E1
- Zmanjšana zaloga glutationa



Kumulacija N-acetil-p-benzokinonimina v jetrih



Toksičnost paracetamola že pri terapevtskih odmerkih

# Paracetamol pri otrocih

---

- **Kombinirana zdravila** za lajšanje posledic **gripoznih okužb in prehladnih težav** (kašelj, izcedek iz nosu, glavobol):
  - dekongestiv
  - učinkovina proti kašlju
  - antihistaminik
  - antipiretik oz. analgetik
- Nobena študija pri otrocih ni pokazala učinkovitosti teh zdravil za pospeševanje zdravljenja teh bolezni<sup>\*4</sup>
- **Tveganje za toksičnost pri otrocih:** možnost prekoračitve odmerka in trajanja jemanja zaradi nedoseženega želenega učinka

\*4 Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL et al. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. Pediatrics 2001; 108(3): E52

# Indikacije za paracetamol

---

- Zniževanje zvišane telesne temperature, ki spremlja različne bakterijske in virusne okužbe
- Lajšanje blagih do zmerno močnih bolečin kot so glavobol, zobobol, bolečine med menstruacijo, bolečine pri poškodbah ter po zdravniških in zobozdravniških posegih, prehodne bolečine v mišicah in sklepih pri prehladu in gripi
- Lajšanje revmatičnih bolečin, npr. pri osteoartrozi
- Lajšanje bolečin v križu, ki so nevnetnega izvora
- Lajšanje bolečin pri dobivanju zob
- Zniževanje zvišane telesne temperature, ki se pojavi pri otroških okužbah, kakor so norice, oslovski kašelj, ošpice in mumps
- Zniževanje zvišane telesne temperature po cepljenjih pri otrocih starih 2 do 3 mesece

# Kontraindikacije za paracetamol

---

- Hujše motnje v delovanju ledvic in jeter
- Preobčutljivost na paracetamol
- Virusni hepatitis
- Pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze v rdečih krvničkah



# Interakcije paracetamola z drugimi učinkovinami

---

- Zdravila, ki inducirajo jetrne encime (npr. antiepileptiki: fenitoin, fenobarbital in karbamazepin, barbiturati in rifampicin)
- Isoniazid
- Antikonvulzivi
- Peroralna steroidna kontracepcijska sredstva
- Alkohol
- Varfarin in drugi kumarini
- Metoklopramid
- Domperidon
- Holestiramin
- Kloramfenikol
- Zidovudin
- Acetilsalicilna kislina ter drugi analgetiki in antipiretiki
- Salicilamid

# Odmerjanje paracetamola

---

- Odrasli, starejši in otroci > 12 let

1 – 2 x 500 mg tableti, vsakih 4 – 6 ur

maksimalni dnevni odmerek: 8 tablet (4 g paracetamola)

- Otroci (6 – 12 let)

½ - 1 x 500 mg tableto, vsakih 4 – 6 ur

maksimalni dnevni odmerek: 4 tablete (2 g paracetamola)

- Otroci (1 – 6 let) → sirupi, suspenzije, svečke

120 mg – 240 mg (starost otroka), vsakih 4 – 6 ur

jemanje največ 3 dni → potem nujno posvet z zdravnikom

- Dojenčki do 3 mesecev

Le po predhodnem posvetu z zdravnikom

# Neželeni učinki paracetamola pri priporočenem odmerjanju

---

- Redki in blagi
- Utrujenost, bruhanje, driska, zlatenica, pankreatitis, povečana aktivnost jetrnih encimov
- Občasno: slabost, preobčutljivostne kožne reakcije (izpuščaji, koprivnica, srbečica)
- Zelo redko: hematološke reakcije (trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija), znaki anafilaktične reakcije

Varnost je manjša, če so odmerki in trajanje jemanja prekoračeni.

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

## VELIKA BRITANIJA

- Zelo izpostavljena problematika prevelikega odmerjanja paracetamola
- Paracetamol na voljo v lekarnah ter v trgovinah, supermarketih, bencinskih črpalkah
- Najbolj razširjeno zdravilo, vzeto v prevelikem odmerku<sup>\*3,5</sup>
- 50% akutnih bolnišničnih zastrupitev zaradi paracetamola<sup>\*3</sup>
- Polovica vseh primerov akutnih jetrnih odpovedi zaradi paracetamola<sup>\*6</sup>
- Ljudje izberejo paracetamol, ker je lahko dostopen in poceni<sup>\*5</sup>

\*3 Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. Postgrad Med J 2005; 81: 204-216

\*5 Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. Q J Med 2002; 95: 609-619

\*6 Roumie CL, Griffin MR. Over-the-Counter Analgesics in Older Adults: A Call for Improved Labelling and Consumer Education. Drugs Aging 2004; 21(8): 485-498

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

## VELIKA BRITANIJA

- Center za spremljanje podatkov o zastrupitvah in smrtnosti zaradi prevelikih odmerkov zdravil:

Na leto 2500 smrti zaradi prevelikega odmerjanja zdravil ali zastrupitve z zdravili\*<sup>2</sup>

- Retrospektivna raziskava smrtnosti zaradi paracetamola v Angliji in Walesu med leti 1993-1997:

175 smrti na leto, ki so nastopile zaradi zaužitja paracetamola (edino zdravilo vzeto)\*<sup>2</sup>

- Ocena koliko prevelikih odmerjanj paracetamola se dogodi na leto v Veliki Britaniji: 70 000 primerov\*<sup>7</sup>

\*<sup>2</sup> Atcha Z, Majeed A. Paracetamol related deaths in England and Wales, 1993–97. Health Stat Q 2000; 7: 5-9

\*<sup>7</sup> Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. Clin Pharmacol 2003; 56: 613-619

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

Primerjava porabe paracetamola v Veliki Britaniji in Franciji  
(med leti 1974 – 1990)

- Anglija, Wales: Lekarne – neomejena količina paracetamola  
Supermarketi – do 12 g paracetamola
- Francija: Lekarne – do 8 g paracetamola



Odstotek smrtnih primerov zaradi prevelikega odmerjanja paracetamola v Angliji in Walesu 4-krat višji kot v Franciji\*<sup>5</sup>

\*5 Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. Q J Med 2002; 95: 609-619

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

## Primerjava porabe paracetamola v Veliki Britaniji in Franciji

(med leti 1974 – 1990)

- Leta 1998 Velika Britanija sprejme omejitve količine paracetamola izdanega brez recepta:
  - Lekarne: 16 g (32 tablet po 500 mg) paracetamola
  - Trgovine: 8 g (16 tablet po 500 mg) paracetamola
- Navodilo za uporabo: opozorilo o prevelikem odmerjanju paracetamola
- Kratkoročne posledice: Manj smrti zaradi zastrupitve s paracetamolom <sup>\*8,9</sup>

\*8 Morgan O, Griffiths C, Majeed A. Impact of paracetamol pack size restrictions on poisoning from paracetamol in England and Wales: an observational study. J Public Health 2005; 27(1): 19-24

\*9 O'Rourke M, Garland MR, McCormick PA. Ease of access is a principal factor in the frequency of paracetamol overdose. Ir J Med Sci 2002; 171(3): 148-150.

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

## IRSKA

- Najbolj razširjeno zdravilo pri samozastrupitvah<sup>\*9</sup>
- Pogost vzrok bolnišničnega zdravljenja zaradi zastrupitve<sup>\*9</sup>
- Študija<sup>\*9</sup>: Kje bolniki dobijo paracetamol, zavedanje o njegovi toksičnosti

100 bolnikov

- Nakup paracetamola v trgovini: 66 %
- Enostavna dostopnost kot razlog nakupa: 82 %
- Zavedanje toksičnosti paracetamola: 55 %
- Pričakovanje jetrne poškodbe po prekoračitvi odmerka: 31 %
- Opozorila na škatlo bolniki niso prebrali: 68 %
- Sočasno pitje alkohola: 73 % moških, 46 % žensk

<sup>\*9</sup> O'Rourke M, Garland MR, McCormick PA. Ease of access is a principal factor in the frequency of paracetamol overdose. Ir J Med Sci 2002; 171(3): 148-150.



# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

- V **ZDA** zaradi paracetamola letno<sup>\*10</sup>:
  - Več kot 100 000 klicev na centre za kontrolo zastrupitev
  - 56 000 nujnih medicinskih pomoči
  - 26 000 hospitalizacij
  - 450 smrtnih izidov
- Preveliko odmerjanje paracetamola = 9,9% vseh smrti zaradi zastrupitev<sup>\*11</sup>
- Študija o finančnih posledicah bolnišničnega zdravljenja, transplantacije jeter in morebitne smrti zaradi prevelikega odmerjanja paracetamola: → Direktni stroški 87 milijonov USD letno<sup>\*5</sup>

\*10 News. FDA fails to reduce accessibility of paracetamol despite 450 deaths a year. BMJ 2002; 325: 678

\*11 Krenzelok EP: Controversis in management. Should methionine be added to every paracetamol tablet? BMJ 1997; 315: 303-304

\*5 Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. Q J Med 2002; 95: 609-619

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

## ZDA

### Študija o uporabi zdravil proti bolečinam<sup>\*6</sup>:

- 60% ljudi ni vedelo, katera učinkovina je v njihovem zdravilu proti bolečinam
- 1/3 ljudi vzame večji odmerek zdravila, kot je priporočeno  
(večji odmerek -> večja učinkovitost ?)
- 1 izmed 10 ljudi prebere navodilo za uporabo zdravila
- 41% ljudi domneva, da so zdravila brez recepta prešibka, da bi lahko povzročila kakršne koli težave

<sup>\*6</sup> Roumie CL, Griffin MR. Over-the-Counter Analgesics in Older Adults: A Call for Improved Labelling and Consumer Education. *Drugs Aging* 2004; 21(8): 485-498

# Farmakovigilančni vidiki paracetamola

---

## KANADA

Študija (298 mater otrok, starih 5-12 let) poroča<sup>\*12</sup>:

- doma na zalogi do 8 različnih zdravil proti bolečini za otroke
- v 96% teh domov je bil prisoten paracetamol
- 75% mater je v zadnjem mesecu svojemu otroku dalo paracetamol

<sup>\*12</sup> Lowe NK, Ryan-Wenger NM. Over-the-counter medications and self-care. Nurse Pract 1999; 24(12): 34-44

# Poročanje neželenih učinkov zdravil brez recepta

---

- Verjetno manj poročani kot neželeni učinki zdravil, ki so dostopna le na recept
- Težja vzpostavitev povezave med zdravilom in opaženim neželenim učinkom
- Ključna vloga pri zdravilih brez recepta: bolnik in farmacevt!
- Poučenost o pomembnosti spremljanja varnosti zdravil