

Paracetamol - učinkovito in varno zdravilo?

Paracetamol - effective and safe medicine?

Tadeja Dolinar, Aleš Mrhar

POVZETEK: Analgetični, antipiretični in protivnetni učinek povzročijo učinkovine, ki inhibirajo ciklooksigenaze (encime COX) in posledično zmanjšajo nastajanje prostaglandinov v telesu. Prostaglandini, še posebej PGE₂, so spojine v kaskadi, ki vodi do glavnih znakov vnetja kot so vročina, rdečina, otekline in bolečina. Poznamo tri oblike encima COX: doslej znani obliki COX-1 in COX-2 ter novo odkrito obliko COX-3. Paracetamol je analgetik in antipiretik, vendar ne deluje protivnetno. Študije na *in vitro* modelih so pokazale, da paracetamol inhibira COX-3 pri znatno nižjih koncentracijah kot COX-1 in COX-2. Bolečino in verjetno tudi vročino naj bi zmanjšal z inhibicijo COX-3 v osrednjem živčnem sistemu. Ob občasnem jemanju priporočenih odmerkov je paracetamol varno zdravilo in so neželeni učinki blago izraženi. Previsoki enkratni in večkratni odmerki paracetamola pa so zelo nevarni, saj lahko njegov toksični metabolit N-acetil-p-benzokinonimin poškoduje jetra in ledvice. Toksičnost je odvisna od odmerka. Pri hitrem dajanju antidota N-acetilcisteina lahko preprečimo hepatotoksičnost in nefrotoksičnost paracetamola in možen smrtni izid. Zastrupitev s paracetamolom ima vedno višjo stopnjo incidence in smrtnosti.

Ključne besede: encimi COX, prostaglandini, paracetamol, analgetični učinek, antipiretični učinek, toksičnost.

ABSTRACT: Active substances which inhibit cyclooxygenase enzymes cause inhibition of synthesis of prostaglandins and show pain-relieving, fever-reducing and anti-inflammatory effects on the body. Prostaglandins, especially PGE₂, are mediators in the cascade, which leads to inflammatory disease, characterized by fever, flush, edema and pain. Enzymes COX exist in the following forms: as COX-1 and COX-2 which have been discovered previously and as a newly discovered form COX-3.

Paracetamol relieves pain and reduces fever but it is not an effective antiinflammatory agent. *In vitro* COX-3 activity is inhibited at significantly lower concentrations of paracetamol than both COX-1 and COX-2 activities. It is suggested that paracetamol decreases pain and possibly fever by inhibition of COX-3 in the central nervous system.

Paracetamol is a safe medicine and its side effects are weakly expressed when its administration is only periodical and in recommended dosage. Very large acute and chronic doses of paracetamol are dangerous. N-acetyl-p-benzoquinoneimine, a product of paracetamol metabolism, can damage liver and kidneys. Toxicity depends on the dose. If the antidote N-acetylcysteine is given rapidly, hepatotoxicity and nephrotoxicity and possible death can be prevented.

Morbidity and mortality rate of paracetamol poisoning are rising steadily.

Key words: COX enzymes, prostaglandins, paracetamol, analgetic effect, antipyretic effect, toxicity.

1 Uvod

Paracetamol je bil v medicini prvič uporabljen že leta 1893, FDA pa je registracijo tega zdravila odobrila šele leta 1955. Uporablja se kot analgetik in antipiretik, njegov mehanizem delovanja pa še ni natančno poznan. Paracetamol zmanjšuje bolečino in znižuje vročino, vendar ni učinkovito zdravilo proti vnetju (1), kar je razvidno tudi iz dodeljene ATC oznake: N02BE.

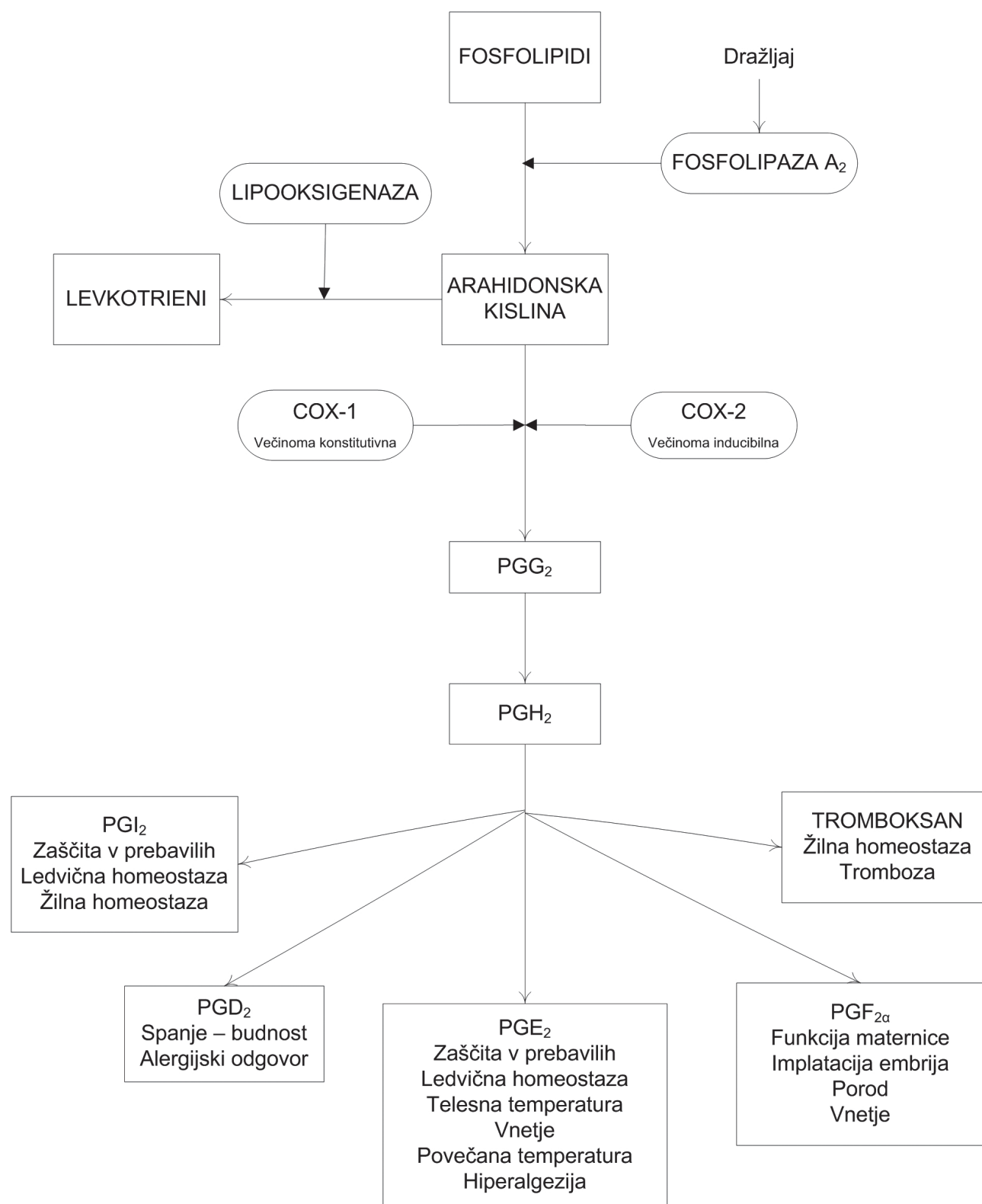
Doslej znana encima COX-1 in COX-2 sta izoencima, ki katalizirata sintezo prostaglandinov in sta tarčno mesto za učinkovine, ki jih v literaturi večinoma označujejo z izrazom nesteroidne protivnetne učinkovine. Te učinkovine zavirajo sintezo prostaglandinov tako, da inhibirajo obe izoformi COX, vendar z različno močjo (2). Od tega, v kolikšni meri zavirajo izoformi COX, pa so odvisni tudi neželeni učinki teh učinkovin. Paracetamol pri terapevtskih koncentracijah znatno ne

inhibira encimov COX-1 in COX-2 in s tem lahko pojasnimo njegovo pomanjkanje protivnetnega delovanja (3).

Nedavno so odkrili tretji encim COX, poimenovan COX-3, ki je v večji meri prisoten v možganih, in je lahko obsežno vpleten v posredovanje bolečine in vročine. Sklepajo, da je COX-3 možno mesto delovanja paracetamola (4). Tudi za nekatere druge analgetične in antipiretične učinkovine je bilo v *in vitro* poskusih ugotovljeno, da inhibirajo COX-3, torej bi lahko razširili njihov mehanizem delovanja od inhibicije izoform COX-1 in COX-2 do inhibicije vseh treh izoform COX (4).

Paracetamol se v lekarnah vsakodnevno izdaja in uporablja. Je lahko dostopno zdravilo. Znano je tudi, da se paracetamol zlorablja. Odmerjanje, ki ni v skladu z navodili za uporabo zdravila, lahko resno poškoduje ledvica in predvsem jetra.

Pregledni članki - Review Articles



Slika 1: Biosinteza in vloga prostaglandinov (5)
 Figure 1: Biosynthesis and function of prostaglandins (5)

Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo?

V tem prispevku so opisana nova dognanja o mehanizmu delovanja paracetamola, predstavljena so dejstva, ki pojasnjujejo, kdaj in kako se lahko jemlje paracetamol, in ki opozarjajo na potencialne toksične učinke tega zdravila.

2 Struktura, genotip, porazdelitev po organizmu in fiziološka funkcija encimov COX-1, COX-2 in COX-3

Prostaglandini (PG) so derivati prostanojske kisline, to je 20-C maščobne kisline, ki vsebuje 5-členski ogljikov obroč. V telesu prostaglandini izvirajo iz arahidonske kisline. Arahidonska kislina nastane iz membranskih fosfolipidov z razgradnjo z encimom fosfolipaza A₂. Arahidonska kislina je substrat za ciklooksigenaze, ki sintetizirajo prostaglandin H₂ (PGH₂), iz katerega izhajajo ostali prostaglandini, ki imajo enako osnovno kemijsko zgradbo, vendar povzročajo različne učinke (5). Biosinteza in vloga prostaglandinov je predstavljena na sliki 1. Ti prostaglandini, posebno še prostaglandin E₂ (PGE₂), so pomembne spojine v kaskadi, ki vodi do glavnih znakov vnetja kot so vročina, rdečina, oteklina in bolečina (2). Prostaglandini E (PGE) v hipotalamusu povzročijo povišanje telesne temperature (3).

Encim COX obstaja v več oblikah: v doslej znanih COX-1 in COX-2 ter v nedavno odkriti obliki COX-3 (4).

Struktura encimov COX-1 in COX-2 je zelo podobna. Približno 60 % beljakovin obeh encimov je homolognih. Encim COX-2 ima v svoji strukturi dodaten žep, ki v primerjavi z encimom COX-1 poveča aktivno mesto encima (3). Ta dodaten žep je vezavno mesto za selektivne inhibitorje COX-2.

Encim COX-1 izhaja iz gena za COX-1, encim COX-2 pa iz gena za COX-2, medtem ko encim COX-3 izhaja iz gena za COX-1 (2).

Encim COX-1 je konstitutiven in je večinoma odgovoren za sintezo homeostatskih prostaglandinov, ki vzdržujejo normalno želodčno sluznico in elektrolitsko ravnovesje. Normalno je prisoten v prebavilih, ledvicah in trombocitih. Prostaglandini v želodcu uravnavajo kislost želodčnega soka, tvorbo sluzi in bikarbonata (5). Ti prostaglandini so citoprotektivni, saj imajo v želodcu protisekrecijsko in zaščitno vlogo. COX-1, ki nastaja v žilju, glomerulih in zbiralnih vodih ledvic, verjetno vpliva na vazodilatatorne prostaglandine, ki zaradi izločanja angiotenzina glomerulno filtracijo ohranjajo tudi v pogojih sistemske vazokonstrikcije (5).

Trombociti izločajo tromboksan A₂ s pomočjo lastnega encima COX-1 (5).

Encim COX-2 je inducibilen in nastaja predvsem v patoloških pogojih vnetja v celicah in tkivih. Induciran je s citokini, ki so povezani z vnetjem, poškodbo, napadom bolezni, rastnimi hormoni, neurotransmiterji, oksidativnim stresom, nizkimi koncentracijami kisika v možganih in nevrodegeneracijo (2). Odgovoren je za nastanek PGE₂, ki je najpomembnejši posrednik vnetja. Ta zmanjšuje prag za bolečino in senzitivira nociceptorje živčnih končičev za mediatorje vnetja, npr. bradikinin. Poleg tega PGE₂ zvišuje telesno temperaturo. Encim COX-2 je izražen tudi konstitutivno, in sicer v centralnem živčnem sistemu in v ledvicah (3). Pri človeku so odkrili encim COX-2 v podocitih glomerulov in v endotelijih celicah arterij in ven ledvic (5). Inducira se

tudi kot odgovor na zmanjšan vnos soli (5). Vpleten je v izločanje renina in ima konstitutivno vlogo v razvoju ledvične skorje in pri ohranjanju ledvične funkcije z vazodilatatornimi prostaglandini (5).

Encim COX-3 izhaja iz gena za COX-1. Je konstitutiven ter ima ciklooksigenazno aktivnost in pomembne strukturne lastnosti encimov COX-1 in COX-2 (4). Encim COX-3 je pri človeku v največjem obsegu prisoten v srcu in možganski skorji, kjer predstavlja približno 5 % koncentracije encima COX-1 (2). Glede na izide raziskav v *in vitro* poskusih je možno, da je encim COX-3 v centralnem živčnem sistemu obsežno vpleten v posredovanje bolečine (2).

Normalna telesna temperatura je regulirana v centru v hipotalamusu, ki zagotavlja ravnovesje med izgubo in produkcijo toplote. Med vnetno reakcijo bakterijski endotoksini povzročijo, da makrofagi sprostijo interleukin-1 (IL-1), ki je pirogen. IL-1 v hipotalamusu stimulira nastajanje PGE, le-ti pa povzročijo povišanje temperature (3). Možno je, da sta pri tem vpletena tako COX-2 kot tudi COX-3 (3). Encim COX-2 je namreč induciran z IL-1 v endoteliju krvnih žil v hipotalamusu. Vloge encima COX-3 pri nastanku vročine pa še niso potrdili.

Inhibicija encimov COX in posledično zmanjšano nastajanje prostaglandinov v telesu povzroča tri glavne farmakološko **želene učinke: protivnetni, analgetični in antipiretični učinek.**

Protivnetno delovanje je v glavnem posledica inhibicije encima COX-2 (3). Tako se zmanjša sinteza vazodilatatornih prostaglandinov (PGE₂, PGI₂), čemur sledi zmanjšanje vazodilatacije in manjše nastajanje edemov. Kljub temu kopičenje vnetnih celic ni zavrt.

Antipiretično delovanje nastopi predvsem zaradi inhibicije biosinteze prostaglandinov v hipotalamusu, kjer je možno, da sta udeležena encima COX-2 in COX-3 (3).

Analgetično delovanje nastopi na mestu vnetja ali poškodovanega tkiva, kjer se inhibira biosinteza prostaglandinov, kar pomeni zmanjšano senzitivizacijo nociceptorjev na živčnih končičih za vnetne mediatorje (3). Sposobnost odpravljanja glavobola je lahko povezana s prekinitvijo vazodilatatornih učinkov prostaglandinov na možgansko žilje. Poročila najnovejših raziskav *in vitro* kažejo, da se analgetični učinek pojavi zaradi inhibicije encima COX-3 v možganih in s tem tam zavrt biosinteze prostaglandinov (4).

Inhibicija encima COX-1 je trenutna in kompetitivno reverzibilna pri vseh analgetičnih in antipiretičnih učinkovinah ter nesteroidnih protivnetnih učinkovinah, razen pri acetilsalicilni kislini. Inhibicija encima COX-2 je odvisna od časa, to pomeni, da učinek inhibicije narašča s časom.

V preglednici 1 so predstavljene odkrite ciklooksigenaze, geni, iz katerih izhajajo, njihove lastnosti izražanja, nekatere funkcije in učinkovine, ki jih inhibirajo.

Neželeni učinki se pojavijo zaradi inhibicije konstitutivnih encimov COX, medtem ko inducibilni encimi COX pri tem nimajo vloge.

Gastrointestinalne motnje so večinoma posledica inhibicije encima COX-1 (3), saj ta inhibicija povzroča sistemsko zaviranje citoprotektivnih prostaglandinov v sluznici želodca in dvanajstnika (5). Poleg tega posrednega načina lahko do okvare sluznice želodca in dvanajstnika pride tudi na neposreden način. To velja za tiste učinkovine, ki so šibke kisline, ki po kaskadi reakcij povzročijo poškodbo celičnih

Pregledni članki - Review Articles

COX	Gen, iz katerega izhaja	Lastnosti izražanja	Funkcije	Inhibicija z učinkovinami
COX-1	COX-1	konstitutivno izražen	vpleten pri bolečini, aktivaciji trombocitov, zaščiti želodca	nesteroidne protivnetne učinkovine, vključno z acetilsalicilno kislino, ostale učinkovine proti bolečini
COX-3	COX-1	konstitutivno izražen	verjetna vpletenost pri občutenju bolečine, majhna vpletenost pri vnetju	močno ga inhibira paracetamol in tudi nekatere nesteroidne protivnetne učinkovine
COX-2	COX-2	induciran z rastnimi faktorji, neurotransmiterji, vnetnimi citokini, oksidativnim stresom, poškodbo, vnetjem, nizkimi koncentracijami kisika v možganih, krči, nevrodegeneracijo; konstitutivno izražen v možganih, ledvicah in drugih organih.	inducibilen encim COX-2 povzroča bolečino zaradi vnetja in vročino; konstitutiven encim COX-2 je vpleten v dozetnost sinaps	Nesteroidne protivnetne učinkovine, COX-2 selektivni inhibitorji

Preglednica 1: Ciklooksigenaze (2)

Table 1: Cyclooxygenases (2)

struktur v želodčni sluznici (5). Simptomi so dispepsija, diareja in včasih zaprtje, slabost in bruhanje, krvavitve v želodcu in nastanek gnojenja ali čira.

Neželeni učinki na ledvicah se pojavijo zaradi inhibicije encimov COX-1 in COX-2, kar povzroča zaviranje sinteze prostaglandinov. Lahko pride do akutne ledvične insuficience, ki je reverzibilna, če se prekine z jemanjem zdravila (3). Pojavi se zaradi inhibicije sinteze prostaglandinov PGE₂ in PGI₂, ki sta vpletena v vzdrževanje dinamike pretoka skozi ledvica (5). Vazodilatorni prostaglandini v ledvicah namreč vzdržujejo ravnovesje z vazokonstriktornim angiotenzinom II in pomagajo ohraniti glomerulno filtracijo (5). Če se poruši to ravnovesje, lahko nastanejo edemi, kar lahko pripelje do manjšega učinka antihipertenzivnih zdravil in povišanja krvnega tlaka za 5 mm Hg (5).

Preko trombocitov izraženi neželeni učinki so posledica inhibicije samo COX-2. Trombociti izločajo tromboksan A₂ s pomočjo lastne COX-1 (5). Tromboksan je močan vazokonstriktor in ima proagregacijsko delovanje. Prostaciklin, ki ga katalizira COX-2 v endotelnih celicah, deluje obratno in vzdržuje potrebno ravnovesje (5). Pri učinkovinah, ki zavirajo oba encima, so proagregacijski in antiagregacijski dejavniki v ravnovesju (5). Selektivni inhibitorji COX-2 pa zavirajo samo nastanek prostaciklina, ne pa tudi tromboksana, zato povečujejo tveganje za srčno-žilne bolezni (5).

3 Učinkovitost in jakost inhibicije encimov COX in vitro

Farmakodinamske lastnosti so opisane za nekatere antipiretične in analgetične učinkovine ter nesteroidne protivnetne učinkovine. Razlaga temelji na rezultatih, dobljenih s pomočjo *in vitro* modelov.

Namen raziskave je bil 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) (4).

Poskus je bil izveden na celicah insektov, ki so bile infektirane z encimi COX-1, COX-2 in COX-3. Te celice so preinkubirali z izbrano učinkovino in jim dodali arahidonsko kislino. Preskusili so aktivnost ciklooksigenaz pri razgradnji arahidonske kisline do PGE₂ ob prisotnosti izbranih učinkovin. V tabeli 2 so predstavljeni rezultati inhibicije encimov COX v obliki IC₅₀ vrednosti učinkovin ob prisotnosti 30 μM arahidonske kisline.

Paracetamol pri 30 μM koncentraciji arahidonske kisline inhibira samo COX-3 pri IC₅₀ = 460 μM, za inhibicijo COX-1 in COX-2 pa so potrebne koncentracije, večje od 1000 μM. Paracetamol naj bi zmanjšal bolečino in verjetno tudi vročino tako, da inhibira COX-3 v možganih. Zaradi zelo šibke afinitete do COX-1 in COX-2, paracetamol skoraj ne zavira sinteze prostaglandinov na periferiji telesa in zato nima niti protivnetne učinkovitosti, niti neželenih učinkov na želodec in trombocite.

Paracetamol je metabolni produkt fenacetina. **Fenacetin** je analgetik in antipiretik, ki ga ne uporabljamo več, ker je bil zelo škodljiv za ledvica. Če so ga ljudje prepogosto jemali, je lahko povzročil hemolitično anemijo in methemoglobinemijo (6), sumijo pa tudi, da je bil karcinogen za ledvica (4). Fenacetin se v telesu hitro O-deetilira in nastane paracetamol, le-ta pa se naprej metabolizira v druge spojine (N-acetil-p-benzokinonimin), ki so toksične (4) (slika 2). Torej le manjša količina fenacetina kroži po krvi. Fenacetin močnejše in hitreje inhibira COX-3, saj njegova IC₅₀ vrednost znaša 102 μM merjeno pri enakih pogojih kot v primeru paracetamola. Fenacetin ravnotako kot paracetamol inhibira COX-1 in COX-2 pri odmerkih, ki so višji od 1000 μM.

Parazolonske učinkovine, to so dipiron, aminopirin in antipirin, se danes ne uporabljajo več. Dipiron je povzročal agranulocitozo, ki je lahko bila smrtna (6). Poskus je pokazal, da te učinkovine prednostno inhibirajo COX-3.

Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo?

Učinkovina	IC ₅₀ , 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	0,010	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	

Preglednica 2: Vrednosti IC₅₀ izbranih analgetičnih in antipiretičnih učinkovin ter nesteroidnih protivnetnih učinkovin (4)

Table 2: Values of selected analgesic and antipyretic drugs and non-steroid antiinflammatory drugs (4)

Dipiron močnejše inhibira COX-3 kot COX-1 in COX-2. Dipiron inhibira COX-3 z IC₅₀ vrednostjo 52 μM in COX-1 s 6,6-krat višjo koncentracijo. Inhibicije COX-2 pri odmerkih pod 1000 μM ni bilo. Dipiron je predzdravilo, ki v vodni raztopini razpade na spojine, ki imajo pirazolonsko strukturo in so različno močni analgetiki in antipiretiki.

Antipirin in dimetilaminopiren sta po strukturi podobna dipironu, vendar v primerjavi z njim šibkeje inhibirata COX-3.

Nekatere nesteroidne protivnetne učinkovine z različno močjo inhibirajo COX-3. **Diklofenak** je najmočnejši inhibitor COX-3. **Diklofenak, ibuprofen in indometacin** inhibirajo vse tri izoencime COX, **acetilsalicilna kislina** pa prednostno inhibira COX-1 in COX-3.

Diklofenak (maksimalni dnevni odmerek 150 mg), **ibuprofen** (maksimalni dnevni odmerek 3200 mg) in **indometacin** (maksimalni dnevni odmerek 200 mg) se ne razlikujejo v glavnih farmakodinamskih učinkih; vsi delujejo analgetično, antipiretično in protivnetno. Protivnetno delovanje teh učinkovin je posledica inhibicije predvsem COX-2. Kadar so te učinkovine namenjene za zdravljenje vnetja, so njihovi neželeni učinki posledica njihovega inhibiranja periferne COX-1 in COX-2. Zaradi inhibicije COX-1 se pojavijo želodčne razjede in neželeni učinki na ledvicah, slednji nastopijo tudi zaradi inhibicije COX-2.

Iz poskusa je razvidno, da diklofenak, ibuprofen in indometacin inhibirajo COX-3 pri znatno nižjih koncentracijah kot paracetamol, vendar pa v primerjavi s paracetamolom slabše prehajajo hematoencefalno bariero. Za razliko od paracetamola inhibirajo tudi COX-1 in COX-2 pri zelo nizkih koncentracijah.

Acetilsalicilna kislina inhibira COX-1 in COX-3. Inhibicija COX-3 v centralnem živčnem sistemu naj bi povzročila analgetični učinek, lahko pa tudi antipiretični učinek. V poskusu acetilsalicilna kislina inhibira COX-2 v

koncentraciji nad 1000 μM. Že od prej je znano, da pri ljudeh deluje analgetično že pri odmerkih 5-15 mg/kg, medtem ko so odmerki za protivnetno delovanje višji in znašajo 60-80 mg/kg (4). Zaradi močne inhibicije COX-1 so močno izraženi njeni neželeni učinki na gastrointestinalni trakt.

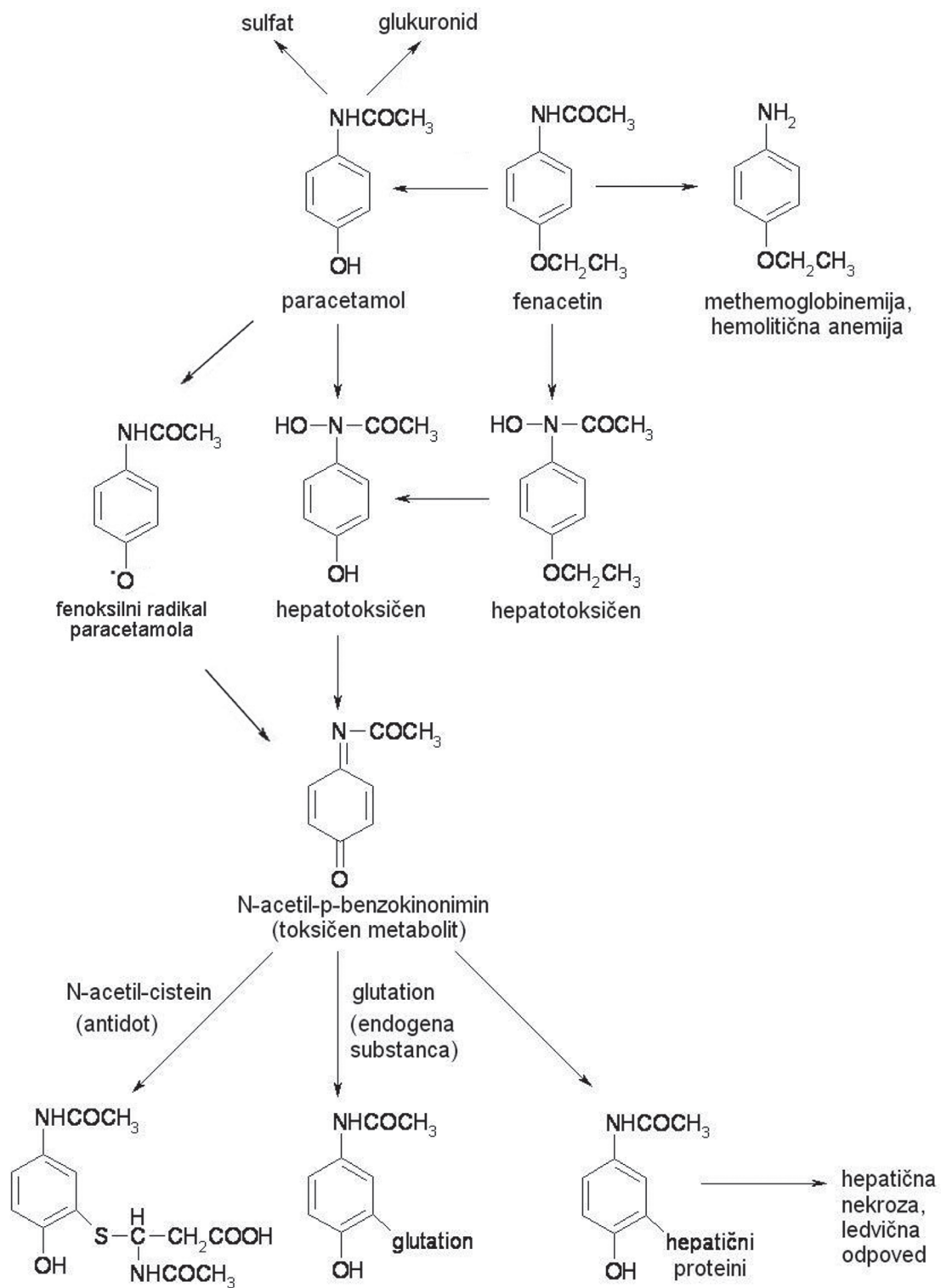
Talidomid in kofein, ki delujeta analgetično, ne inhibirata ciklooksigenaze. FDA je leta 1988 odobrila registracijo talidomida, vendar se le redko uporablja pri zdravljenju lepore in v onkologiji, predvsem pri multiplem mielomu. Kofein pa je prisoten kot ena izmed učinkovin v nekaterih kombiniranih zdravilih proti bolečini in vročini.

Mehanizem delovanja **paracetamola** dolgo ni bil poznan; domnevali so, da inhibira encim COX v možganih, vendar ta encim ni bil identificiran (7). Kasneje so potrdili, da se COX-3 nahaja v človeških možganih, natančneje v možganski skorji (4), kamor paracetamol zaradi svojega lipofilnega značaja dobro prehaja (8), zato se je odprla pot za razlago njegovega mehanizma delovanja.

Predlagani mehanizem delovanja bi lahko razširili tudi na pirazolonske učinkovine, kot so dipiron, aminopirin in antipirin; še posebej zato, ker je bilo dokazano, da dipironov aktivni metabolit 4-metilaminoantipirin doseže koncentracije 104 mM v plazmi in 86 mM v centralnem živčnem sistemu (4), kar pomeni inhibicijo COX-3 v možganih pri terapevtskih koncentracijah pirazolonskih učinkovin. Po analogiji lahko torej sklepamo, da tudi pri terapevtski koncentraciji paracetamola v plazmi, ki znaša približno 100 μM, prihaja do inhibicije COX-3 v možganih, predvsem ker paracetamol dobro prehaja krvno-možgansko bariero in zato lahko predpostavljamo, da je koncentracija paracetamola v možganih enakega velikostnega razreda kot koncentracija v plazmi.

COX-3 v centralnem živčnem sistemu bi torej lahko bil glavno mesto delovanja vseh nesteroidnih protivnetnih učinkovin ter analgetikov in antipiretikov (4). Nesteroidne protivnetne učinkovine, ki v svoji struk-

Pregledni članki - Review Articles



Slika 2: Metabolizem paracetamola (4, 10, 12)
 Figure 2: Metabolism of paracetamol (4, 10, 12)

Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo?

turi vsebujejo karboksilno skupino, krvno-možgansko bariero sicer prehajajo slabše, kljub temu pa je možno, da dosežejo zadostno koncentracijo v možganih in hrbtnjači, da inhibirajo COX-3 (4).

4 Klinična učinkovitost in varnost paracetamola

4.1 Delovanje in lastnosti paracetamola pri terapevtskih odmerkih

Paracetamol je **analgetik in antipiretik, ne deluje pa protivnetno**. Po peroralni uporabi se iz zgornjega dela gastrointestinalnega trakta **absorbira** približno 80 % odmerka zdravila. Pomembno mesto absorpcije učinkovine je tanko črevo. Hitrost absorpcije je odvisna od hitrosti praznjenja želodca; zmanjša se, če bolnik zaužije obrok, ki vsebuje veliko ogljikovih hidratov.

Po 1 uri znaša koncentracija paracetamola v plazmi 6,4 µg/ml (42 µM) (8), največjo koncentracijo v plazmi pa doseže po 2 do 3 urah po zaužitju. Po večkratnem jemanju zdravila se vzpostavi stacionarno stanje, kjer maksimalna plazemska koncentracija znaša 8,2 µg/ml (54 µM), minimalna pa 6,9 µg/ml (46 µM). Te koncentracije so izračunane za 70 kg težkega človeka za odmerek 500 mg pri 4-urnem intervalu odmerjanja, ob predpostavki, da se paracetamol porazdeljuje po telesu v skladu z enoprostornim modelom s povprečnimi vrednostmi parametrov F (obseg absorpcije), V_D (volumen porazdelitve) in $t_{1/2}$ (biološka razpolovna doba).

Paracetamol se enakomerno **porazdeli** po telesu in se minimalno veže na plazemske beljakovine (15 do 25 %). Njegov razpolovni čas v plazmi ob terapevtskem odmerku je od 1 do 3 ure.

Paracetamol se **presnovi** pretežno v jetrih, zelo malo tudi v črevesju in v ledvicah. Osnovna presnovna pot je tvorba konjugatov z glukuronsko in žveploveo kislino. Pri običajnem odmerjanju so pretežni metaboliti paracetamola sulfati in glukuronidi, ki so netoksični metaboliti. Majhen del učinkovine pa se metabolizira z encimom citokrom P-450 2E1 do N-acetil-p-benzokininimina, ki je zelo reaktiven metabolit, toksičen za jetrne celice (3, 9).

Pri normalnih odmerkih paracetamola se N-acetil-p-benzokininimin razstruplja s konjugacijo z glutationom (telesu lastna snov, ki je donor SH-skupine) in nastanejo vodotopni netoksični konjugati, ki se **izločijo** skozi ledvica z urinom.

Poleg te reakcije viri navajajo tudi reakcijo, ki vodi do nastanka fenoksilnega radikala paracetamola (10). Ocenjujejo, da je ta radikal odgovoren za poškodbo, ki jih navadno predpisujejo N-acetil-p-benzokininiminu (10). Fenoksilni radikal paracetamola se z glutationom ne reducira popolno, se pa z askorbatom (11).

Na sliki 2 je metabolizem paracetamola predstavljen shematsko.

4.2 Prekoračitev odmerka in toksičnost paracetamola

Previsoki odmerki paracetamola so zelo nevarni in lahko povzročijo jetrno okvaro s smrtnim izidom. Toksičnost je odvisna od odmerka. Akutni toksični učinki pri odrasli osebi lahko nastopijo že pri 12 tabletah paracetamola (6 gramov) (13). Kot hepatotoksičen enkratni

odmerek paracetamola pri odrasli osebi je sprejeta vrednost 150 mg/kg telesne mase (14). Pri otrocih se znaki enkratnega prevelikega odmerjanja pokažejo pri odmerkih, ki so večji od 90 mg/kg telesne mase.

Količina paracetamola, ki je potrebna, da se razvije kronična toksičnost, ni točno definirana, vendar je količina manjša od tiste, ki je potrebna za enkratno preveliko odmerjanje. Če jemljemo paracetamol nekaj dni do več tednov v odmerkih, ki so večji od priporočenega dnevnega maksimalnega terapevtskega odmerka, in so hkrati manjši od enkratnega toksičnega odmerka, lahko povzročijo poškodbo jeter in ledvic.

Dejavniki, ki vplivajo na toksičnost paracetamola so (15):

- odmerek paracetamola,
- količina paracetamola, ki se absorbira,
- aktivnost glukuronidacijskih in sulfatnih sistemov,
- zaloga glutaciona v jetrih,
- dolgotrajnost uporabe paracetamola (16),
- uporaba kombiniranih zdravil s paracetamolom (16).

Pri enkratnem prevelikem odmerjanju paracetamola ali ko se paracetamol jemlje skozi daljši čas v odmerkih, ki presegajo maksimalni dnevni odmerek, se tkivne zaloge glutaciona porabijo in N-acetil-p-benzokininimin se prične kumulirati in kovalentno vezati na **jetrne celice**. To povzroči nekrozo jetrnih celic in tudi ledvičnih tubulov (3). Klinično se poškodba jeter in ledvic pokaže šele čez 2–4 dni (9).

24 ur po prekoračitvi priporočenega odmerka se redko pojavijo resni simptomi, pojavijo se le slabost in bruhanje. Kjer je paracetamol le sestavina v kombiniranem pripravku, se bodo simptomi zaradi paracetamola pojavili za simptomi, ki jih bodo povzročile druge učinkovine v pripravku (17). Bolniki, ki vzamejo zelo veliko količino paracetamola, bodo že po enem dnevu lahko imeli povišano aktivnost jetrnih encimov alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) (18). Bolnik to lahko občuti le kot bolečino na desni strani trebuha. Če se prekomerno odmerjanje paracetamola nadaljuje, nastopijo zmedenost, zlatenica, nesposobnost strjevanja krvi, otekanje možganov in posledično smrt (13). Pri zelo resnih primerih se poleg jetrne odpovedi pojavi tudi ledvična odpoved.

Ker paracetamol sam ne povzroči takojšnje zaspanosti ali nezavesti in ker se resni klinični simptomi zastrupitve pojavijo šele po 2–4 dneh, je zelo verjetno, da bolniki takoj ne poiščejo zdravniške pomoči. Pri paracetamolu je namreč ravno čim prejšnja ugotovitev, da gre za zastrupitev s paracetamolom, življenjskega pomena, ker je možno z antidotom preprečiti poškodbo jeter. Zdravljenje prekoračitve odmerka je simptomatsko. Specifični antidot pri prevelikem odmerjanju paracetamola je N-acetilcistein, ki ga je treba dati intravensko v prvih 6–12 urah po prevelikem odmerjanju. Če odpovedi jeter ni moč ustaviti, je edina možnost za rešitev transplantacija jeter. N-acetilcistein obnovi zaloge glutaciona v jetrih in ledvicah, neposredno se veže z N-acetil-p-benzokininiminom namesto glutaciona in poveča konjugacijo paracetamola s sulfatom (9). Antidot pri prekoračitvi odmerka paracetamola je tudi metionin, ki ga dajemo peroralno, vendar je njegov učinek manj zanesljiv.

Toksičnost paracetamola je največkrat povezana s hepatotoksičnostjo, vendar elektrofilni kinoni nastajajo tudi v **ledvicah**, ravno tako pod

Pregledni članki - Review Articles

vplivom encimov citokrom P-450 (19). Reaktivni metaboliti so nevtralizirani z glutationom. Toksični učinek na ledvice se pojavi, ko je presežena nevtralizacijska kapaciteta glutationa. Zaradi uporabe paracetamola se lahko pojavi akutna ali kronična ledvična odpoved, ker zaradi kinonov pride do nekroze ledvičnih tubulov. Akutna ledvična odpoved zaradi paracetamola se manifestira kot akutna papilarna nekroza, ki se lahko pojavi samostojno ali v povezavi z jetrno nekrozo (20).

Paracetamol povzroča ledvično papilarno nekrozo, ki se začne z odmíranjem tkiva v Henleyevi zanki in se nadaljuje dokler ne odmre celotna papila (19). Znaki so glavobol, dispepsija, infekcija urinarnega trakta, pojavita se lahko tudi hipertenzija in zaprtje urinarnega trakta, kar je posledica uničene papile (19).

Paracetamol poleg tega inhibira nastajanje ledvičnih prostaglandinov. V ledvicah je največ encimov COX-1, inducirajo pa se lahko tudi encimi COX-2. Predvidevajo, da paracetamol v manj primerih kot ostali analgetiki povzroča akutno ledvično odpoved. Vzrok je šibka inhibicija periferne ciklooksigenaze (1).

Na akutno nefrotoksičnost paracetamola vplivajo akutna ali kronična jetrna poškodba, starost, hkratna indukcija encimov citokrom P-450 in že prisotna ledvična poškodba (19). Ljudje, ki dnevno jemljejo paracetamol, izkazujejo večje tveganje za ledvično bolezen, kot ljudje, ki paracetamol vzamejo le občasno.

Večja možnost za hepatotoksičnost in nefrotoksičnost paracetamola je pri bolnikih s predhodno jetrno ali ledvično okvaro.

Bolj občutljivi za toksične učinke prevelikega odmerjanja paracetamola so bolniki, ki jemljejo zdravila, ki inducirajo encimski sistem citokrom P450, še posebej izoencim 2E1 (rifampicin, fenobarbital, izoniazid, fenitoin, karbamazepin) (9). Ti bolniki lahko v večjem obsegu metabolizirajo paracetamol do N-acetil-p-benzokinonimina.

Večje tveganje za pojav toksičnih učinkov paracetamola je tudi pri bolnikih z motnjami hranjenja in pri bolnikih z AIDS-om, ker imajo manjše zaloge glutationa in posledica tega je manjša sposobnost razstrupljanja N-acetil-p-benzokinonimina (9).

Toksični odmerek paracetamola pri bolnikih z večjim tveganjem je 75 mg/kg telesne mase (14).

Raziskave, opravljene na živalih, so pokazale različen vpliv alkohola na toksičnost paracetamola, odvisno od časa in trajanja jemanja paracetamola in alkohola (21, 22). V primeru hkratnega jemanja paracetamola in alkohola, alkohol kompetitivno inhibira encim citokrom P450 2E1 in tako zaustavi pot metabolizma paracetamola do toksičnega metabolita N-acetil-p-benzokinonimina (21).

Kronično uživanje alkohola pa inducira encim citokrom P450 2E1 in tudi zmanjša zalogo glutationa (21). Če se vzame paracetamol, ko je etanol že izločen iz telesa (vsaj po 12 urah), encim citokrom P450 2E1 pa je induciran, prihaja do kumulacije N-acetil-p-benzokinonimina v jetrih, kar vodi do povečanja toksičnosti paracetamola že pri terapevtskih odmerkih (21).

Do sedaj teh ugotovitev na človeku še niso potrdili, vendar je pri ljudeh, ki kronično uživajo alkohol, večja predispozicija za hepatotoksičnost paracetamola in sicer že pri terapevtskih odmerkih paracetamola (23, 24). V ZDA je telefonska anketa pokazala, da 22 % odrasle

populacije vsak teden jemlje paracetamol (24). Ocenjujejo, da je od 5 % do 10 % ljudi alkoholikov, zato je potrebno upoštevati zdravstvene posledice resnih neželenih učinkov paracetamola (24).

Otroci večinoma dobijo paracetamol s kombiniranimi zdravili za lajšanje posledic gripoznih okužb in prehladnih težav kot so kašelj, izcedek iz nosu, glavobol. Nobena študija ni dokazala učinkovitosti teh zdravil za pospeševanje zdravljenja teh bolezni in večina otrok se sčasoma pozdravi neodvisno od zdravljenja z zdravili (25). Večina zdravil vsebuje več učinkovin kot so dekonjestiv, učinkovino proti kašlju, antihistaminik, antipiretik oziroma analgetik. Tveganje za toksičnost paracetamola pri otrocih je prisotno zaradi možne prekoračitve odmerka in trajanja jemanja, kar se dogodi predvsem kadar zdravila v priporočenih odmerkih ne dosežejo želenega učinka in zato starši povečajo odmerek ali pa otroku celo dajo zdravilo za odrasle, ker ga dojemajo kot močnejšega (25).

Spremembe, ki nastanejo v jetrnih celicah zaradi starosti vodijo do večje dovzetnosti oziroma občutljivosti za paracetamol, s čimer se poveča tveganje za jetrno odpoved, ki je posledica predoziranja paracetamola (23). Tveganje za to je večje pri ljudeh, ki so starejši od 40 let in se s starostjo povečuje še zaradi višje prevalence kroničnega pitja alkohola (23). Do smrtnih izidov zaradi predoziranja paracetamola pride pogosteje pri starejših odraslih kot pri mladih ljudeh. Možno je tudi, da mladi ljudje preprosto prenesejo obsežnejšo poškodbo jeter zaradi večje mase funkcionalnih jetrnih celic (23).

4.3 Indikacije (8)

Paracetamol se uporablja za

- 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 sklepah pri prehladu in gripi,
- lajšanje revmatskih bolečin, npr. pri osteoartritu,
- lajšanje bolečin v križu, ki so nevnetnega izvora,
- lajšanje bolečin pri dobivanju zob (26),
- zniževanje zvišane telesne temperature, ki se pojavi pri otroških okužbah, kakor so norice, oslovski kašelj, ošpice in mumps (26),
- zniževanje zvišane telesne temperature po cepljenjih pri otrocih starih 2 do 3 mesece (26).

4.4 Kontraindikacije (27)

Zdravila ne dajemo bolnikom s hujšimi motnjami v delovanju ledvic in jeter ter ljudem, ki so preobčutljivi na paracetamol. Kontraindikacija je virusni hepatitis. Paracetamol je kontraindiciran tudi pri ljudeh, ki imajo pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze v rdečih krvničkah.

4.5 Interakcije paracetamola z drugimi učinkovinami (8)

Pri hkratnem jemanju paracetamola in

- **zdravil, ki inducirajo jetrne encime (npr. antiepileptiki: fenitoin, fenobarbital in karbamazepin, barbiturati in rifampicin),** se poveča tvorba hepatotoksičnih metabolitov paracetamola, ki povzročijo jetrne okvare;

- **izoniazida** se zveča nevarnost hepatotoksičnosti. Bolniki morajo omejiti uporabo paracetamola;
- **antikonvulzivov ali peroralnih steroidnih kontracepcijskih sredstev** skozi daljše časovno obdobje se pospeši presnova paracetamola in njegovo izločanje iz telesa (28);
- **alkohola** se lahko poveča hepatotoksičnost paracetamola;
- **varfarina in drugih kumarinov** se okrepi njihov antikoagulantni učinek in poveča tveganje za krvavitve (27);
- **metoklopramida in domperidona** se poveča hitrost absorpcije paracetamola (27);
- **holestiramina** se zmanjša obseg absorpcije paracetamola (zmanjšan učinek paracetamola) (27);
- **kloramfenikola** se razpolovni čas kloramfenikola lahko podaljša (do petkrat) (27);
- **zidovudina** lahko pride do granulocitopenije;
- **acetilsalicilne kisline ter drugih analgetikov in antipiretikov** se zveča tveganje za nastanek nefropatije in ledvične papilarne nekroze;
- **salicilamida** se podaljšuje čas izločanja paracetamola, kar vodi do kopičenja učinkovine in do povečane tvorbe toksičnih presnovkov (27).

4.6 Odmerjanje in uporaba paracetamola (28)

Odrasli (tudi starejši) in otroci, starejši od 12 let, vzamejo eno do dve 500 mg tableti vsakih 4–6 ur. Zdravila se ne sme vzeti pogosteje kot vsake 4 ure. Posamezni odmerek ne sme biti večji kot 2 tableti. Največji dnevni odmerek je 8 tablet (4 g paracetamola na dan).

Otroci, stari od 6–12 let, dobijo polovico do ene 500 mg tablete vsakih 4–6 ur. Zdravila ne smejo dobiti pogosteje kot vsake 4 ure. Največji dnevni odmerek je 4 tablete (2 g paracetamola na dan).

Za otroke, mlajše od 6 let, odmerek paracetamola določimo glede na njihovo starost.

Otroci od 1 do 6 let dobijo 120 do 240 mg paracetamola, dojenčki od 3 do 12 mesecev pa dobijo 60 do 120 mg paracetamola. Dojenčki do 3 mesecev paracetamol lahko dobijo le po predhodnem posvetu z zdravnikom.

Odmerek se po potrebi ponovi na vsakih 4 do 6 ur, vendar ne pogosteje kot na vsake 4 ure. Otroci ne smejo jemati paracetamola dlje kot 3 dni ne da bi se starši oziroma skrbniki posvetovali z zdravnikom. Za otroke se uporabljajo farmacevtske oblike kot so sirupi, suspenzije ali svečke.

4.7 Neželeni učinki paracetamola pri terapevtskem odmerjanju (27)

Ob jemanju priporočenih odmerkov so neželeni učinki redki in blagi. Občasno se pojavijo slabost in preobčutljivostne kožne reakcije (izpuščaji, koprivnica, srbečica). Izjemno redki so primeri hematoloških reakcij (trombocitopenija, levkopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija). Lahko se pojavijo utrujenost, bruhanje, driska, zlatenica, pankreatitis in povečana aktivnost jetrnih encimov. Zelo redko se lahko pojavijo znaki anafilaktične reakcije (29). Varnost je manjša, če so odmerki in trajanje jemanja prekoračeni.

5 Farmakovigilančni vidiki uporabe paracetamola

Paracetamol je na voljo na recept in brez recepta in sicer kot edina učinkovina v zdravilu ali kot sestavina v različnih kombiniranih pripravkih. Kombinacije lahko vsebujejo različne učinkovine kot so acetilsalicilna kislina, kodein, propifenazon, kofein, efedrin, psevdoefedrin, dekstrometorfan, vitamin C. Ta zdravila so večinoma namenjena za zmanjševanje bolečine ali pa se uporabljajo kot zdravila za lajšanje posledic gripoznih obolenj in prehladov. Paracetamol je na voljo pod številnimi lastniškimi imeni zdravil, kar otežuje izbiro in ustvarja zmedo. Ljudi pa k nakupu in samozdravljenju mnogokrat spodbuja tudi široko reklamiranje zdravil, ki so na voljo brez recepta.

Sam paracetamol je ob predpisani in le občasni uporabi varen. Nekateri bolniki pa ga zaradi kroničnih bolečin kot so glavobol, bolečine v hrbtenici ali artritis, zlorabljajo. Pogostost njegove uporabe lahko pojasnita dve dejstvi. Prvo je to, da je paracetamol lahko dostopno zdravilo, saj ga lahko kupimo brez recepta in tako rekoč ni nadzora nad tem, kakšne količine paracetamola nekateri bolniki jemljejo. Drugo dejstvo pa je, da se ljudje ne zavedajo potencialnih nevarnosti pri predolgem jemanju paracetamola ali pri preseganju maksimalnega dnevnega odmerka. Ljudje niso poučeni o učinkih, ki jih povzroči preveliko odmerjanje paracetamola in v kolikšnem času ti učinki nastopijo. Ne zavedajo se tudi dejavnikov tveganja, ki znižajo mejo varnosti že pri terapevtskih odmerkih paracetamola.

Statistična poročila o predpisovanju zdravil v Sloveniji kažejo, da za zdravljenje oziroma lajšanje bolečine veliko uporabljamo nesteroidna protivnetna zdravila, premalo pa uporabljamo opioide, podcenjena pa je tudi terapevtska vrednost paracetamola (30, 31). Opazimo pa lahko, da predpisovanje paracetamola v Sloveniji zadnja leta narašča (30, 32, 33, 34). Poraba paracetamola se je v letu 2004 zvišala za 9 % v primerjavi z letom 2003 (34). Problematika prevelikega odmerjanja in zastrupljanja s paracetamolom v Sloveniji ni izpostavljena, medtem ko je v Veliki Britaniji temu posvečeno veliko pozornosti. Tam je paracetamol na voljo v lekarnah ter v trgovinah, supermarketih in na bencinskih črpalkah. V Veliki Britaniji je paracetamol najbolj razširjeno zdravilo vzeto v prevelikem odmerku (14, 35) in obsega 50 % akutnih bolnišničnih zastrupitev (14). Povzročila polovico vseh primerov akutnih jetrnih odpovedi (16). Največkrat je to povezano z namerno samozastrupitvijo, vendar je tudi veliko primerov nenamernega prevelikega odmerjanja (16). Študija, ki so jo izvedli, je med drugim pokazala, da ljudje izberejo paracetamol, ker je lahko dostopen in poceni (35).

Center, ki spremlja podatke o zastrupitvah in smrtih zaradi prevelikih odmerkov zdravil, poroča, da je v Angliji in Walesu vsako leto približno 2500 smrti zaradi prevelikega odmerjanja zdravil ali zastrupitve z zdravili (13). Najpogostejši vzrok smrti zaradi neopiatnih učinkovin je paracetamol, ki povzroči jetrno bolezen s smrtnim izidom, če se ga vzame v prevelikem odmerku namerno ali nenamerno (13). Na osnovi retrospektivne raziskave s pomočjo podatkovne baze o smrtih zaradi prevelikega odmerjanja in zastrupitve z zdravili so ugotovili, kakšna je bila smrtnost zaradi paracetamola v Angliji in Walesu med leti 1993 – 1997 (13). Smrti, povezane s paracetamolom, so lahko nastopile kot posledica vzetega samega paracetamola, paracetamola v sestavljenem pripravku ali pa paracetamola, ki je bil vzet z enim ali več drugimi zdravili. V letih 1993–1997 je bilo 2499 smrti, povezanih s paraceta-

Pregledni članki - Review Articles

molom (13). Povprečno število smrti zaradi paracetamola se zelo razlikuje, odvisno od tega, kako definiramo takšno smrt: število znaša od 500 smrti na leto za vse smrti zaradi prevelikega odmerjanja in zastrupitev, kjer je bil paracetamol omenjen, do 175 smrti na leto, kjer je bil zaužit samo paracetamol, in do 90 smrti na leto, kjer je nastopila jetrna bolezen in je bil zaužit samo paracetamol (13). 175 smrti na leto verjetno prikazuje boljše določitev smrtnosti, ki je povezana s paracetamolom, kot pa število smrti, ki bazira na vseh smrtih, kjer je bil paracetamol le eno izmed zdravil, ki so jih ti ljudje vzeli. Največje število smrti se pojavi v starostni skupini 30–34 let, tako pri moških kot pri ženskah (13).

Enega izmed pokazateljev, kako pogostokrat je paracetamol zdravilo, s katerim se ljudje zastrupijo, najdemo v angleški bazi podatkov "Toxbase". Dostopna je na spletni strani www.spib.axl.co.uk, upravlja pa jo nacionalna pisarna za informiranje o zastrupitvah (36, 37, 38). Ljudje so največkrat poizvedovali o paracetamolu. Predvsem zdravstveni delavci so največkrat iskali pomoč pri izračunu koncentracije paracetamola na kilogram telesne mase (mg/kg) in jo potem primerjali s koncentracijo, ki je sprejeta kot toksična koncentracija (38).

Ocena koliko prevelikih odmerjanj paracetamola se dogodi na leto v Angliji in Walesu je 41.200 (36). Za celo državo Veliko Britanijo pa so ocenili, da število prevelikih odmerjanj paracetamola na leto dosega 70.000 primerov (36).

Med leti 1974 in 1990 je bila narejena primerjava uporabe paracetamola v Veliki Britaniji in Franciji in sicer z namenom, da se oceni, ali bi bile restrikcije pri dostopnosti paracetamola opravičljive (35). V tistem času je bil paracetamol prosto dostopen v Angliji in Walesu v neomejenih količinah v lekarni in do 12 gramov v supermarketih. V Franciji so ljudje lahko kupili paracetamol le v lekarni in vsebina vsake škatle je bila omejena na 8 gramov. Ugotovili so korelacijo med prodajo in predoziranje paracetamola (35). Odstotek smrtnih primerov je bil 4-krat višji v Angliji in Walesu kot pa v Franciji (35). Zaključek, ki je sledil, je, da večja razpoložljivost paracetamola ustreza povečanju njegove uporabe pri predoziranjih, ter da bi Velika Britanija morala uvesti vsaj restrikcije pri pakiranjih paracetamola (35).

Leta 1998 je Velika Britanija sprejela pravilnik, ki je omejil količino paracetamola, ki se ga lahko naenkrat kupi brez recepta in sicer na 16 g (32 tablet po 500 mg) v lekarnah in 8 g (16 tablet po 500 mg) v trgovinah in na bencinskih črpalkah (36, 16). Na navodila za uporabo so začeli tiskati izrecna opozorila o predoziranju paracetamola (16). Tablete so začeli pakirati v pretisne omote (39). Pravilnik, ki omejuje dostopnost paracetamola, bi lahko pomembno vplival na število in resnost prevelikega odmerjanja paracetamola, vendar ocenjevalci trdijo, da je še prezgodaj sklepati o dolgoročnih posledicah tega ukrepa (36), kratkoročne posledice tega pravilnika pa kažejo, da je incidenca jetrne odpovedi zaradi paracetamola zmanjšana, da je manj smrti zaradi zastrupitve s paracetamolom (39, 40) in da ljudje v namernih prekoračitvah odmerka vzamejo manj tablet (16).

Angleška agencija za zdravila in medicinske pripomočke je paracetamol uvrstila med učinkovine, nad katerimi izvaja temeljit nadzor (41). Nujno je poročanje vsakršnega neželenega učinka, za katerega je možno, da je povezan s paracetamolom.

V tej državi so torej po uvedbi sprostite prodaje in široke dostopnosti paracetamola na novo uvedli določene restrikcije, saj so zastrupitve s paracetamolom začele postajati vedno večji zdravstveni problem. Varno in učinkovito jemanje paracetamola je v tej državi eden izmed večjih izzivov in tako je ali pa bi moralo biti tudi v drugih državah.

Tudi na Irskem je paracetamol najbolj široko razširjeno zdravilo pri samozastrutitvah in je pogost vzrok bolnišničnega zdravljenja zaradi zastrupitve (40). Na Irskem so izvedli študijo, da bi ugotovili, kako in kje bolniki dobijo paracetamol za predoziranje, njihovo zavedanje o njegovi toksičnosti in ali obstaja povezava med domnevnim samomorilnim namenom in količino vzete paracetamola (40). Večina bolnikov, ki so bili sprejeti v bolnišnico, je slabo razumela toksičnost paracetamola. Od 100 bolnikov jih je 66 % paracetamol dobilo v supermarketih, trgovinah ali na bencinskih črpalkah in 82 % jih je kot razlog tega nakupa navedlo njegovo enostavno dostopnost (40). 55 % bolnikov se je zavedalo njegove toksičnosti, 31 % bolnikov je pričakovalo jetrne poškodbe po prekoračitvi odmerka in 68 % jih ni prebralo opozorila na škatlici (40). Več moških (73 %) kot žensk (46 %) je priznalo, da so poleg pili alkohol (40). Izkazalo se je, da je signifikantna povezava med samomorilnim namenom in količino vzeti tablet, moški so povprečno vzeli 51,3 tablete, ženske pa 37,2 tablete (40). Rezultati te študije so skladni z rezultati drugih študij, ki kažejo, da razpoložljivost paracetamola v velikih količinah prispeva k njegovem prevelikem odmerjanju, predvsem ker veliko bolnikov podcenjuje njegovo toksičnost (40). Več študij kaže, da je napačna uporaba paracetamola povezana z večjo dostopnostjo tega zdravila in s slabim razumevanjem možnih posledic njegove nepravilne uporabe (40). Na Irskem to neomejeno dostopnost paracetamola grajajo in tudi omenjena študija je pokazala, da bi omejena razpoložljivost paracetamola lahko znižala število predoziranje (40).

V ZDA zaradi paracetamola zabeležijo več kot 100.000 klicev letno na centre za kontrolo zastrupitev, 56.000 nujnih medicinskih pomoči, 26.000 hospitalizacij in 450 smrtnih izidov (42). V letih 1991–1995 je bila v ZDA izpostavljenost paracetamolu najpogostejša med sporočenimi incidenti na center za kontrolo zastrupitev in sicer je obsegala 5,5 % vseh incidentov, ocenjujejo pa, da jih je več, kajti vse zastrupitve niso sporočene (43). Predoziranje paracetamola je bil vodilni vzrok smrti zaradi zastrupitve, zajemal je kar 9,9 % smrti zaradi zastrupitev (43). Povprečno je v ZDA prijavljenih 27.000 naključnih predoziranje paracetamola pri otrocih na leto, je pa smrt zaradi tega pri otrocih redka (44).

Tudi v ZDA se paracetamol prodaja v širokem obsegu v trgovinah in na bencinskih črpalkah. Nepravilna uporaba paracetamola se je za državo izkazala kot zelo draga in z veliko bolnišničnimi zdravljenji. Finančne posledice bolnišničnega zdravljenja, transplantacije jeter in morebitne smrti zaradi predoziranja paracetamola so visoke. V ZDA so bili direktni stroški samo zaradi predoziranje paracetamola ocenjeni na 87 milijonov USD letno, vendar naj bi bila to zelo konzervativna ocena (35). V letu 1995 so izračunali, da znaša povprečen strošek povezan z namerno zastrupitvijo s paracetamolom pri mladih in odraslih v ZDA za enega človeka 2172 USD, za zastrupljenega otroka pa so stroški še veliko višji (35). V študiji, ki so jo izvedli med leti 1992 in 1995, je bil povprečen strošek nege bolnika, ki je nenamerno prekoračil odmerek paracetamola 19.000 USD (35).

Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo?

Zastrupitev s paracetamolom je torej problematična tudi v ZDA, vendar FDA ni sprejela ukrepa, da bi zmanjšali število tablet v pakiranju; predlagala je le spremembe na ovojnini zdravila in razširjena opozorila o nevarnosti paracetamola (42).

V študiji, ki so jo izvedli v Kanadi, je 298 mater otrok, starih od 5 do 12 let, poročalo, da imajo doma na zalogi do 8 različnih zdravil proti bolečini za otroke (45). V 96 % teh domov je bil prisoten paracetamol in 75 % teh mater je v zadnjem mesecu svojemu otroku dalo paracetamol (45).

V študiji, ki je zajela 100 staršev, ki so na urgentni oddelek pripeljali svojega otroka (starost 2 do 10 let) zaradi bolečin, so starše zaprosili, da izračunajo in odmerijo otroku pravi odmerek paracetamola (45). Le 20 % staršev je izračunalo pravi odmerek in med temi jih je le 30 % zdravilo pravilno odmerilo (45).

Jasno je, da morajo biti starši poučeni o različnih oblikah in jakostih paracetamola, spodbujati jih moramo, da natančno preberejo navodilo za uporabo, tako da se izognejo napakam pri odmerjanju zdravila in možnem hkratnem dajanju več zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

Toksičnost paracetamola je bila prvič zabeležena v 60-ih letih 20. stoletja (35). Od takrat se incidenca zastrupitve s paracetamolom povečuje, zastrupitev s paracetamolom ima visoko stopnjo zbolewnosti in smrtnosti (35). Meja med varnostjo in toksičnimi učinki paracetamola je namreč zelo ozka, pri čemer je prekoračen odmerek paracetamola lahko smrten. Informacija o odmerku paracetamola, ki ga ljudje zaužijejo, ko se zastrupijo, bi bila zelo uporabna in bi pomagala določiti, kako varen je paracetamol v terapevtskih odmerkih, predvsem pri bolnikih, ki imajo ali predispozicijo za poškodbo jeter, ali jemljejo zdravila, ki inducirajo jetrne encime, ali pa so podhranjeni in uživajo alkohol.

Ljudje zaradi možnosti nakupa paracetamola in ostalih zdravil brez recepta v specializiranih trgovinah lahko izgubijo občutek, da je paracetamol zdravilo. Posledica tega je, da ljudje pogosto kupujejo zdravila brez recepta zase in za druge, ne da bi ob nakupu dobili nasvet farmacevta, ki bi jim razložil tveganja, ki so povezana z jemanjem paracetamola, podal možne alternative ali pa priporočal posvet z zdravnikom (45). Tako bi bila zagotovljena pravilna in varna uporaba zdravil, ki niso blago široke potrošnje, ampak imajo poseben namen, njihova uporaba pa je povezana ne samo s koristjo ampak tudi s tveganjem. Študija, ki so jo izvedli v ZDA z več kot 1000 odraslimi Američani je pokazala, kakšen je njihov odnos in mnenje o uporabi zdravil proti bolečnim (16). Več kot 60 % ljudi ni vedelo katera učinkovina je v njihovem zdravilu proti bolečinam (16), tretjina ljudi zajetih v študiji vzame večji odmerek zdravila brez recepta kot je priporočeno, ker smatrajo, da bo večji odmerek povečal učinkovitost zdravila (16). Poleg tega le eden izmed desetih ljudi prebere navodilo za uporabo o možnih neželenih učinkih ali opozorilih, ko prvič vzame določeno zdravilo, ki ga je dobil brez recepta (16), kar 41 % ljudi pa domneva, da so zdravila brez recepta prešibka, da bi lahko povzročila kakršne koli težave (16, 46). Iz tega je razvidno, zakaj se dogaja toliko zastrupitev s paracetamolom, ki smo jih opisali zgoraj. Mnogo bolnikov se ne drži priporočil in določene občutljive bolnike lahko že kratkotrajna izpostavljenost paracetamolu privede do tveganja za zastrupitev.

Vse te ugotovitve imajo tesno zvezo z varovanjem javnega zdravja in poudarjajo, da široka dostopnost paracetamola v velikih količinah ne prispeva k njegovi pravilni in varni uporabi. To je lahko dokaz za trditev, da izdaja zdravil sodi samo v lekarno.

Premisliti bi bilo potrebno o tem, kakšne dodatne in sistematične farmakovigilancijske aktivnosti bi lahko vzpostavili, da bi bile učinkovite pri poročanju neželenih učinkov zdravil brez recepta, ki se prodajajo v lekarnah. Ti neželeni učinki so verjetno manj poročani kot neželeni učinki zdravil, ki so dostopna le na recept. Zdravila, ki so na voljo brez recepta, ljudje dojemajo kot varna in je težje vzpostaviti povezavo med zdravilom in opaženim neželenim učinkom. Ključno vlogo pri paracetamolu in pri drugih zdravilih brez recepta imata bolnik in farmacevt, ki morata biti informirana o pomembnosti spremljanja varnosti zdravil in stalnega prepoznavanja in preprečevanja škodljivih učinkov zdravil. Tudi zdravila, ki se izdajo brez recepta, so lahko enako nevarna kot zdravila, ki se izdajajo na recept.

6 Sklep

V predpisanih režimih odmerjanja in le ob občasnem jemanju je paracetamol učinkovit in varen analgetik in antipiretik. Vendar pa bolniki marsikdaj prekoračijo priporočen odmerek in priporočeno trajanje zdravljenja, kar močno poveča tveganje za neželene učinke paracetamola.

Paracetamol je dostopen (tudi) brez recepta in bolnik ga lahko zato dojemata kot varno zdravilo. Zato mora farmacevt bolnika ob izdaji zdravila s paracetamolom vprašati, če ima jetrne ali ledvične težave in mu zagotoviti celostno in točno informacijo o možni hepatotoksičnosti in nefrotoksičnosti paracetamola. Pri vsakem izdajanju zdravila ga mora opozoriti na priporočeno odmerjanje in na to, da naj istočasno ne uživa alkoholnih pijač. Farmacevt naj spodbuja bolnika, da prebere in shrani navodilo za uporabo zdravila. Farmacevt naj razloži bolniku resnost napačnega odmerjanja in naj poudari, da v primeru dvoma o pravilnem odmerku ali jakosti pokliče zdravnika ali farmacevta.

Pri predpisovanju zdravil naj bo zdravnik pozoren na seznam zdravil na recept in brez recepta, ki jih bolnik že jemlje, da ne bi prišlo do interakcij med zdravili. Pozornost naj bo usmerjena tudi na zdravila rastlinskega izvora.

Pri uveljavljanju doktrine samozdravljenja akutne, občasne ali dolgotrajnejše bolečine bi morali izpopolniti informacijo za bolnike o paracetamolu in tudi drugih analgetikih, ki so na voljo brez recepta, da bi s tem povečali učinkovitost in varnost uporabe. Posebna skrb naj bo namenjena otrokom, starejšim in nosečnicam. Vzpostaviti bi morali ravnotežje med varnostjo in bolnikovo avtonomnostjo pri zdravljenju. Kako varno je zdravilo uporabljeno je namreč odvisno od tega, kakšno informacijo poda farmacevt bolniku, ko mu izda zdravilo, in na kakšen način je ta informacija o zdravilu bolniku predstavljena. Nad zdravili, ki se izdajajo v lekarnah, ima farmacevt določen nadzor, lahko spodbuja pravilno uporabo in poskuša minimizirati škodo za bolnike, medtem ko to ne drži za zdravila, ki so na voljo v specializiranih trgovinah.

Ker želimo zagotoviti čim bolj varno uporabo paracetamola, mora leta ostati zdravilo, ki ga izdaja farmacevt v lekarni.

Pregledni članki - Review Articles

7 Viri in literatura:

- Shargel L, Mutnick HA, Souney FP. Comprehensive Pharmacy Review. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 587-602.
- Bazan NG, Flower RJ. Lipid signals in pain control. *Nature* 2002; 420: 135-137.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. Pharmacology. Churchill Livingstone, 2003: 246-248, 251-252.
- 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.
- Krčevski Škvarč N, Rozman Marčič J, Ivanuša M. Nekateri novejši pogledi na nesteroidne antirevmatike. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 405-13.
- FDA, Department of Health and Human Services: List of Drug Products That Have Been Withdrawn or Removed From the Market for Reasons of Safety or Effectiveness. *Fed Regist* 1998; 63 (195): 54082-54089.
- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240: 410-411.
- Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Lekadol 500 mg filmsko obložene tablete
- Farrell SE. Toxicity, Acetaminophen. Last Updated: July 29, 2004. <http://www.emedicine.com/emerg/topic819.htm>
- West PR, Harman LS, Josephy PD et al. Acetaminophen: enzymatic formation of a transient phenoxyl free radical. *Biochem Pharmacol* 1984; 33 (18): 2933-2936.
- Rao DNR, Fischer V, Mason RP. Glutathione and ascorbate reduction of the acetaminophen radical formed by peroxidase. *J Biol Chem* 1990; 265 (2): 844-847.
- Chemistry of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), lecture 2, January 11th 2001. www.uic.edu/labs/mesecar/lecture_2.htm
- Atcha Z, Majeed A. Paracetamol related deaths in England and Wales, 1993-97. *Health Stat Q* 2000; 7: 5-9.
- Greene SL, Dargan PI, Jones AL. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J* 2005; 81: 204-216.
- <http://toxicology.lsumc.edu/acetinfo.htm>
- 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.
- Hawton K, Simkin S, Deecks J. Co-proxamol and suicide: A study of national mortality statistics and local non-fatal self poisonings. *BMJ* 2003; 326: 1006-1008.
- Routledge P, Vale JA, Bateman DN et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1998; 317: 1609-1610.
- Karnik J, Chertow GM. Analgesic-related renal disease: Causes, patients at risk, management. *J Crit Illn* 2000; 15 (1): 49-58.
- Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med* 2002; 69 (4): 289-312.
- Dargan PI, Jones AL. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patient with chronic alcoholism? A case against. *Drug Saf* 2002; 25 (6): 619-624(6).
- Buckley NA, Srinivasan J. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patient with chronic alcoholism? A case for. *Drug Saf* 2002; 25 (6): 625-632(8).
- Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005; 54(5): 686-690.
- Dart RC. The use and effect of analgesics in patients who regularly drink alcohol. *Am J Manag Care* 2001; 7(19 Suppl): S597-601.
- Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL et al. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics* 2001; 108(3): E52.
- Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Panadol Baby peroralna suspenzija.
- Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Daleron peroralna suspenzija 120 mg/5 ml.
- Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Calpol
- Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Lekadol direkt
- Fuerst J. Predpisovanje zdravil v letu 2002. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 163-166.
- Fuerst J. Predpisovanje zdravil v letu 2003. *Zdrav Vestn* 2004; 73: 519-524.
- Fuerst J. Predpisovanje zdravil v letu 2000. *Zdrav Vestn* 2001; 70: 569-571.
- Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2001. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 251-254.
- Fuerst J. Predpisovanje zdravil v letu 2004. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 381-385.
- 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.
- Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Clin Pharmacol* 2003; 56: 613-619.
- Camidge R, Bateman DN. Self-poisoning in the UK: Epidemiology and toxidromes. *Clin Med* 2003; 3: 111-114.
- 2003 Annual report. NHS, National Poisons Information Service, Edinburgh Centre. www.npis.org
- 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.
- 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.
- New drugs under intensive surveillance, May 2005. www.mhra.gov.uk
- News. FDA fails to reduce accessibility of paracetamol despite 450 deaths a year. *BMJ* 2002; 325: 678.
- Krenzelok EP: Controversis in management. Should methionine be added to every paracetamol tablet? *BMJ* 1997; 315: 303-304.
- Accidental childhood acetaminophen overdosis illustrate our responsibility to educate parents, August 2005. <http://www.ismp.org/MSAarticles/calendar/Aug02.htm>
- Lowe NK, Ryan-Wenger NM. Over-the-counter medications and self-care. *Nurse Pract* 1999; 24(12): 34-44.
- Zagaria ME. OTC medication use in seniors. *US Pharm* 2005; 8: 24-26.