

Adverse effects of paracetamol

Niepożądane działania paracetamolu

Michał Konopelko¹, Aneta Szafraniec^{2,3}, Dominik Porada², Małgorzata Puculek⁴,
Daria Przybylska¹

¹ Katedra i Zakład Higieny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Katedra i Klinika Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁴ Anatomii Prawidłowej Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Abstract

Admission. Paracetamol (acetaminophen) is one of the most popular medicinal substances in the world, characterized by analgesic and antipyretic properties. This pharmacy is issued without a prescription and can be purchased not only in pharmacies. Easy accessibility and lack of full control over its sales lead to the abuse of paracetamol, creating a risk of side effects.

Purpose of work. The aim of the study is to present adverse reactions in paracetamol treatment, with particular emphasis on the risk of hepatotoxicity.

Paracetamol (up to 4g / day) may cause nausea, diarrhea, skin lesions and haematological disorders during therapy. The most serious side effect of paracetamol is, however, a hepatotoxic effect that can cause acute liver failure leading to total hepatic necrosis. If paracetamol poisoning is observed (at doses above 8 g / day), antidote treatment should be considered: N-acetylcysteine and liver transplantation. Unfortunately, many times patients die.

Summary. The social conviction of low harm of paracetamol and the high availability of preparations containing this substance make the side effects an important aspect of therapy with this drug. Acute poisoning with paracetamol, which often results in liver failure, is an important problem for modern toxicology.

Key words: paracetamol, side effects, hepatic insufficiency, N-acetylcysteine

Streszczenie

Wstęp. Paracetamol (acetaminofen) to jedna z najpopularniejszych na świecie substancji leczniczych charakteryzująca się właściwościami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi. Farmaceutyk ten wydawany jest bez recepty lekarskiej i można go nabyć nie tylko w aptekach. Łatwa dostępność oraz brak pełnej kontroli nad jego sprzedażą, prowadzą do nadużywania paracetamolu, stwarzając przy tym zagrożenie wystąpienia działań niepożądanych.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie działań niepożądanych w przebiegu leczenia paracetamolem, ze szczególnym uwzględnieniem ryzyka jego hepatotoksyczności.

W trakcie terapii dawkami terapeutycznymi paracetamolu (do 4g/dobę) mogą występować nudności, biegunki, zmiany skórne i zaburzenia hematologiczne. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym paracetamolu jest jednak efekt hepatotoksyczny, który może wywołać ostrą niewydolność wątroby prowadzącą do całkowitej martwicy wątroby. W przypadku stwierdzenia zatrucia paracetamolem (przy dawkach powyżej 8g/dobę) należy rozważyć poddanie antidotum: N-acetylocysteina, a także przeszczep wątroby. Niestety niejednokrotnie dochodzi do zgonów pacjentów.

Podsumowanie. Społeczne przekonanie o małej szkodliwości paracetamolu oraz duża dostępność preparatów zawierających tą substancję sprawia, że działania niepożądane są istotnym aspektem terapii tym farmaceutykiem. Ostre zatrucia paracetamolem, skutkujące niejednokrotnie niewydolnością wątroby, są istotnym problemem współczesnej toksykologii.

Słowa kluczowe: paracetamol, działania niepożądane, niewydolność wątroby, N-acetylocysteina

Wprowadzenie

Paracetamol, nazywany również acetaminofenem (nazwa używana głównie w USA) jest hydroksylową pochodną acetanilidu, zsyntezowaną przez Harmon Morsena w 1878 roku[1]. Wykazuje on właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, jednak w przeciwieństwie do niesteroidowych leków przeciwzapalne prezentuje bardzo słabe działanie przeciwzapalne, nie wpływa na układ krzepnięcia czy nie uszkadza w istotnym stopniu błonę śluzową żołądka [2]. Paracetamol to

jedna z najpopularniejszych substancji dostępnych bez recepty lekarskiej (OTC). Na polskim rynku dostępne są dziesiątki preparatów leczniczych (jednoskładnikowych i złożonych) zawierających paracetamol [3]. Wskazaniem do stosowania paracetamolu jest krótkotrwałe leczenie umiarkowanych dolegliwości bólowych oraz gorączki [4]. W drabinie analgetycznej zaproponowanej przez WHO paracetamol został umieszczony na wszystkich, trzech etapach leczenia przeciwbólowego [5]. Jednak coraz szybsze tempo życia sprawia, że ludzie sięgają po tego typu środki, często w sytuacjach, które tak naprawdę nie wymagają ich stosowania. Leki te można nabyć nie tylko w aptekach, ale również bez kontroli specjalistycznej między innymi na stacjach benzynowych, sklepach spożywczych oraz w drogeriach. Tak łatwa dostępność, szeroka reklama w mediach, jak również brak pełnej kontroli nad ich sprzedażą, prowadzi do nadużywania tych farmaceutyków, stwarzając przy tym zagrożenie wystąpienia działań niepożądanych, zatruc oraz innych nieznanych dotąd skutków ubocznych [6, 12]. Należy podkreślić, że terapia przebiegająca bez konsultacji lekarskiej powinna trwać jedynie kilka dni, gdyż stosowanie paracetamolu może być dla niektórych chorych przeciwwskazana (między innymi z ciężką niewydolnością wątroby czy nerek).

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie działań niepożądanych w przebiegu leczenia paracetamolem w dawkach terapeutycznych, a także toksycznych. Autorzy pragną zwrócić szczególną uwagę na hepatotoksyczne działanie paracetamolu oraz postępowanie przy zatruciu.

Działania niepożądane w przebiegu stosowania paracetamolu

Paracetamol charakteryzuje się szerokim wskaźnik terapeutycznym. Zalecana dawka dobową paracetamolu dla dorosłych wynosi do 4000 mg, jednakże niezalecane jest przyjmowanie całej dawki jednocześnie, co wynika między innymi z farmakodynamiki leku. Dlatego wskazana jednoczesna, maksymalna dawka paracetamolu wynosi 1 mg, która w razie konieczności może być powtarzana 4 razy na dobę co 4 godziny. W przypadku zastosowania dawek zgodnych z zaleceniami lek ten jest zazwyczaj dobrze tolerowany, a działania niepożądane obserwuje się rzadko lub bardzo rzadko. Obserwuje się między innymi złe samopoczucie, nudności i wymiotów, zaburzeń hematologicznych czy okresowe podwyższenie stężenie transaminaz wątrobowych. Zestawienie działań niepożądanych paracetamolu przedstawia Tabela 1[4,7,15]

Tabela 1. Działania niepożądane paracetamolu

Układ	Działania niepożądane paracetamolu
Układ pokarmowy	Nudności Wymioty biegunka Uszkodzenie wątroby
Układ krwionośny	Małopłytkowość Leukopenia Neutropenia
Układ immunologiczny	Reakcje nadwrażliwości (od wysypek skórnych po wstrząsy anafilaktyczne)
Układ sercowo-naczyniowy	Tachykardia Nadciśnienie/ niedociśnienie Podwyższenie ryzyka zawału serca
Układ moczowo-płciowy	Zaburzenia czynności nerek
skóra	Rumień Świąd Sinica (methemoglobina)

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym paracetamolu jest jednak efekt hepatotoksyczny, który jest obserwowany zazwyczaj przy spożyciu dawki powyżej 10 g/dobę, jednakże opisywane są przypadki, w których doszło do uszkodzenia wątroby przy dawkach znacząco niższych lub wręcz zgodnych z zaleceniami, w szczególności w trakcie terapii przewlekłej (np. przeciwbólowej). Ponad 90% paracetamolu jest biotransformowana w wątrobie, dlatego w przypadku przedawkowania i wysycenia szlaków metabolicznych, w tym wyczerpania glutationu, okres półtrwania tego leku wydłuża się z ok. 1,5-3 godzin do nawet ponad 12 godzin. Dlatego przy podejrzeniu zatrucia paracetamolem nawet powyżej przewidywanego czasu półtrwania leku, należy oznaczyć jego stężenie. Uzyskane wyniki należy zinterpretować wykorzystując normogramy, np. Rumacka-Matthew'sa, które pomogą ocenić prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby i wskazania do zastosowania antidotum: N-acetylocysteiny[8-11,13].

Na pierwszym etapie zatrucia paracetamolem obserwowane są objawy przypominające nieżyt żołądkowy (nudności, wymioty, brak łaknienia). Powyżej pierwszej doby występują objawy uszkodzenia wątroby, pod postacią bólu zlokalizowanego w prawym podżebrzu, żółtaczką, świąd skóry, a także ostra niewydolność nerek. Po 72-96h dochodzi do pełnoobjawowej niewydolności

wątroby z objawami wtórnego uszkodzenia innych narządów. Rozwój encefalopatii wątrobowej prowadząca do śpiączki wątrobowej, a następnie do wstrząsu. W przypadkach uszkodzenia wątroby wywołanymi paracetamolem zawsze należy przygotowywać pacjenta do ewentualnego przeszczepu wątroby. Jeżeli postępowanie szpitalne zapobiegnie zgonowi w okresie 4 dni do 4 tygodni, pacjent wchodzi w fazę zdrowienia[5,7,14]. Dodatkowo należy podkreślić, że terapię z zastosowaniem paracetamolu można przerwać w dowolnym momencie, bez konieczności stopniowej redukcji dawek, bez wystąpienia jakichkolwiek negatywnych objawów.

Podsumowanie

Duża dostępność preparatów zawierających paracetamol, w szczególności możliwość zakupu tego leku bez recepty lekarskiej, sprawia, że w społeczeństwie dominuje przekonanie o bezpieczeństwie stosowania paracetamolu, dlatego istnieje stosunkowo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Ostre zatrucia paracetamolem (przypadkowe i umyślne), są istotnym problemem współczesnej toksykologii. Z uwagi na fakt, że paracetamol występuje na rynku pod różnymi nazwami handlowymi, a także wchodzi w skład preparatów złożonych niejednokrotnie pacjenci przekraczają dopuszczalną dawkę, dlatego należy położyć szczególny nacisk na edukację społeczeństwa w zakresie stosowania leków OTC.

Piśmiennictwo

1. Morse HN. Uber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. Ber Deutscher Chem Ges. 1878; 11: 232-233.
2. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006; 12(3-4): 250-275.,
3. Korzeniowska K, Jankowski J, Jabłeczka A. Niesteroidowe leki przeciwzapalne. 2010; 3: 192-93.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Paracetamol HASCO, 500mg, tabletki powlekane. Online http://chpl.com.pl/data_files/2011-09-15_charakterystyka_produkту_leczniczego.pdf (dostęp: 2017.07.15)
5. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Online http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44540/1/9789241548120_Guidelines.pdf (dostęp: 2017.07.15)
6. Józwiak-Bębenista M, Nowak JZ. Czy wiemy już wszystko o paracetamolu? najnowsze dane na temat mechanizmu działania, efektów ubocznych i preparatów handlowych. Farm. Pol. 2012 : T. 68, nr 12, s. 844-857.

7. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71(1): 11-23.
8. Korzeniowska K, Szalek E, Kaźmierczak E, Jabłecka A. Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu. *Farm Współ.* 2010; 3: 153-156.
9. Ben-Shachar R, Chen Y, Luo S, Hartman C, Reed M, Nijhout HF. The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theor Biol Med Model.* 2012; 9: 55.
10. Hinson J, Roberts D, James L. Mechanisms of acetaminophen- induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 196: 369–405.
11. Waldman W, Groszek B, Burda P, Winiewski M, Sein Anand J. Postępowanie w ostrych zatruciach paracetamolem - stanowisko Sekcji Toksykologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. *Przegląd Lekarski.* 2012; 8: 466-469.
12. DeWall CN, MacDonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C et al. Acetaminophen reduces social pain: Behavioral and neural evidence. *Psychological science.* 2010; 21, 931-937.
13. Woodhead JL, Howell BA, Yang Y, Harrill AH, Clewell HJ, Andersen ME et al. An analysis of Nacetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a system model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342: 529-540.
14. Cleven AHG, Hogendoorn PCW. Severe drug-induced liver injury as an adverse drug event of antibiotics: a case report and review of the literature. *Surg Pathol Clin.* 2017; 10: 675-691.
15. Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? *J Hepatol.* 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005.