

Novější poznatky o paracetamolu ve vztahu k hepatální toxicitě, senzitivě a vzniku astmatu

Komentář k článku: Novák J. *Vox Pediatr* 2012; 12(2): 23–26

Pediatr. praxi 2012; 13(3): 163

Článek poukazuje na úzké rozmezí mezi terapeutickou a toxickou dávkou paracetamolu ve vztahu k jeho hepatotoxicitě a na vysoká rizika senzitivace a vzniku astmatu a jiných alergických nemocí vlivem paracetamolu. Podle mého názoru tento článek dost přehání a může jen posílit nadměrnou paracetamolofobii u mnohých našich zdravotníků. Jistě, žádný lék, ani paracetamol, není bez rizik. Ale přehnané strašení není dobré, podobně jako přehnané vychvalování. V historii léčiv však nalézáme dost příkladů obojího.

K hepatotoxicitě paracetamolu

Tvrzení v komentovaném článku: „Za toxicitou se považuje u dospělých již dávka 3 tablety paracetamolu po 500 mg každých 6 hod. s tím, že pro citlivé jedince je tato hodnota podstatně nižší,“ není nijak doloženo. Tato údajně toxická dávka je 10× nižší než dávky uváděné jako toxické (způsobující vážné poškození jater) v předních uznávaných mezinárodních lékových kompendiích, a to 10–15 g pro dospělého (které uvádí Martindale 2008, British National Formulary 2007, databáze Micromedex, světová monografie farmakologie Goodman Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics 2006 nebo vynikající britská učebnice Rang and Dale's Pharmacology 2007). To jsou dávky 10–15× vyšší než nejvyšší jednotlivá terapeutická dávka paracetamolu (1 g). Kdyby platil „malý rozdíl mezi léčebnou a toxickou dávkou“ uváděný v článku, pak by paracetamol nikdy nemohl získat statut OTC, tj. léčiva dostupného bez lékařského receptu. Pravda, americká FDA r. 2009 nařídila určitá omezení v dávkování paracetamolu, jak se uvádí v článku. Ale tato omezení

byla spíš politická (reakce na četné intoxikace paracetamolem v USA), nepřihlížela k rizikům jiných volně prodejných analgetik (nesteroidních antirevmatik), a zejména nepřihlížela k analgeticky účinným hladinám paracetamolu.

Jistě, i po terapeutických dávkách vzniká v játrech z paracetamolu vysoce reaktivní metabolit N-acetyl-p-benzochinonimin (NAPQI), ale v tak malých množstvích, že je stačí vázat endogenní glutathion. Závažné poškození jater po terapeutických dávkách paracetamolu u člověka je výjimečné. Zvažíme-li rizika jiných volně prodejných analgetik a skutečnost, že paracetamol je obvykle u dospělých poddávkován (při doporučené dávce 10–15 mg/kg a obvyklé dávce 500 mg jsou osoby nad 50 kg hmotnosti poddávkovány), pak snad není nutné dále nadměrně zvyšovat strach z hepatotoxicity terapeutického užití paracetamolu u nás.

K riziku vzniku astmatu a jiných alergických nemocí vlivem paracetamolu

Článek uvádí výsledky rozsáhlých epidemiologických studií z let 2005–2009 (nesprávně datovaných 2010), podle nichž užívání paracetamolu v dětství, nebo dokonce během gravidity zvyšuje v závislosti na dávce riziko vzniku astmatu, rhinitis alergica, atopického ekzému aj. projevů alergické senzibilizace. Šlo o studie retrospektivní, kde je těžké odlišit, zda jde o souvislost příčinnou nebo průvodní (zda jde o důsledek častějších respiračních onemocnění nebo s tím souvisejícího častějšího užívání paracetamolu a jiných léků). Na tuto možnost vlivu „confounding“ faktorů autoři uvedených studií upozorňují, ale v komentovaném článku jsou

ignorovány. Aby se vyřadil vliv těchto faktorů, byly provedeny prospektivní studie.

První taková studie, publikovaná v prestižním British Medical Journal (Lowe a spol. 2010), nezjistila souvislost mezi užíváním paracetamolu v raném věku s výskytem astmatu v dětství (v komentovaném článku není citována). Druhá prospektivní studie, publikovaná v Acta Paediatrica (Bakkeheim a spol. 2011), zjistila, že expozice paracetamolu během gravidity byla spojena s výskytem alergické rhinitidy, ale ne astmatu nebo alergické senzitivace v 10 letech. Nicméně užívání paracetamolu prvních 6 měsíců života bylo spojeno se zvýšeným výskytem alergické senzitivace a astmatu u 10letých dívek. O možné souvislosti užívání paracetamolu a výskytu astma a dalších alergických onemocnění se ví už přes 10 let (Shaheen a spol. 2000 a 2002), přesto uznávané lékové regulační instituce (např. FDA, EMA) zatím v tomto směru nenařadily žádná podstatná opatření. Dokud není tato problematika dostatečně vyjasněná (např. nemáme doklady, že se zvyšuje riziko astmatu a senzitivace při užívání paracetamolu mimo respirační infekce), není dobré propadat panice. Nicméně pro jistotu lze doporučit nepřehánět to s užíváním paracetamolu v raném věku u respiračních infekcí.

(zájemcům mohu elektronicky poslat plná znění příslušné literatury)

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., FCMA

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty UK v Praze
Ruská 87, 100 00 Praha 10
miloslav.krskiak@lf3.cuni.cz

