



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA

WYDAWANE PRZY WSPÓŁUDZIALE: AKADEMII GÓRNICZO-HUTNICZEJ,
MINISTERSTWA NAUKI I SZKOLNICTWA WYŻSZEGO, POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 114
ROK 131

SIERPIEŃ – WRZESIEŃ 2013

ZESZYT 8–9
2596–2597

„W NET ZABOLI PARACETAMOL DO WOLI” – PRZEMYŚLENIA NA TEMAT SZEROKIEJ DOSTĘPNOŚCI LEKÓW PRZECIWBÓLOWYCH BEZ RECEPTY LEKARSKIEJ

Marta Józwiak-Bębenista (Łódź), Jerzy Z. Nowak (Kraków)

Wstęp

Nieopiodowe leki przeciwbólowe, takie jak nies-
teroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ; NSAIDs –
non-steroidal anti-inflammatory drugs), paracetamol
czy nefopam to popularne leki bardzo często prze-
pisywane przez lekarzy i dobrze znane pacjentom.
Wiele z takich leków można kupić bez recepty, co
w przypadku niektórych z nich przyczynia się do wręcz
masowego stosowania, zwłaszcza w celu zmniejsze-
nia bądź eliminacji dolegliwości bólowych i stanów
gorączkowych, a także w celu poprawy bliżej nie-
sprecyzowanych dolegliwości obniżających komfort
funkcjonowania i życia. O przedawkowanie przynaj-
mniej niektórych leków nie jest trudno, wiele bowiem
(choćby ibuprofen czy kwas acetylosalicylowy – ASA,
czy też paracetamol blisko spokrewniony z rodziną
NLPZ) występuje w ogromnej liczbie preparatów
o różnych nazwach handlowych, z czego nie zawsze
zdają sobie sprawę biorcy takich leków. A ponadto
wszechobecna reklama takich preparatów zachęca
do ich kupowania i stosowania przy każdej okazji.
Z półek sklepowych uśmiechają się zadowolone twa-
rze osób, które po zażyciu zaledwie jednej magicznej
pigułki nie odczuwają już żadnego dyskomfortu, więc

gdy tylko nam coś doskwiera, zamiast może po prostu
trochę zwolnić tempo pracy, odpocząć, czy pójść na
spacer sięgamy, często bez zastanowienia, po kolej-
ne medykamenty. Jesteśmy wręcz „zbombardowani”
reklamą leków przeciwbólowych i informacjami na
ich temat, ale czy tak naprawdę wiemy co przyjmu-
jemy? Często umiejscawiane na słabo oznaczonych
półkach sklepowych obok słodczy, gum do żucia
i gazet, sprawiają wrażenie produktów bezpiecznych.
A może jest się jednak czego obawiać? Niniejsza pra-
ca, próbuje zwrócić uwagę, że leki przeciwbólowe,
które są szeroko i łatwo dostępne w wielu miejscach,
choć wydawać by się mogło bezpieczne, nie są pana-
ceum pozbawionym działań niepożądanych, a wręcz,
szczególnie przy przyjmowaniu ich regularnie i w du-
żych dawkach, istnieje ryzyko wystąpienia poważ-
nych efektów ubocznych. W związku z najnowszymi
doniesieniami dotyczącymi mechanizmu działania
paracetamolu, jakie pojawiły się ostatnio na Świecie,
wydaje się celowe skoncentrowanie autorów artykułu
na tym właśnie leku przeciwbólowym dostępnym bez
recepty, który jak się okazuje nie jest „lekiem na całe
zło”, jak można by zrozumieć z niejednej reklamy,
a jego nadużywanie (świadome lub nieświadome)
stanowi realny problem dzisiejszych czasów.

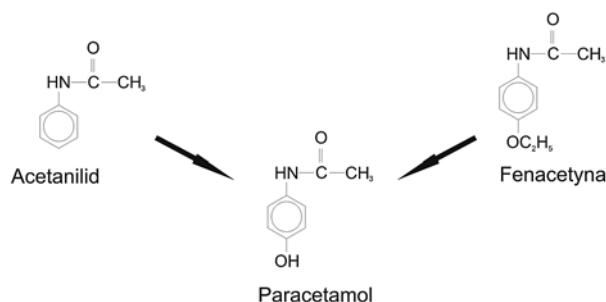
Co to jest paracetamol ?

Paracetamol albo Acetaminofen jest jednym z najpopularniejszych i najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych na całym świecie. Stosowany jest nie tylko doraźnie w celu obniżenia gorączki, czy zniesienia łagodnych lub umiarkowanych dolegliwości bólowych (ból głowy, zęba, menstruacyjny), ale także jeśli jest skuteczny, jest rekomendowanym analgetykiem doustnym pierwszego wyboru do przewlekłego stosowania np. w objawowym leczeniu lekkiego i umiarkowanego bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów, a także bólach mięśni i ścięgien. Ponadto jest lekiem z wyboru w przypadku pacjentów, u których niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (takie jak popularna aspiryna, pyralgina, ibuprofen) są przeciwwskazane, np. z czynną chorobą wrzodową żołądka, dwunastnicy lub jelit, nadwrażliwością na aspirynę, z zaburzeniami krzepnięcia krwi, u kobiet ciężarnych i matek karmiących oraz dzieci z gorączką towarzyszącą chorobie.

Historia paracetamolu

Paracetamol (nazwa międzynarodowa używana w Europie), albo **acetaminofen** (nazwa międzynarodowa stosowana w USA) – to dwie oficjalne nazwy tego samego związku chemicznego wywodzące się z jego nazwy chemicznej: N-acetylo-**para**-aminophenol (fragment „cet” wstawiony pomiędzy „para” i „amino”) i N-acetylo-para-aminophenol. Lek ma długą historię i – jak to często już bywało w przypadku znaczących odkryć – natrafiono na niego przypadkowo. W latach 80. XIX wieku dokonało tego dwóch młodych lekarzy na Uniwersytecie w Strasburgu, którzy w celu odrobaczenia pacjenta, podali mu omyłkowo zamiast naftalenu acetanilid (Ryc. 1). Zauważono, że podany lek miał niewielki wpływ na pasożyty jelitowe, ale zdecydowanie obniżył choremu gorączkę. Młodzi asystenci – Arnold Chan i Paul Hepp szybko opublikowali swoje odkrycie i acetanilid został wprowadzony do lecznictwa w 1886 roku pod nazwą antifebrin. Wkrótce okazało się, że choć tani w produkcji, acetanilid nie może być stosowany jako lek przeciwgorączkowy ze względu na wysoką toksyczność, m.in. powodowanie methemoglobinemii. To spowodowało lawinę poszukiwań mniej toksycznych chemicznych pochodnych acetanilidu. Najbardziej satysfakcjonującymi związkami okazała się fenacetyna i N-acetylo-p-aminofenol, którego syntezę dokonał już dużo wcześniej, bo w roku 1878 Harmon Northrop Morse (Ryc. 1). Pierwsze próby kliniczne z obiema pochodnymi acetanilidu zostały

przeprowadzone przez niemieckiego farmakologa Josepha von Meringa. Na podstawie otrzymanych wyników wysnuł jednak błędny wniosek, że paracetamol charakteryzuje się wysoką toksycznością zbliżoną do acetanilidu, dlatego też jako pierwsza pojawiła się w lecznictwie – w roku 1887 – fenacetyna. Była szeroko rozpowszechniona w mieszkankach przeciwbólowych do czasu, kiedy wykazano jej powiązanie z nefropatią analgetyczną przy dłuższym stosowaniu. W Polsce fenacetyna była składnikiem niezwykle popularnych i dostępnych praktycznie wszędzie przeciwbólowych „tabletek z krzyżykiem”, reprezentujących liczną rodzinę tabletek APC (od aspirin/phenacetin/caffeine). Tak naprawdę acetaminofen/paracetamol zdobył popularność dopiero pół wieku później, w 1948 roku, gdy Bernard Brodie i Julius Axelrod wykazali, że głównym aktywnym metabolitem acetanilidu i fenacetyny odpowiedzialnym za ich działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe jest paracetamol, a za methemoglobinemię odpowiada inny metabolit fenylohydroksyloamina. Odkrycie to zrewolucjonizowało rynek farmaceutyczny leków przeciwbólowych i paracetamol rozpoczął swoją zawrotną karierę.



Ryc. 1. Struktura chemiczna analgetyków – pochodnych aniliny.

Fenacetyna do lat 80. XX wieku wchodziła w skład wielu mieszanek przeciwbólowych. Najbardziej znane preparaty to Saridon firmy Roche i tzw. „tabletki z krzyżykiem” Polpharmy SA ze Starogardu Gdańskiego (dawniej Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne Polfa) i Marcméd z Lublina. Ze względu na działanie rakotwórcze, uszkadzające nerki i wątrobę oraz skłonność do nadużywania, została wycofana z rynku amerykańskiego w roku 1983 (w preparacie Saridon miejsce fenacetyny zajął paracetamol). W Polsce nastąpiło to dopiero w 2004 roku.

Paracetamol na rynku farmaceutycznym i nie tylko...

Paracetamol do stosowania doustnego został wstępnie zatwierdzony przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków – US FDA (*Food and Drug Administration*) jako lek w 1951 roku; urynkwienie preparatu w USA nastąpiło dwa lata później. W roku 1955 na rynku farmaceutycznym pojawił się preparat anonsonowany jako pierwszy „aspirin-free antypiretic and pain reliever” firmowany przez McNeil Laboratories, jako dostępny na receptę lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy dla dzieci, pod nazwą handlową

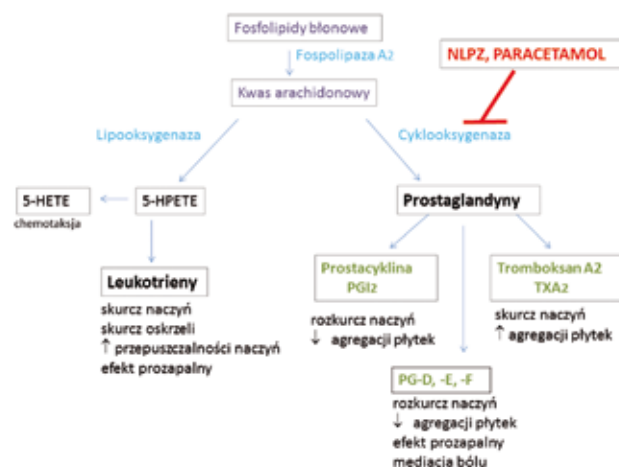
Tylenol Children's Elixir (nazwa *tylenol* wywodzi się również z cytowanej już nazwy chemicznej – N-acetylo-p-aminophenol). Rok później 500-miligramowe tabletki paracetamolu zostały wprowadzone już do wolnej sprzedaży w Wlk. Brytanii pod nazwą handlową *Panadol* przez Frederic Stearns & Co, filię Sterling Drug Inc. W Polsce paracetamol dostępny jest od 1961 roku i należy do najczęściej sprzedawanych bez recepty leków przeciwbólowych, począwszy od aptek (gdzie większość wydawana jest bez recepty), po drogerie, hipermarkety, czy stacje benzynowe i kioski ruchu. W ofercie handlowej znajduje się ponad 100 preparatów zawierających albo sam paracetamol, albo w połączeniu z innymi substancjami czynnymi, w postaci tabletek, tabletek musujących, zawiesiny, bądź proszku do sporządzenia roztworu doustnego (saszytek), a także doodbytniczych czopków. W leczeniu zamkniętym z kolei paracetamol występuje w postaci do podawania dożylnego. Tak łatwa dostępność tego leku i bogaty asortyment (ta sama substancja lecznicza – paracetamol jest niejako „ukryta” pod różnymi nazwami handlowymi) sprzyja nadużywaniu i nieświadomym zatruciom, które są coraz częściej odnotowywane. Na całym świecie lekarze toksykolodzy borykają się z tym problemem, bo choć paracetamol jest dobrze tolerowany i powoduje niewiele działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego – w porównaniu do dostępnej także bez recepty aspiryny – to w momencie jego nadużywania dochodzi do wystąpienia efektów cytotoksycznych, zwłaszcza ze strony wątroby. Biorąc pod uwagę narastający problem bezpieczeństwa stosowania paracetamolu poddawana jest w wątpliwość słuszność sprzedaży tego leku bez recepty. Warte podkreślenia jest również to, że choć paracetamol stosowany jest tak powszechnie przez miliony ludzi na całym świecie jego mechanizm działania nie jest dość dobrze poznany! Pojawia się pytanie, czy gdyby teraz wchodził na rynek farmaceutyczny przeszedłby pozytywnie proces rejestracji, niezwykle trudną drogę, jaką muszą przejść obecnie wszystkie leki aby zostać dopuszczone do obrotu w danym kraju.

Mechanizm działania paracetamolu

Jak wspomniano wyżej, chociaż paracetamol został odkryty ponad 100 lat temu i jest szeroko stosowany w leczeniu od ponad pół wieku, jego mechanizm działania w dalszym ciągu nie został do końca wyjaśniony. Podobnie jak NLPZ działa on przeciwbólowo (analgetycznie) i przeciwgorączkowo, ale w przeciwieństwie do NLPZ praktycznie nie wywiera

efektu przeciwzapalnego. W dawkach zalecanych nie wywiera również typowych dla NLPZ niekorzystnych efektów ze strony przewodu pokarmowego. Ale podobnie jak NLPZ działa supresyjnie na produkcję prostaglandyn.

Ze względu na brak komponenty przeciwzapalnej, w podręcznikach farmakologii paracetamol nie był i nie jest traktowany jako członek rodziny NLPZ, ale – co ciekawe – był on zawsze i jest nadal omawiany razem z takimi lekami. Dlatego też zgłębianie mechanizmu/ów działania paracetamolu należałoby rozpocząć od analizy mechanizmu działania NLPZ.



Ryc. 2. Przemiany kwasu arachidonowego (AA) przy udziale cyklooksygenazy (COX) i lipooksygenazy (LOX) oraz miejsce działania paracetamolu oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Objaśnienie skrótów: 5-HETE – kwas 5-hydroksyeikozatetraenowy; 5-HPETE – kwas 5-hidroperoksyeikozatetraenowy; PG-D, -E-F – prostaglandyna serii D (PGD2), E (PGE2) i F (PGF2).

Wszystkie NLPZ hamują konwersję kwasu arachidonowego – AA (*arachidonic acid*) do prostaglandyny H – PGH_2 (Ryc. 2). Etap ten jest katalizowany przez syntazę cyklicznego nadtlenu prostaglandynowego – PGHS (*prostaglandin H synthase*), obecnie utożsamianą z cyklooksygenazą – COX (*cyclooxygenase*), w obrębie której występują izoenzymy: COX-1 (PGHS-1) i COX-2 (PGHS-2). Występowanie i rola trzeciego izoenzymu – COX-3 jest przedmiotem trwającej do dzisiaj dyskusji (czytaj dalej). PGHS jest enzymem bifunkcyjnym i posiada dwie odmienne aktywności enzymatyczne: cyklooksygenazy i peroksydazy (POX). Konwersja: $\text{AA} \rightarrow \text{PGH}_2$ zawiera dwie następujące po sobie reakcje: z udziałem komponenty cyklooksygenazowej następuje cyklizacja AA do nietrwałego 15-hydroksynadtlenku (PGG_2) i podwójna oksydacja w pozycjach 9 i 11, natomiast dzięki aktywności peroksydazowej PGHS (POX) następuje redukcja cząsteczki PGG_2 do jej 15-hydroksy-analogu, równie nietrwałej struktury – PGH_2 . Prostaglandyna H_2 jest substratem dla

swoistych syntaz, tkankowo-zależnych izomeraz katalizujących jej dalsze przemiany do różnych endogennych regulatorów, mianowicie: prostaglandyn serii D (PGD_2), E (PGE_2), F (PGF_2), prostacykliny (PGI_2 ; prostacyklina nie jest prostaglandyną, a powszechnie używany skrót ma uwarunkowanie historyczne) oraz tromboksanów (TXA_2 i TXB_2) – wszystkie charakteryzują się zróżnicowaną aktywnością biologiczną, wiele z nich działa prozapalnie. Tak więc w działaniu NLPZ, które hamują etap konwersji: $\text{AA} \rightarrow \text{PGH}_2$ i tym samym hamują tworzenie wymienionych regulatorów, pojawiają się efekty „dobroczynne” (przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe) i różnorodne efekty „uboczne” (związane z zahamowaniem syntezy określonych regulatorów w różnych tkankach).

Podczas gdy tradycyjne NLPZ i selektywne inhibitory COX-2 hamują cyklooksygenazę (PGHS) poprzez konkurowanie z kwasem arachidonowym (AA) o miejsce aktywne enzymu, paracetamol prawdopodobnie działa jako czynnik redukujący kation żelaza w rodniku protoporfirynowym IX ($\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{*+}$) w części peroksydazowej enzymu PGHS. Z kolei rodnik protoporfirynowy IX generuje rodniki tyrozynowe ($\text{Tyr}385^*$) w miejscu cyklooksygenazy PGHS, które są niezbędne do katalizowania reakcji utleniania kwasu arachidonowego (Ryc. 3). Ze względu na fakt, że wodoronadtlenki kwasów tłuszczowych, podobnie jak PGG_2 (redukowane przez POX) utleniają porfiryne w części peroksydazowej enzymu, hamowanie cyklooksygenazy przez paracetamol jest utrudnione w warunkach wysokiego poziomu nadtlenków. Zaproponowano nawet, aby paracetamol w związku z tym zaklasyfikować do grupy tzw. atypowych NLPZ, określanych jako leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe wrażliwe na nadtlenki – PSAADs (*peroxide sensitive analgesic and antipyretic drugs*).

W ostatnich kilkudziesięciu latach dominował pogląd, iż w działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym paracetamolu uczestniczy mechanizm ośrodkowy, a jego hamujący wpływ na aktywność COX-1 i COX-2, a więc syntezę prostaglandyn, jest niewielki. Twierdzenie to opierało się na oryginalnych, opublikowanych we wczesnych latach 70 ubiegłego wieku, wynikach badań Johna Vane'a i współpracowników, którzy zaobserwowali, że paracetamol obniżał syntezę prostaglandyn 10-krotnie silniej w mózgu niż w śledzionie. W owym czasie nie wiadano o istnieniu izoform COX, bowiem izoenzym znany obecnie jako COX-2 zidentyfikowano dopiero na początku lat 90. ubiegłego wieku. Dziesięć lat później, w doświadczeniach wykonanych na tkance mózgowej psa wykazano istnienie trzeciej izoformy

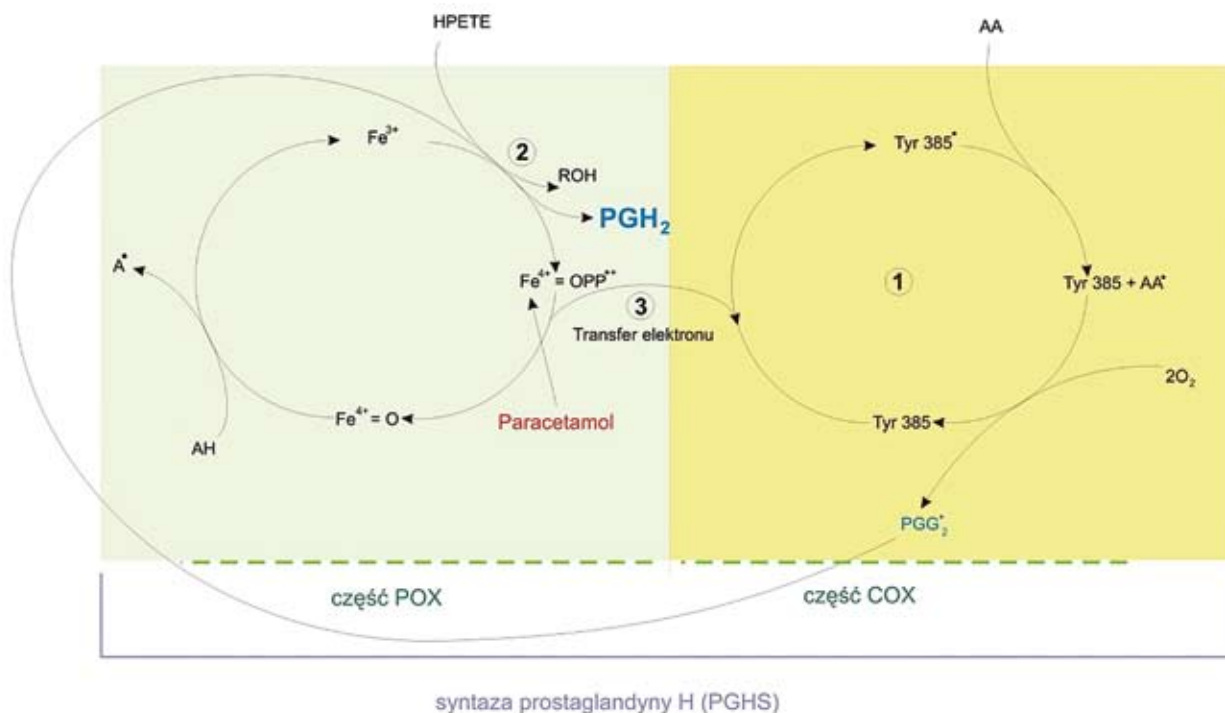
COX, tj. COX-3, wykazującej szczególną wrażliwość na paracetamol. Jednak – jak się wkrótce okazało – taki wrażliwy na paracetamol COX-3 nie funkcjonuje w organizmie człowieka, a występujący w niektórych tkankach, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego (OUN), ludzki odpowiednik psiego COX-3 jest wariantem alternatywnego składowania COX-1, bez preferencyjnej wrażliwości na paracetamol, kodujący białko o sekwencji aminokwasowej różnej od COX i nie wykazujący aktywności COX. Tak więc przypisywany przez niektórych autorów udział COX-3 w mechanizmie działania paracetamolu u człowieka nie znajduje uzasadnienia, co potwierdziły ostatnie badania naukowe. Jednak dyskusje odnośnie ewentualnej roli trzech zidentyfikowanych izoenzymów COX w mechanizmie działania paracetamolu toczą się nadal.

Pogląd na temat zależnego od COX ośrodkowego mechanizmu działania paracetamolu nie wytrzymuje próby czasu. Po pierwsze, przeprowadzone badania pokazały, że – istotnie – paracetamol hamował syntezę prostaglandyn ale w komórkach funkcjonalnie sprawnych, nie wywierał jednak takiego efektu w homogenacie tkankowo/komórkowym, gdzie stężenie kwasu arachidonowego jest niskie. Po drugie, wykazano, że paracetamol wywierał efekt hamujący na aktywność COX-1 i COX-2 w tkankach obwodowych, choć w niejednakowym stopniu – silniejszy efekt obserwowano zawsze w odniesieniu do COX-2, zwłaszcza w komórkach śródbłonna naczyń (endotelium). W badaniach *in vivo* wykazano, iż podany doustnie paracetamol w dawce 1 g hamował w 80% aktywność COX-2 w ludzkich monocytach krwi. Opublikowane w latach 2006 - 2012 prace zawierające wyniki obszernych badań Hinza i Brunego pokazują, że paracetamol jest preferencyjnym inhibitorem izoenzymu COX-2, jednak jego efekt jest w dużym stopniu uzależniony od stanu utlenienia/redukcji (redoks) środowiska.

Wśród innych możliwości ośrodkowego działania paracetamolu mówi się o jego pobudzającym wpływie na rdzeniowe zstępujące szlaki serotoninergiczne, które biorą udział w tłumieniu przewodzenia bodźców bólowych. Teoria ta została potwierdzona w badaniach *in vivo* zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach. W badaniach nad działaniem przeciwbólowym i przeciwzapalnym paracetamolu przeprowadzonych na szczurach, którym podawano karageninę, nie zaobserwowano efektu przeciwzapalnego paracetamolu, natomiast wykazano ośrodkowy wpływ antynocyceptywny (tj. przeciwbólowy) tego leku z udziałem receptorów serotoninowych podtypu 5-HT_3 . W badaniach na zdrowych ochotnikach,

u których ból wywołano poprzez elektryczną stymulację nerwu pośrodkowego zaobserwowano, iż

tego leku amid N-arachidonoilofenolaminy kwasu tłuszczowego (określanego skrótem AM404). AM404



Ryc. 3. Kompleks syntazy prostaglandyny H (PGHS; prostaglandin H synthase) obejmujący dwie komponenty cyklooksygenazę (COX) i hydroperoksydazę (POX) jest enzymem bifunkcyjnym, odpowiedzialnym za metabolizm kwasu arachidonowego (AA) do prostaglandyny PGH₂. Reakcja zachodzi dwuetapowo: 1. Utlenianie AA do PGG₂ zależy od rodnika tyrozynowego (Tyr385*) w części COX. 2. PGG₂ ulega redukcji do PGH₂ w części POX. W wyniku tego dochodzi do utlenienia żelaza hemowego peroksydazy. 3. Powstały rodnik protoporfirynowy IX (Fe⁴⁺=OPP⁺) generuje rodniki Tyr385*. Zatem część POX jest „samowystarczalna”, natomiast COX zależy od POX. Paracetamol redukuje kation żelaza w rodniku protoporfirynowym IX (Fe⁴⁺=OPP⁺) w części POX, co przyczynia się do zmniejszonej ilości powstawania rodnika Tyr385*. Objasnienie skrótów: AA – kwas arachidonowy; AA* – rodnik kwasu arachidonowego; A* – utlenowany kosubstrat; AH – zredukowany kosubstrat; Fe³⁺ – enzym w spoczynku; Fe⁴⁺=O – protoporfiryna IX (hem); Fe⁴⁺=OPP⁺ – rodnik protoporfirynowy IX; HPETE – wodoronadtlenki kwasów tłuszczowych; PGG₂* – prostaglandyna G₂ zawierająca rodnik nadtlenny; PGH₂ – prostaglandyna H; ROH – alkohol; Tyr385* – rodnik tyrozynowy.

w grupie badanej, w której zastosowano jednocześnie z paracetamolem podanie tropisetronu lub granisetronu (antagoniści receptora 5-HT₃), działanie przeciwbólowe paracetamolu zostało całkowicie zablokowane. Dane mówiące o ośrodkowym działaniu paracetamolu poprzez wpływ na serotonergiczny układ zstępujący nie wykluczają tezy zakładającej istnienie (albo współistnienie) hamowania syntezy prostaglandyn. Prostaglandyna PGE₂ moduluje bowiem wiele procesów fizjologicznych, między innymi może modulować procesy nocyceptywne i autonomiczne poprzez wpływ na serotonergiczny zstępujący układ antynocyceptywny.

Najnowsze badania nad mechanizmem działania paracetamolu postrzegają go jako pro-lek, który, dzięki swym aktywnym metabolitom wykazuje związek z układem endokannabinoidowym. Zauważono, że w mózgu i rdzeniu kręgowym myszy paracetamol podlega deacetylacji do p-aminofenolu, który następnie reaguje z kwasem arachidonowym pod wpływem hydrolazy amidu kwasu tłuszczowego – FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) i powstaje aktywny metabolit

nie działa bezpośrednio na receptory kannabinoidowe, ale w sposób pośredni zwiększa aktywność układu endokannabinoidowego. Z jednej strony – związek ten jest silnym aktywatorem receptora waniloidowego podtypu 1 (TRPV1), będącego ligandem receptorów dla kannabinoidów CB1, z drugiej strony – jako inhibitor wychwytu zwrotnego endogenne kannabinoidu (anandamidu), AM404 prowadzi do zwiększenia endogennej puli tychże związków. Z kolei endogenne kannabinoidy, np. anandamid, działają antynocyceptywnie zarówno na poziomie rdzenia, jak i mózgu. W badaniach przeprowadzonych na szczurach wykazano, że wcześniejsze podanie antagonistów receptora CB1 hamowało aktywność AM404 i całkowicie blokowało u tych zwierząt działanie przeciwbólowe paracetamolu. Ponadto kannabinoidy znacząco obniżają temperaturę ciała poprzez aktywację receptorów CB1 w polu przedwzrokowym podwzgórza. Wiadomo jest, że przeciwbólowe pochodne aniliny wykazują u niektórych pacjentów podobne działanie do kannabinoidów, takie jak poprawa nastroju, rozluźnienie psychiczne i uspokojenie. Do tej pory nie

zauważono takich właściwości w przypadku stosowania paracetamolu, choć niektórzy przypisują mu słabe właściwości uspokajające. Wykazano ponadto, że AM404 w zależności od stężenia wykazuje działanie hamujące w stosunku do enzymów COX-1 i COX-2. Mechanizm ten może być ważny szczególnie w takich obszarach mózgu, w których obecne jest wysokie stężenie enzymu FAAH, np. w jądrze śródmózgowym nerwu trójdzielnego, czy w pierwszorzędnym neuronach czuciowych, bowiem to w tych obszarach mózgu dochodzi do zwiększonej produkcji aktywnego metabolitu AM404, a to z kolei może w pewnym stopniu tłumaczyć aktywność hamującą paracetamolu wobec cyklooksygenaz w OUN.

Alternatywnym mechanizmem działania przeciwbólowego paracetamolu mogłoby być także hamowanie tworzenia tlenku azotu (NO). Szlak L-arginina/NO aktywowany przez substancję P oraz receptory NMDA prowadzi do syntezy NO, który jest ważnym neuroprzekaźnikiem w procesach nocicepcji w rdzeniu kręgowym.

Reasumując, paracetamol działa na wszystkich poziomach przewodzenia bodźców bólowych, począwszy od receptorów w tkankach, poprzez rdzeń kręgowy, aż po wzgórze i korę mózgową, gdzie odbierane są wrażenia bólowe. Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest złożony – wciąż rozważa się kilka możliwości, wśród nich wymieniana się: oddziaływanie zarówno na obwodowe (hamowanie aktywności COX), jak i ośrodkowe (COX, serotoninergiczne zstępujące drogi hamujące, szlak L-arginina/NO, układ kannabinoidowy) procesy antynocicepcji, a także mechanizm „oksydoredukcyjny”. Badania nad mechanizmem działania paracetamolu wymagają dalszej weryfikacji – chodzi bowiem już nie tylko o mechanizm terapeutycznego działania paracetamolu, ale o coraz częściej notowane zatrucia tym lekiem, szczególnie o silnie wyrażoną toksyczność wobec wątroby (tzw. hepatotoksyczność).

Działania niepożądane paracetamolu

Przy stosowaniu preparatów zawierających paracetamol z zachowaniem właściwego dawkowania, tj. maksymalnie 4 g/dobę, nie stwierdza się, jak czytamy w ulotce, poważniejszych działań niepożądanych, oprócz możliwych skórnych reakcji alergicznych, chociaż po większych dawkach lub długotrwałym stosowaniu paracetamolu mogą wystąpić objawy niepożądane, zwłaszcza ze strony wątroby. Co ciekawe na początku tego roku pojawiła się informacja na stronie US FDA o wprowadzeniu paracetamolu na listę preparatów poddawanych szczególnej

obserwacji na podstawie informacji pochodzących z systemu informacji o działaniach niepożądanych (FEARS, FDA Adverse Event Reporting System) zebranych w okresie od października do grudnia 2012 roku. Preparaty zawierające paracetamol mają zostać ocenione właśnie pod kątem wywoływania niepożądanych reakcji skórnych.

Po przyjęciu dawki leczniczej paracetamolu, około 90% związku ulega metabolizmowi w wątrobie na drodze sprzężenia z kwasem glukuronowym (ok. 50–60%), kwasem siarkowym (ok. 25–35%) lub cystyną (ok. 3%) do nieaktywnych farmakologicznie metabolitów wydanych z moczem (Ryc. 4). Około 5% paracetamolu usuwane jest w postaci niezmienionej przez nerki. Kolejne 5% paracetamolu ulega w wątrobie N-hydroksylacji przy udziale enzymów cytochromu P450 (zwłaszcza CYP2E1) do toksycznego metabolitu N-acetylo-p-benzochinoiminy (NAPQI), który jest bardzo szybko unieczynniany przez grupy sulfhydrylowe glutationu i w postaci kwasu merkaptoowego wydany z moczem. Również wspomina się o hydroksylacji i metoksylacji paracetamolu do, odpowiednio, 3-hydroksy- i 3-metoksyparacetamolu.



Ryc. 4. Schemat metabolizmu i wydalania paracetamolu. Objasnienie skrótów: AM404 - N-arachidonoilfenolamina; NAPQI - N-acetylo-p-benzochinoimina; OUN - ośrodkowy układ nerwowy.

W 1966 roku w Wlk. Brytanii po raz pierwszy odnotowano ciężkie uszkodzenie wątroby po przedawkowaniu paracetamolu. Od tego czasu, na świecie, w tym także w Polsce, obserwuje się stały wzrost liczby przypadkowych lub zamierzonych zatruc tym lekiem. Główną przyczyną tego zjawiska jest ogromna ilość preparatów zawierających w swoim składzie paracetamol, dostępnych na rynku farmaceutycznym bez recepty (wg internetowego pharmindeksu na

dzień 3.06.2013 łączna liczba wszystkich preparatów wynosi 118; www.pharminindex.pl). W przypadku świadomego, bądź nieświadomego przedawkowania paracetamolu (tj. przyjęcia więcej niż 4 g związku na dobę, a więc ponad 8 tabletek po 500 mg!), w wyniku intensywnego metabolizmu w wątrobie dochodzi do wyczerpania zapasów glutationu. Wówczas stosowanie paracetamolu staje się niebezpieczne i stanowi sytuację zagrożenia życia, bowiem wysoko reaktywny metabolit NAPQI łączy się kowalentnie z makrocząsteczkami hepatocytów, prowadząc do zubożenia układów enzymatycznych oraz do strukturalnych i metabolicznych uszkodzeń wątroby (najpoważniejsze to potencjalnie śmiertelna martwica tego narządu). W późniejszym etapie zatrucia może wystąpić także cewkowa martwica nerek i śpiączka hipoglikemiczna. Należy dodać, iż w przypadku osłabionej czynności wątroby (odchudzenie, niedożywienie, wirusowe zapalenie wątroby typu C – HCV, ludzki wirus niedoboru odporności – HIV), nadużywania alkoholu, czy stosowania paracetamolu łącznie z lekami indukującymi cytochrom P450 (rifampicyną, barbituranami, karbamazepiną), może dochodzić do uszkodzenia wątroby znacznie łatwiej, nawet przy stosowaniu związku w dawkach terapeutycznych. Rozwój ostrej niewydolności wątroby w wyniku przedawkowania paracetamolu (tj. 7,5–15 g na dobę), jak również metody jej leczenia, zostały dokładnie omówione w wielu pracach przeglądowych pochodzących z ostatniej dekady. Autorzy niniejszej pracy koncentrują się na innych (możliwe, że tylko potencjalnych) efektach niepożądanych paracetamolu, wynikających z jego mechanizmu działania.

Ostatnie doniesienia na temat paracetamolu jako selektywnego inhibitora COX-2 – koksylu na obwodzie zwracają uwagę na potrzebę bardziej krytycznego spojrzenia na ten lek. Pojawia się pytanie, czy paracetamol, wykazujący podobny profil farmakologiczny do koksylów, może powodować – szczególnie przy długotrwałym jego stosowaniu – wystąpienie takich samych działań niepożądanych? Stała blokada syntezy prostaglandyn, poprzez hamowanie COX-2 przez selektywne inhibitory tego enzymu, jest obecnie uważana za przyczynę występowania działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów leczonych przez dłuższy czas tymi lekami. Długotrwałe hamowanie COX-2 obniża produkcję przez komórki śródbłonka naczyń m.in. prostacykliny (PGI_2), która hamuje agregację płytek i działa wazodylatacyjnie. Zaburza to równowagę między tromboksanem a prostacykliną i jest przyczyną powstawania zakrzepów. W przeciwieństwie do tkanki objętej stanem zapalnym, komórki śródbłonka posiadają

niski poziom nadtlenu, a więc prawdopodobnie nie hamują one aktywności paracetamolu wobec COX-2. Wykazano, że po podaniu doustnym paracetamolu w dawce 500 mg występuje zmniejszenie ilości wydalanego w moczu 2,3-dinor-6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, stabilnego nieaktywnego głównego metabolitu prostacykliny, której synteza zachodzi pod wpływem śródbłonkowego COX-2. Podobnie odnotowano 50% spadek wydalania tego metabolitu w moczu ciężarnych kobiet po spożyciu 1 g paracetamolu. Biorąc pod uwagę również wspomniane wyżej wyniki badań, mówiące o hamowaniu w ponad 80% COX-2 w śródbłonku naczyń przez paracetamol, można przypuszczać, iż taki mechanizm działania będzie odpowiedzialny za wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów przyjmujących ten lek regularnie. Należy podkreślić, iż paracetamol, ze względu na krótki okres półtrwania (ok. 2 h), wywołuje krótkotrwale hamowanie aktywności COX-2. Zatem, w celu zniesienia bólu, niezbędne jest podawanie powtarzających się 1 g dawek paracetamolu, by zapewnić stałe (w 80%) hamowanie COX-2. Fakt ten musi zostać rozważony przez lekarza przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta długotrwale paracetamolem, w celu uniknięcia przedawkowania tego leku.

Z danych epidemiologicznych wynika, że długotrwałe stosowanie paracetamolu wpływa na ciśnienie krwi. *Nurses' Health Studies* przedstawia dwa badania kohortowe wśród młodszych i starszych kobiet. Jedno z nich wykazało, że u pacjentek, które regularnie przyjmowały paracetamol (ponad 500 mg na dobę), względne ryzyko (RR – *relative risk*) rozwoju nadciśnienia tętniczego było znacząco wyższe w porównaniu do kobiet, które tego leku nie stosowały (RR 1,93 – starsze kobiety; RR 1,99 – młodsze kobiety). Ponadto warto podkreślić, że ryzyko związane z paracetamolem było podobne do tradycyjnych NLPZ (RR 1,78 – starsze kobiety; RR 1,60 – młodsze kobiety). Drugie badanie kohortowe prowadzone na tej samej grupie badawczej wykazało, że u kobiet, które często przyjmowały paracetamol (≥ 22 dni w miesiącu), ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca czy udar mózgu) było prawie takie samo jak po tradycyjnych NLPZ (RR 1,35 – paracetamol; RR 1,44 – tradycyjne NLPZ). Podobnie, stosowanie paracetamolu w ilości 15 tabletek lub więcej tygodniowo powoduje ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych porównywalnie do tradycyjnych NLPZ (RR 1,68 – paracetamol; RR 1,86 – tradycyjne NLPZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego – AHA (*American Heart Association*),

acetamionofen (paracetamol) jest obecnie lekiem z wyboru u osób ze współistniejącymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. W przeprowadzonych prospektywnych badaniach z podwójnie ślepą próbą lek ten stosowany u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową w dawce 1 g trzy razy na dobę przez 2 tygodnie podnosił ciśnienie krwi, a efekt zbliżony był do tego jaki wywierał diklofenak i ibuprofen (leki z grupy NLPZ).

Paracetamol, w związku z selektywnością działania wobec COX-2, podobnie jak koksyby, a w odróżnieniu od typowych NLPZ, nie ma właściwości przeciwagregacyjnych. W pojedynczej doustnej dawce 1000 mg paracetamol nie hamuje czynności płytek krwi, natomiast badania kliniczne donoszą o działaniu przeciwagregacyjnym tego leku w przypadku jego stosowania drogą pozajelitową w wysokich dawkach. To samo dotyczy wpływu paracetamolu na przewód pokarmowy. Wiadomo, że paracetamol wykazuje bezpieczny profil działania w przewodzie pokarmowym – z jednej strony dzięki swojej nie kwasowej budowie chemicznej (w odróżnieniu od kwaśnych NLPZ gromadzących się w komórkach nabłonka żołądka) – z drugiej ze względu na słaby wpływ na COX-1. Jednakże wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że paracetamol w dawkach dobowych większych niż 2–2,6 g, zwiększał ryzyko ciężkich działań niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, takich jak krwawienia czy perforacje. Dlatego też sugeruje się, iż długoterminowe oddziaływanie paracetamolu na przewód pokarmowy powinno zostać zbadane w randomizowanych badaniach, szczególnie u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, u których wymagane jest podawanie wysokich dawek leku przez długi okres czasu. Paracetamol, podobnie jak koksyby, nie powoduje skurczu oskrzeli u chorych z astmą aspirynową. W proponowanej strategii leczenia bólu u astmatyków, w celu uniknięcia pojawienia się ewentualnego skurczu oskrzeli po przyjęciu paracetamolu, zaleca się przyjmowanie tego leku w dawkach mniejszych niż 1000 mg.

Mając na uwadze preferencję działania paracetamolu na COX-2 wydaje się być celowe podkreślenie różnic między omawianym lekiem a koksybami – selektywnymi inhibitorami tego izoenzymu. Otóż paracetamol, w przeciwieństwie do selektywnych inhibitorów COX-2, pomimo podobnego mechanizmu działania, wykazuje słabe działanie przeciwzapalne. Prawdopodobnie wynika to z faktu, iż w tkankach objętych stanem zapalnym dochodzi do nagromadzenia się zewnątrzkomórkowego kwasu arachidonowego i nadtlenków, które zmniejszają hamujący wpływ paracetamolu na syntezę prostaglandyn (Ryc. 3).

Rzeczywiście, u pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów, paracetamol nie zmniejszał stężenia prostanoidów w płynie stawowym. Z drugiej strony paracetamol, z efektywnością podobną do ibuprofenu, obniżał obrzęk tkanek po chirurgii jamy ustnej u ludzi. Są także badania eksperymentalne, w których paracetamol wykazywał działanie przeciwzapalne, np. hamował nocycepcję i obrzęk karageninowy łapy szczura. Dlatego też pogląd, iż paracetamol wykazuje słabe właściwości przeciwzapalne, jest – jak się wydaje – bardziej zasadny niż twierdzenie, że lek ten jest pozbawiony takiego działania.

Jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania paracetamolu w czasie ciąży, to – w prospektywnych badaniach kohortowych na ludziach – nie wykazano wzrostu częstości wad rozwojowych płodu u ciężarnych, które przyjmowały paracetamol w dawkach terapeutycznych, chociaż w niektórych badaniach eksperymentalnych na zwierzętach paracetamol podawany w dawkach dwukrotnie większych od maksymalnej dawki jednorazowej wykazywał działanie embriotoksyczne. Biorąc pod uwagę, że paracetamol jest lekiem z wyboru u kobiet w ciąży, należy zaznaczyć, iż badania epidemiologiczne donoszą o możliwości istnienia związku pomiędzy stosowaniem tego leku w czasie ciąży, a ryzykiem wystąpienia u dzieci zaburzeń układu immunologicznego i alergii. Zauważono, że u tych dzieci, których matki przyjmowały paracetamol w okresie ciąży, dochodziło do rozwoju astmy we wczesnym dzieciństwie. Sugeruje się, iż odpowiedzialnym za ten efekt mógłby być metabolizm paracetamolu, który, w celu deaktywacji toksycznego metabolitu, zużywa duże ilości glutationu. Może dochodzić wówczas do wykorzystania i zubożenia puli w płucach rozwijającego się płodu głównego antyoksydanta tego narządu – jakim jest glutation, co prowadzi do stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego w drogach oddechowych. W niektórych badaniach odnotowywano występowanie świszczącego oddechu u bardzo małych dzieci, co jednak jest słabym wskaźnikiem astmy. Badania epidemiologiczne z wielu ośrodków badawczych donoszą sprzeczne wyniki nt. istnienia związku pomiędzy przyjmowaniem paracetamolu przez kobiety w ciąży, a wystąpieniem w późniejszym wieku u dziecka astmy oskrzelowej. Dzieje się tak dlatego, iż wiele czynników takich jak, gorączka, przeziębienie, zapalenie błon płodowych oraz inne infekcje matki mogą same w sobie stanowić czynnik rozwoju astmy u małych dzieci, prowadząc tym samym do zafałszowywania wyników badań. Sposobem na rozwiązanie tego problemu byłoby przeprowadzenie randomizowanego badania z placebo jako kontrolą. Jednakże takie badanie

byłoby nieetyczne z punktu widzenia zasad dobrej praktyki badań klinicznych – GCP (*Good Clinical Practice*), która wymaga, aby komparatorem był lek stosowany w standardowym leczeniu, a w tym przypadku, ponieważ NLPZ są przeciwwskazane w ciąży, jedna z grup badanych kobiet nie byłaby leczona w razie wystąpienia bólu lub gorączki. W chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów, pozwalających stwierdzić jednoznacznie, iż stosowanie paracetamolu u kobiet w okresie ciąży przyczynia się do rozwoju astmy u małych dzieci. Dlatego też paracetamol pozostaje przeciwbólowym i przeciwgorączkowym lekiem z wyboru u kobiet ciężarnych. Należy podkreślić, iż powyższe dane nie dotyczą preparatów złożonych zawierających m.in. paracetamol oraz postaci doustnej tego leku (ze względu na brak dostatecznej ilości danych klinicznych bezpieczeństwo dla tej drogi podania nie zostało określone).

Podsumowanie i perspektywy

W związku z łatwością przedawkowania paracetamolu (wąskie okno terapeutyczne) US FDA proponowała wprowadzenie nowych rozwiązań, które w pewnym stopniu ograniczyłyby narastający problem przedawkowywania paracetamolu. Jednym z kluczowych wydaje się zmniejszenie dozwolonej maksymalnej dawki jednorazowej paracetamolu z 1000 mg do 650 mg. Pojawia się zatem pytanie, co wówczas z licznymi preparatami dostępnymi na rynku, zawierającymi paracetamol w dawce przekraczającej 650 mg (np. Coldrex, Febrisan). Mówi się także o tym, aby większe dawki paracetamolu, tzn. już powyżej 325 mg, były dostępne wyłącznie na receptę (wg informacji US FDA; www.fda.gov). Innym proponowanym rozwiązaniem FDA jest wycofanie z rynku opakowań zawierających duże ilości paracetamolu, np. butelek, gdzie znajduje się nawet do 100 dawek jednorazowych (np. Apap – 100 sztuk, Codipar – 50 sztuk), a wprowadzenie blistrów, które powinny ułatwić kontrolę pacjenta nad ilością przyjmowanego leku. Ponadto opakowanie zawierające paracetamol musi być oznakowane informacją o istnieniu ryzyka uszkodzenia wątroby przy przedawkowaniu tego leku. Wydaje się także zasadne, aby używać jednej nazwy międzynarodowej – albo paracetamol, albo acetaminofen – a nie dwóch różnych nazw tego samego leku, bo to także może być mylące dla pacjenta (niepoinformowany w odpowiedni sposób zażywa nieświadomie tę samą substancję czynną pod różnymi nazwami). Najbardziej radykalną propozycją FDA wydaje się być wycofanie z rynku wszystkich leków złożonych zarówno bez recepty – OTC (*over the counter*), jaki

i na receptę, bowiem to one jak wskazują zebrane wyniki odpowiedzialne są w dużym stopniu za ostre zatrucia paracetamolem. Choć w przypadku dzieci paracetamol nie jest tak bardzo toksyczny jak u dorosłych (nie mają one jeszcze dobrze rozwiniętego układu cytochromu P450, więc nie tworzy się toksyczny metabolit NAPQI), FDA także zaleca aby paracetamol w płynie był dostępny tylko w jednej ustalonej dawce np. 160 mg/5 ml (wg informacji FDA; www.fda.gov).

Innym rozwiązaniem mającym na celu zapobieganie hepatotoksyczności paracetamolu było wprowadzenie w Wlk. Brytanii tabletek zawierających paracetamol i metioninę, która po przemianie w hepatocytach kolejno w cysteinę i glutation, unieczynniałaby aktywny metabolit NAPQI. Ponadto, dzięki takiemu połączeniu nie traci się czasu, który upływa od momentu przyjęcia przez pacjenta omyłkowo lub celowo toksycznej dawki paracetamolu a podaniem mu odtrutki, np. N-acetylocysteiny (uszkodzenie wątroby następuje w ciągu 24 godzin od przedawkowania). Obecnie jedynym takim zarejestrowanym w Wlk. Brytanii preparatem jest Paradote (Penn Pharmaceuticals), zawierający 500 mg paracetamolu i 100 mg metioniny. Inne tego typu preparaty np. Pameton (SmithKline Beecham) zostały wycofane. W pozostałych krajach Europy, jak również w USA, takie połączenia paracetamolu nie występują na rynku farmaceutycznym, ponieważ do tej pory nie ustalono skutecznej i bezpiecznej dawki metioniny dla pacjenta; nie zbadano także bezpieczeństwa w długoterminowym stosowaniu tego typu preparatów (sugeruje się wpływ metioniny na rozwój kancerogenezy), a poza tym cena tego typu leku nie jest konkurencyjna w stosunku do preparatu zawierającego jedynie paracetamol.

Interesujące są wyniki retrospektywnych badań kohortowych, które zostały przeprowadzone na 644 183 pacjentach w wieku powyżej 65 lat otrzymujących paracetamol (w dawkach dobowych: <3 g i >3 g) i/lub tradycyjne NLPZ (z i bez inhibitora pompy protonowej) w ciągu 6 lat. Ryzyko hospitalizacji z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych (owrzodzenie, perforacja, krwawienie z górnej lub dolnej części przewodu pokarmowego) okazało się dwukrotnie wyższe w przypadku łącznego przyjmowania paracetamolu z tradycyjnymi NLPZ, niż gdy te ostatnie były stosowane w monoterapii. Autorzy omawianego badania, a także inni badacze analizujący problem interakcji: paracetamol – NLPZ, tłumaczą to dodatkowym hamowaniem COX-1 przez paracetamol i sugerują, że pacjenci nie powinni przyjmować przewlekłe tradycyjnych NLPZ w połączeniu z paracetamolem,

zwłaszcza gdy substancje czynne występują w większych dawkach (>3 g na dobę).

W podsumowaniu, monoterapia paracetamolem jest skuteczna, dobrze tolerowana przez większość pacjentów oraz bezpieczna, pod warunkiem, że lek przyjmowany jest w dawkach terapeutycznych. Należy mieć jednak świadomość, że nadużywanie paracetamolu (a w niektórych sytuacjach, takich jak niewłaściwe odchudzanie, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, czy stosowanie innych leków) już w dawkach terapeutycznych może spowodować poważne uszkodzenie wątroby, a nawet śmierć. Pojawia się zatem pytanie, czy pacjent wie, że bezpieczna dla niego dawka paracetamolu (zakładając, że wyżej wymienione sytuacje nie dotyczą) to tylko 8 tabletek à 500 mg, albo 4 saszetki zawierające 1000 mg tego leku na dobę, tym bardziej, że paracetamol „kryje się” w wielu preparatach, pod różnymi nazwami (w Polsce ponad 100 preparatów prostych i złożonych). Zatem niezwykle ważne jest uświadomienie potencjalnych biorców o zagrożeniach jakie niesie ze sobą przyjmowanie, a zwłaszcza nadużywanie tego leku. Okazuje się, w świetle najnowszych danych, że pomimo tak częstego stosowania paracetamolu jako skutecznego środka zwalczającego ból i gorączkę, lek ten nie jest do końca dobrze poznany i ta niepozorna cząsteczka, w razie nadużywania, może spowodować nieodwracalne szkody w organizmie. Zauważono, że długotrwałe stosowanie wysokich dawek

paracetamolu niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych typowych dla inhibitorów COX-2 (koksobów), takich jak nadciśnienie tętnicze, zawał serca, czy niewydolność nerek. Wynika to z selektywnego hamowania przez paracetamol COX-2 na obwodzie. Ponadto okazuje się, że nie jest korzystne stosowanie paracetamolu łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ponieważ dochodzi wówczas do wzrostu częstości zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Z kolei, paracetamol podawany dożylnie (*i.v.*) w dużych dawkach hamuje agregację płytek krwi, co jest niezmiernie istotne w przypadku leczenia pacjentów z zaburzeniami hemostazy. W związku z powyższym coraz częściej dyskutuje się o zasadności nieograniczonego dostępu do leku. Z pewnością najbliższe lata dadzą odpowiedź, czy decyzja podjęta w latach 1955–1956 wprowadzająca paracetamol do wolnej sprzedaży była słuszną. Celem niniejszej pracy nie była negacja racjonalności stosowania paracetamolu, lecz jedynie, a może aż, zwrócenie uwagi pacjentom przyjmującym go, aby lek ten był stosowany jedynie w sytuacjach rzeczywiście niezbędnych.

Więcej informacji nt. paracetamolu zainteresowany Czytelnik znajdzie w najnowszej pracy niniejszych autorów pt. „PARACETAMOL – mechanizm działania, efekty niepożądane i preparaty”, który ukazał się w kwartalniku „Ból”.

Piśmiennictwo u autorów.

dr n. med. Marta Józwiak-Bębenista jest adiunktem w Zakładzie Farmakologii UM w Łodzi. E-mail: marta.jozwiak-bebenista@umed.lodz.pl
prof. dr hab. n. med. Jerzy Z. Nowak jest członkiem Rady Naukowej Instytutu Farmakologii PAN w Krakowie. E-mail: jznnowak07@gmail.com

AIDS W POLSCE – PROBLEM NADAL AKTUALNY

Paulina Reszczyk i Barbara Płytycz (Kraków)

Na początku lat 80. ubiegłego wieku wybuchła na zachodnim wybrzeżu Stanów Zjednoczonych epidemia nowej, nieuleczalnej choroby, która dość szybko ogarnęła inne rejony USA, a potem inne kraje i kontynenty, zyskując rangę pandemii. W latach 1983/84 wykryto sprawcę tej pandemii. Okazał się nim zmutowany wirus małpi, który stał się bardzo zjadliwy po zmianie żywiciela z małp na człowieka. Mówimy tu o AIDS i wirusie HIV, którym w latach 1987–1989 poświęcono liczne artykuły na łamach „Wszechświata” (m. in. 1987, tom 88: str. 213–233; tom 89: str. 92–94; 1989, tom 90: str. 77–80 i 199–206). Szacuje się, że śmiertelnymi ofiarami AIDS są już 2 miliony osób, a ponad 34 miliony są zakażone wirusem HIV.

Najbardziej tragicznie sytuacja wygląda obecnie w Afryce, a także w Europie Wschodniej i w Azji, a w krajach wysoce rozwiniętych udaje się zahamować rozprzestrzenianie się wirusa i postęp choroby.

W krajach rozwiniętych zakażenie wirusem HIV nie jest jednoznaczne z rozwojem AIDS pełnoobjawowego i wyrokiem śmierci, pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia, gdyż postęp choroby może być skutecznie spowolniony przez zastosowanie terapii antyretrowirusowej zwanej HAART (ang. *Highly Active AntiRetroviral Therapy*). Są też dowody na osłabienie zjadliwości wirusa HIV, przez co przebieg choroby nie jest już tak dramatyczny, jak było to ćwierć wieku temu. Fakty te zmniejszają