

К ВОПРОСУ О БЕЗОПАСНОСТИ АЦЕТАМИНОФЕНА

Р.Н. Аляутдин, В.К. Лепакхин, Б.К. Романов, А.П. Переверзев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме. *Ацетаминофен является одним из наиболее часто используемых анальгетиков/антипиретиков. Вместе с тем, учитывая существующий риск развития гепатотоксического действия регуляторные органы ряда стран внесли дополнительные корректировки в рекомендации по использованию этого препарата. В статье обсуждаются возможные причины обращения к ацетаминофену.*

Ключевые слова: *ацетаминофен, лекарственное взаимодействие, гепатотоксичность*

ON THE SAFETY OF ACETAMINOPHEN

B.K. Romanov, R.N. Alyautdin, V.K. Lepakhin, A.P. Pereverzev

Federal State Budgetary Institution
“Scientific Center for Expertise of Medical Application Products”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract. *Acetaminophen is one of the most commonly used analgesics / antipyretics. However, taking into account the existing risk of hepatotoxicity, regulatory bodies of a number of the countries made additional adjustments to the recommendations on the use of this drug. In the article the possible reasons for recourse to acetaminophen are discussed.*

Key words: *acetaminophen, drug interaction, hepatotoxicity*

В 2014 году два зарубежных регуляторных органа – FDA (Food and Drug Administration, США) и TGA (Therapeutics Goods Administration, Австралия) обратились к вопросу токсичности ацетаминофена.

FDA указало производителям на необходимость включения этого лекарственного средства в комбинированные препараты в дозе не более 325 мг.

При этом медицинские работники должны далее не прописывать, а про-

изводители должны не поставлять на фармацевтический рынок продукцию, не соответствующую указанным требованиям [1].

TGA обратило внимание на риск гепатотоксичности ацетаминофена при комбинировании с индукторами микросомальных ферментов печени [2].

В чем причина такого пристального внимания к препарату, используемому более 50 лет, и по-прежнему являющемуся наиболее часто ис-

пользуемым анальгетиком/антипиретиком, особенно в педиатрической практике?

Причиной этого в первую очередь является отсутствие побочных эффектов, характерных для ацетилсалициловой кислоты: синдрома Рейе, изъязвления слизистой желудка и снижения агрегации тромбоцитов.

Наряду с этим, неоспоримым фактом является высокая эффективность ацетаминофена как антипиретика и что особенно важно, как анальгетика.

При оценке анальгетического действия важно классифицировать боль не только по степени выраженности (незначительная, умеренная, сильная и т.д.), но и по механизму ее возникновения (нейропатическая, воспалительная), медиаторам ее вызывающим (брадикинин, субстанция P, глутамат) [3].

При анализе анальгетического спектра ацетаминофена у здоровых испытуемых не было отмечено повышения порога в отношении боли, вызванной высокой и низкой температуры, давлением.

Однако, при остеоартрозе ацетаминофен является препаратом выбора [4].

Максимальная эффективность ацетаминофена отмечена при стоматологических операциях.

Комбинированное использование ацетаминофена и морфина позволяет уменьшить дозу последнего в периоперативном периоде на 20%. В этой связи ацетаминофен все чаще применяется как анальгетик.

Согласно мета-анализу Американской академии семейных врачей ацетаминофен в дозе менее 1000 мг вызывал уменьшение неспецифической боли (ортопедической, головной, боли в спине) более, чем на 50% [5].

Несмотря на более чем полувековую историю использования это-

го препарата, механизм его действия по-прежнему окончательно не выяснен и, вероятно, является комбинированным.

Идея существования у людей специфического изоэнзима ЦОГ-3 пока не получила подтверждения.

В настоящее время анальгетическое действие ацетаминофена связывают с несколькими факторами, в том числе с нарушением синтеза простагландинов.

Подобно НПВС ацетаминофен взаимодействует с ЦОГ. Однако, на этом аналогия с НПВС заканчивается, так как механизм действия НПВС обусловлен блокадой активного центра ЦОГ, лигандом которого является арахидоновая кислота.

Ацетаминофен способен угнетать синтез простагландинов, но лишь в условиях низкой концентрации пероксидаз [6]. Зависимое от пероксидаз угнетение ЦОГ объясняет, почему ацетаминофен не активен в очагах воспаления, где уровень пероксидаз высок, а эффективен в головном мозге в условиях низкой концентрации этого класса ферментов.

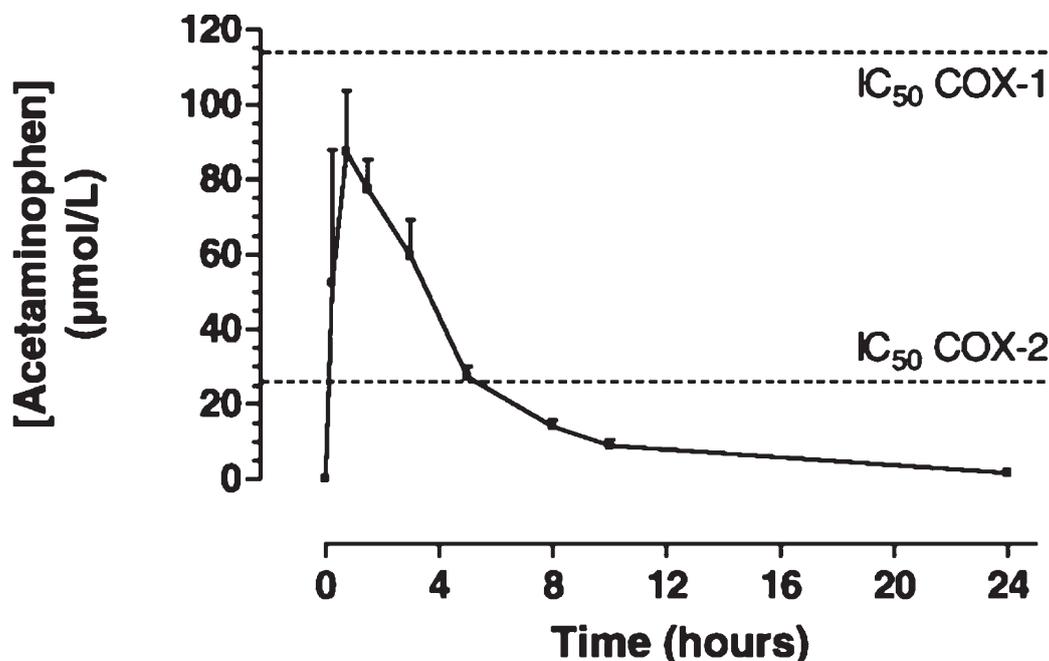
Ацетаминофен угнетает преимущественно ЦОГ-2 [6,7].

В. Hinz и соавт. (2008) отметили угнетающее действие ацетаминофена в дозе 1000 мг на активность ЦОГ-2 в плазме крови здоровых испытуемых (Рис. 1).

При этом показатели угнетения ЦОГ-1 никогда не достигали 95%, уровня, необходимого для ингибирования агрегации тромбоцитов [4].

Другим механизмом анальгетического действия ацетаминофена считают активацию центральных серотонинергических структур, в частности нисходящих серотонинергических волокон в спинном мозге [8].

Имеются сведения об активации эндогенной каннабиноидной систе-



Hinz B. et al. FASEB J. 2008;22:383-390

Рисунок 1. Концентрация ацетаминофена в плазме крови при приеме внутрь 1000 мг.

мы, в которой ацетаминофен является пролекарством, образуя активный агонист СВ₁ рецепторов [9].

Не исключена взаимосвязь анальгетического действия ацетаминофена и угнетения синтеза оксида азота, а также ингибированием вызванной NMDA гипералгезии [10].

Обычно ацетаминофен хорошо переносится пациентами.

В систематических обзорах, посвященных использованию ацетаминофена в послеоперационном периоде, показано, что частота побочных эффектов при использовании препарата не отличаются от таковых в контрольной группе (плацебо), реакции гиперчувствительности наблюдались редко [11, 12].

«Дамокловым мечом» при использовании ацетаминофена является его гепатотоксичность.

В диапазоне терапевтических доз ацетаминофен в печени конвертируется преимущественно в нетоксичные конъюгаты (глюкурониды и сульфаты), которые выводятся почками.

Вместе с тем, этот метаболический путь является насыщаемым,

что в случае его недостаточности приводит к образованию реакционно-активного метаболита, N-ацетил-р-бензохинонимина (N-APB).

Это соединение образуется за счет включения метаболического шунта через цитохром P450 (изоферменты CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4).

Образующийся N-APB инактивируется преимущественно за счет конъюгации с глутатионом, но когда его запасы истощаются, N-APB ковалентно связывается с макромолекулами клеток печени, определяя тем самым гепатотоксическое действие [13].

В терапевтических дозах ацетаминофен не вызывает обострений при хронических заболеваниях печени и его метаболизм не претерпевает изменений.

Однако, при тяжелых поражениях печени время полуэлиминации этого препарата может возрастать.

Отсутствуют данные о большем риске токсического влияния у больных со сниженным содержанием глутатиона при поражениях печени (гепатит С, цирроз, ВИЧ) [14].

Особенности метаболизма ацетаминофена представляют интерес и в плане взаимодействия лекарственных препаратов.

Ацетаминофен потенцирует антикоагулянтный эффект аценокумарола и варфарина, повышая риск кровотечения.

Возможными механизмами являются угнетение метаболизма этих антикоагулянтов или влияние на синтез факторов II, VII, IX и X.

Карбамазепин увеличивает риск гепатотоксического действия ацетаминофена за счет индукции микросомальных ферментов, ускорения метаболизма препарата и, как следствие, увеличения синтеза токсичных метаболитов. Аналогично действуют фенитоин и фенобарбитал.

В свою очередь ацетаминофен снижает биодоступность противосудорожных препаратов и ускоряет выведение с мочой ламотриджина.

Сульфинпиразон подобно карбамазепину повышает риск токсического действия ацетаминофена [15].

Анализ показал, что при отравлениях ацетаминофеном в 45% случаев встречается его сочетанное использование с другими группами лекарств, наиболее часто бензодиазепинами, антидепрессантами, наркотическими анальгетиками [16].

При более детальном рассмотрении оказалось, что первые две группы препаратов не изменяют фармакодинамику и фармакокинетику ацетаминофена, не влияя таким образом на его токсичность, увеличивая его токсичность [17].

Вместе с тем, сочетанное использование ацетаминофена и опиоидов ухудшает прогноз при развитии гепатотоксического действия. Причиной этого может быть вызванное опиатами истощение запасов глутатиона. Этот эффект связывают с расхо-

дом последнего при синтезе опиоидных конъюгатов, либо с угнетением синтеза глутатиона, вызванного стимуляцией опиоидных рецепторов [18].

Заслуживает особого внимания проблема возможной гепатотоксичности ацетаминофена у пациентов, принимающих алкоголь. Мнение исследователей на этот счет неоднозначно, что объясняется полиморфностью влияния алкоголя на состояние гепатоцитов в зависимости паттерна потребления алкоголя и наличия алкоголизма.

Общепризнано, что передозировка ацетаминофена у лиц с алкогольной зависимостью вызывает более тяжелые поражения печени [19].

Наряду с этим, возможно гепатотоксическое действие ацетаминофена и на фоне умеренного приема алкоголя [20].

Однако, некоторые проспективные исследования отрицают гепатотоксическое действие ацетаминофена у лиц с алкогольной зависимостью [21].

Даже в терапевтических дозах ацетаминофен может вызывать повышение аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) у здоровых лиц не употребляющих алкоголь или употребляющих умеренно [22].

Пристальное внимание к взаимодействию алкоголя и ацетаминофена обусловлено их взаимным влиянием на метаболизм в печени.

Алкоголь индуцирует CYP2E1, основной фермент, катализирующий образование N-АПВ, либо угнетает содержание глутатиона в паренхиме печени [23].

Вместе с тем, существует точка зрения, объясняющая большую частоту поражений печени ацетаминофеном у лиц с алкогольной зависимостью меньшим вниманием со стороны этой группы пациентов к свое-

му здоровью и, как следствие, более поздним обращением за медицинской помощью [24].

Таким образом, взаимодействие ацетаминофена с определенными группами лекарственных соединений (индукторы микросомальных фер-

ментов, опиоиды, этанол) может привести к развитию гепатотоксического действия.

В отношении других групп лекарственных веществ подобное взаимодействие не доказано и возможно, требует дополнительного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm381644.htm>.www.tga.gov.au
2. Toussaint K., Yang X.C., Zielinski M.A. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works? // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010. V. 35. P. 617–638
3. Hinz B., Cheremina O., Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB.* // 2008. V. 22. P. 383–390
4. Oscier C.D., Milner O. Peri-operative use of paracetamol.// *Anaesthesia.* 2009.V. 64. P. 65–72
5. Pierre S.C., Schmidt R., Brenneis C., et al. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone.// *Brit. J. Pharmacol.* 2007. V.151. P. 494–503
6. Hanel AM, Lands WE. Modification of anti-inflammatory drug effectiveness by ambient lipid peroxides. *Biochem. Pharmacol.* // 1982. V.33. P. 3307–3311.
7. Tjolsen A, Lund A, Hole K. Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems.// *Eur. J. Pharmacol.* 1991.V.193. P.193–201.
8. Zygmunt PM, Chuang H, Movahed P, et al. The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors.// *Eur. J. Pharmacol.* 2000.V.396. P.39–42.
9. Bjorkman R., Hallman K.M., Hedner T., Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P.// *Pain.* 1994. V.57. P.259–264.
10. Barden J., Edwards J., Moore A., McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain.// *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2004. V. 1: CD004602.
11. Weil K, Hooper L, Afzal Z, et al. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth.// *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2007. V. 3. CD004487.
12. Corcoran G.B., Racz W.J., Smith C.V. and Mitchel, J.R. Effects of N-acetylcysteine on acetaminophen covalent binding and hepatic necrosis in mice.// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1985.V. 232. P. 864–872
13. Forrest J., Adriaenssens P., Finlayson N.D., Prescott L.F. Paracetamol metabolism in chronic liver disease.// *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1979.V. 15. P. 427–31.
14. Bertolini A., Ferrari A., Ottani A. et al. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews* // 2006. No. 3–4, 250–275
15. Smidt L.E., Dalhoff A. The effect of regular medication on the outcome of paracetamol poisoning.// *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002.V. 1.P.: 1539–1545.
16. Sonne J., Poulsen H.E., Andreassen P.B. Single dose oxazepam has no effect on acetaminophen clearance or metabolism.// *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986. V. 30.P. 127–129.
17. Skoulis N.P., James R.C., Harbison R.D., Roberts S.M. Depression of hepatic glutathione by opioid analgesic drugs in mice.// *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1989. V. 99.P. 139–147.
18. Rumack B.H. Acetaminophen misconceptions.// *Hepatology.* 2004. V. 40.P. 10–15.
19. Draganov P., Durrence H., Cox C., Reuben A. Alcoholacetaminophen syndrome. Even moderate social drinkers are at risk.// *Postgrad. Med.* 2000. V.107. P. 189–195.
20. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, Hill RE, Casper E, Darton L. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial.// *Arch. Intern. Med.* 2001. V. 161. P. 2247–2252.
21. Heard K., Green J.L., Bailey J.E. et al. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol.// *Alimentary Pharmacol. Ther.* 2007. V. 26.P. 283–290.
22. Prescott L.E. Paracetamol, alcohol and the liver.// *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2006. V.49. P. 291–301
23. Lauterburg B.H., Velez M.E. Glutathione deficiency in alcoholics: Risk factor for paracetamol hepatotoxicity.// *Gut.* 1988. V. 29. P.1153–1157.
24. Lauterburg B.H., Velez M.E. Glutathione deficiency in alcoholics: Risk factor for paracetamol hepatotoxicity.// *Gut.* 1988. V. 29. P.1153–1157.