

MAŁGORZATA KUJAWSKA, MAREK MURIAS

## Paracetamol–etanol – złożona interakcja

### Paracetamol–Ethanol – Complicated Interaction

Katedra i Zakład Toksykologii, AM w Poznaniu

#### Streszczenie

Dotychczasowe wyniki niektórych badań sugerują, że dawki terapeutyczne paracetamolu mogą zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby u osób uzależnionych od alkoholu. Inne badania kliniczne wskazują, że przyjęcie etanolu w bardzo dużej ilości może chronić przed uszkodzeniem wątroby wywołanym przez paracetamol. W pracy autorzy analizują i rozwijają ten problem. Postawili hipotezę, że spożycie alkoholu może zwiększać podatność na działanie toksyczne paracetamolu, jeśli jego przyjęcie nastąpiło wkrótce po wydaleniu etanolu z organizmu, oraz że spożycie krytycznej dawki alkoholu bezpośrednio po przedawkowaniu paracetamolu może przeciwdziałać toksycznemu wpływowi paracetamolu na hepatocyty u człowieka (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 3, 497–501).

**Słowa kluczowe:** paracetamol, hepatotoksyczność, etanol, cytochrom P4502E1.

#### Abstract

Retrospective reports suggest that therapeutic doses of paracetamol may increase the risk of liver injury in alcoholic patient. However, this remark is at odds with other clinical studies that showed that acute ethanol ingestion could protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity. In the present paper we extended this problem. We described the hypothesis that ethanol ingestion can increase susceptibility to paracetamol toxicity if its ingestion occurs shortly after ethanol is cleared from the body. We also presented suggestions of many authors that acute intake of alcohol immediately after the incidence of an acetaminophen overdose can protect against paracetamol – inducible hepatocellular injury in humans (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 3, 497–501).

**Key words:** paracetamol, hepatotoxicity, ethanol, cytochrome P4502E1.

W artykule przedstawiono problem interakcji między dwoma ksenobiotykami etanolem i paracetamolem. Pojawiające się w piśmiennictwie naukowym doniesienia sugerują, że u osób przewlekłe nadużywających alkoholu paracetamol przyjęty w dawce terapeutycznej może powodować uszkodzenie wątroby. Niebezpieczne może okazać się także zażycie preparatów paracetamolu na drugi dzień po ostrej intoksykacji etanolowej, gdy etanol właśnie został usunięty z organizmu. Paradoksalnie znane są też przypadki ochronnego działania etanolu na wątrobę u osób, które zażyły toksyczne dawki paracetamolu spożywając następnie napoje zawierające alkohol etylowy. Przedstawione w dalszej części artykułu wyniki badań wskazują na złożony wpływ etanolu na zatrucia wywołane preparatami paracetamolu. Efekt alkoholu zależy od kolejności zażycia etanolu i paracetamolu,

a także od przedziału czasowego dzielącego przyjęcie ksenobiotyków oraz oczywiście ilości, w jakiej były spożyte.

Paracetamol (N-acetylo-p-aminofenon) jest jednym z najpowszechniej stosowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Wchodzi w skład około 50 różnych preparatów stosowanych w leczeniu przeziębienia i grypy oraz jako analgetyki. Przeciętna zawartość paracetamolu w tabletkach lub kapsułkach wynosi 500 mg (preparat jednoskładnikowy), a w preparatach złożonych około 325 mg [1]. Preparaty paracetamolu są agresywnie reklamowane przez producentów jako leki bezpieczne zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci. Z tego powodu są dostępne również poza sieciami aptek. Duży i niekontrolowany dostęp do tych preparatów sprzyja nieumyślnym zatruciom. Przeprowadzone w Wielkiej Brytanii badania epidemiolo-

giczne wykazały, że około 150 osób rocznie umiera w tym kraju na skutek przedawkowania paracetamolu [2].

Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu jest związany z hamowaniem biosyntezy prostaglandyn z kwasu arachidonowego w ośrodkowym układzie nerwowym, które są mediatorami bólu. Działanie przeciwgorączkowe jest związane z hamowaniem syntezy prostaglandyn w podwzgórzu oraz bezpośrednim wpływem na ośrodek termoregulacji [2–4].

Za dawkę terapeutyczną przyjmuje się 10–15 mg/kg m.c, ale nie więcej niż 2,6 g/24 h [5]. Minimalna dawka toksyczna wynosi u dzieci około 3 g, a u dorosłych  $\geq 7,5$  g. U zdrowych, dorosłych osób uszkodzenie wątroby następuje zawsze po spożyciu około 15 g paracetamolu. W przypadku uszkodzenia wątroby, wyczerpania zapasów komórkowego glutationu lub niewystarczальной syntezy glutationu pierwsze objawy toksyczności mogą się jednak pojawić po przyjęciu paracetamolu w ilości mniejszej niż 7,5 g [6–9].

Mechanizm toksyczności paracetamolu jest związany z jego metabolizmem. Mitchell et al. [7, 8] stwierdzili, że paracetamol w dawkach terapeutycznych ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym (~65%) i siarczanami (~30%) i w takiej postaci zostaje wydany, ale około 4% dawki utlenia się przez wątrobową izoformę cytochromu P4502E1 (CYP2E1 – cytochrom P450 izoforma 2E1) do reaktywnego i toksycznego metabolitu pośredniego, jakim jest N-acetylo-p-benzochinonimina (NAPQI). Metabolit ten o charakterze elektrofilowym zwykle w ustroju jest sprzęgany z glutationem i przekształcany do nietoksycznych koniugatów cysteiny i kwasów merkapturowych, które są wydalone. Przy niedostatecznych zasobach komórkowych glutationu NAPQI łączy się jednak kowalencyjnie przez grupy tiolowe cysteiny z komórkowymi makrocząsteczkami, co prowadzi do martwicy hepatocytów. Kiedy stężenie komórkowego glutationu spadnie  $< 30\%$  następuje śmierć komórki. Dla NAPQI będącego semichinonem nie są to jedyne tora przemian. Może ulec jednoelektronowej redukcji do chinonu lub dwuelektronowej redukcji do hydrochinonu. Jednoelektronową redukcję katalizuje mikrosomalna reduktaza NADPH (dinukleotyd nikotynoamidoadenidowy – forma zredukowana): cytochrom P450 kosztem NADPH. Powstały w tej reakcji nietrwały chinon w obecności tlenu z powrotem utlenia się do semichinonu redukując jednocześnie cząsteczkę tlenu do anionorodnika ponadtlennego. Alternatywną drogą przemiany jest dwuelektronowa redukcja semichinonu do paracetamolu. Możliwa jest także reakcja enzymatyczna katalizowana przez reduktazę chinonową (QR) kosztem NADH [7, 9–12].

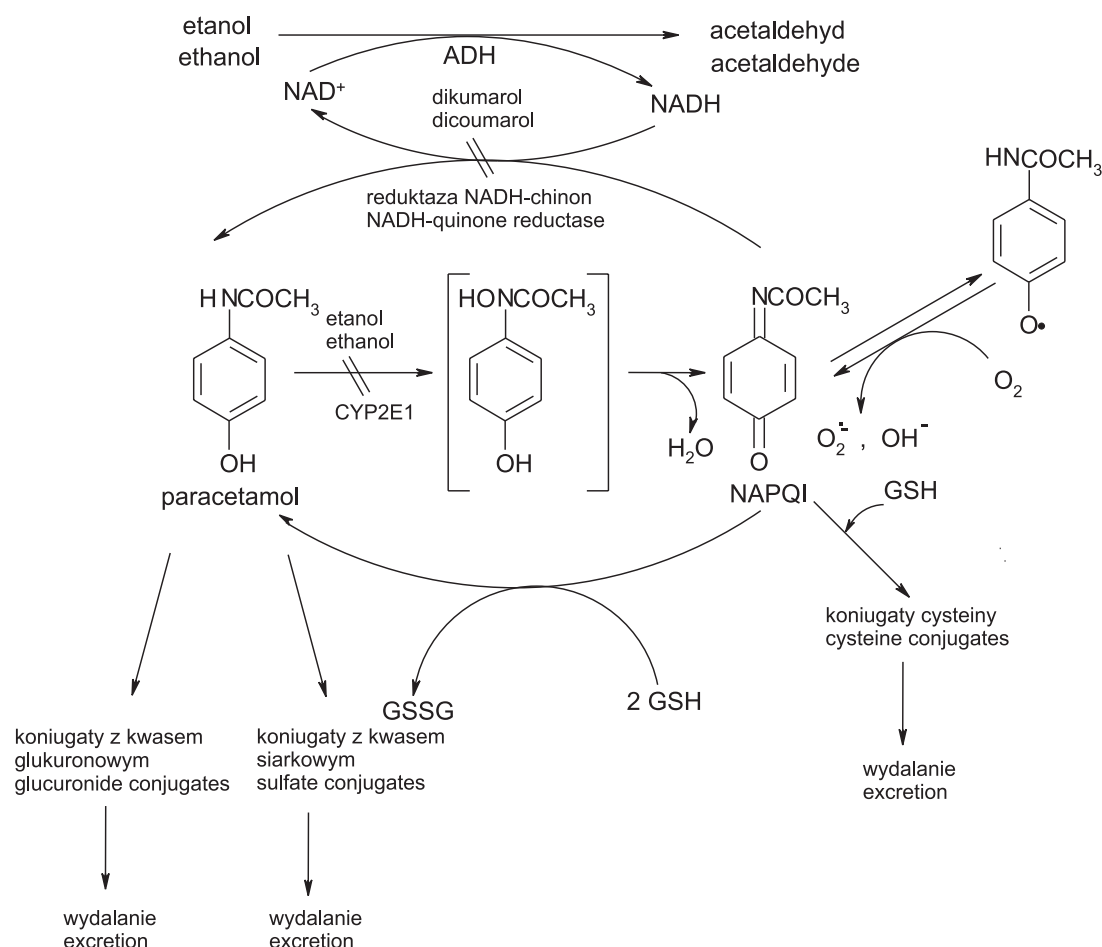
Niektóre ksenobiotyki mogą w sposób istotny oddziaływać na metabolizm paracetamolu odpowiednio zwiększając lub osłabiając jego toksyczność. Wykazano, że przewlekłe przyjmowanie leków będących induktorami izoenzymu CYP2E1, odpowiedzialnego za powstawanie NAPQI, może być przyczyną poważnych uszkodzeń wątroby. Właściwości indukowania CYP2E1 mają takie leki, jak: fenytoina, fenobarbital, izoniazyd. Działanie takie wykazuje również etanol [13, 14]. Obserwowana u nałogowych alkoholików zwiększona hepatotoksyczność paracetamolu stała się podstawą licznych badań mających na celu wyjaśnienie tego procesu.

Uzależnienie od alkoholu lub nawet jego nadmierne spożycie jest poważnym problemem, z jakim borykają się praktycznie wszystkie (oprócz muzułmańskich) społeczeństwa świata. Alkohol każdego roku jest przyczyną milionów zgonów i inwalidztwa zarówno ze względu na jego toksyczny wpływ na organizm jak i powodowane pod jego wpływem wypadki. Spożycie alkoholu stanowi centralny punkt spotkań zarówno towarzyskich, jak i rodzinnych także tych, dla których okazją są obrzędy religijne. Alkoholizm w krajach Europy Środkowej i Wschodniej na skutek poważnego kryzysu ekonomicznego opiera się na tradycji picia dużych ilości mocnych trunków. Jako jeden z objawów przedawkowania alkoholu należy wymienić ból głowy, który często staje się przyczyną zażycia środków przeciwbólowych. Przyjęcie środka zawierającego paracetamol może stać się przyczyną wystąpienia interakcji między etanolem a paracetamolem. Interakcja ta przebiega inaczej, gdy paracetamol przyjmowany jest jednocześnie z etanolem a inaczej, gdy zostanie zażyty kilka lub kilkanaście godzin po spożyciu alkoholu.

Alkohol etylowy u człowieka i ssaków w 85–90% jest metabolizowany przez układ dehydrogenazy alkoholowej (ADH) i aldehydowej (AdDH). Metabolizm ten jest wspomagany układem mikrosomalnych utlenień etanolu (MEOS). W przemianie tej znaczącą rolę odgrywa cytochrom P450, a szczególnie jego izoforma 2E1 (CYP2E1) [15] (ryc. 1).

Jak wynika z powyższego schematu, metaboliczne szlaki przemian etanolu i paracetamolu są ze sobą powiązane. Biologiczne następstwa tej sytuacji są dwojakie – z jednej strony alkohol etylowy zwiększa hepatotoksyczność paracetamolu [16], a z drugiej, hipotetycznie może działać ochronnie na hepatocyty po podaniu paracetamolu. Działanie to zależy od ilości spożytego alkoholu i przedziału czasowego między podaniem paracetamolu i etanolu [17].

W USA do rozpoczęcia szerokich badań nad interakcjami paracetamol–etanol przyczyniły się



Ryc. 1. Powiązanie szlaków metabolicznych etanolu i paracetamolu [15]

Fig. 1. The connection between metabolic pathways of paracetamol and ethanol [15]

alarmujące dane statystyczne dotyczące nieumyślnych zatrąć paracetamolem. Karwowski z Urzędu Federalnego sprawującego kontrolę nad jakością i bezpieczeństwem żywności i lekarstw w USA (FDA – Food and Drug Administration) podaje 23 przyczyny ostrych uszkodzeń wątroby wywołanych przez paracetamol w dawce  $\leq 4\text{g}$  na dobę. Dziesięć z tych czynników jest związanych z przyjmowaniem alkoholu zarówno okazjonalnie, jak i regularnym nadużywaniem [18].

Thummel et al. [16] prowadzili badania dotyczące spożywania alkoholu i związanej z tym zwiększonej toksyczności paracetamolu, gdy jest zażywany wkrótce po wydaleniu z organizmu.

W tym celu zdrowym ochotnikom podano dożylnie etanol w takiej ilości, aby jego stężenie we krwi wynosiło  $100\text{ mg/dl}$ . Następnie po 8 godzinach podano  $500\text{ mg}$  paracetamolu. Taki dobór wskaźników nie jest przypadkowy. Uzyskane w eksperymencie stężenie etanolu we krwi jest zbliżone do tego, jakie jest osiągnięte po spożyciu  $750\text{ ml}$  wina, sześciu puszek piwa czy kieliszka  $80\%$  trunku alkoholowego.  $500\text{ mg}$  paracetamolu to przeciętna jego zawartość w jednej tabletkie

przeciwbólowej. Przedmiotem badań były pobrane próbki krwi i moczu, w których oznaczano stężenie toksycznego metabolitu paracetamolu – N-acetylo-p-benzochinonoiminy (NAPQI). Oznaczenia prowadzono w porównaniu z grupą kontrolną, której zamiast alkoholu podano wodny roztwór dekstranu.

W przeprowadzonym doświadczeniu podanie paracetamolu osobom, którym wcześniej podano alkohol spowodowało  $\sim 20\%$  wzrost stężenia NAPQI w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy tego badania opracowali też model symulacji stężenia NAPQI jako funkcji stężenia etanolu i czasu ekspozycji. Na podstawie tego modelu zasugerowano, że maksymalna dzienna dawka paracetamolu dla osób zdrowych, które spożywały alkohol wynosi  $4\text{ g}$ . Tymczasem według przyjętych obecnie kryteriów [19] jednorazowa dawka paracetamolu, która wywołuje uszkodzenie wątroby wynosi  $7,5\text{ g}$ .

Podstawą do badań innych naukowców dotyczących problemu interakcji paracetamolu i etanolu były obserwacje kliniczne, z których wynikało, że pacjenci, którzy wkrótce po zażyciu paracetamolu w ilości przekraczającej dawkę terapeutyczną

przyjmowali duże ilości alkoholu rzadziej trafiali do szpitala z powodu uszkodzeń wątroby aniżeli pacjenci, którzy etanolu nie spożywali po przedawkowaniu paracetamolu [20, 21]. Wyszuli hipotezę, że spożycie alkoholu wkrótce po przedawkowaniu paracetamolu może ochronić hepatocyty przed uszkodzeniami. W przeprowadzonych w warunkach *in vitro* badaniach z użyciem wyizolowanych mikrosomów wątrobowych wykazano, że etanol zachowuje się jak konkurencyjny inhibitor katalizowanej przez CYP2E1 reakcji utlenienia paracetamolu do toksycznego NAPQI [22, 23]. Ochronne działanie etanolu przed hepatotoksycznym wpływem paracetamolu zaprezentowali w doświadczeniu na myszach naukowcy z INHA University z Korei [15]. Celem przeprowadzonego doświadczenia było wyjaśnienie roli, jaką *in vivo* pełni QR w ewentualnym ochronnym działaniu etanolu na wątrobę przy zatruciach paracetamolem. Dlatego do badań wprowadzono dikumarol – antykoagulant, który kompetycyjnie hamuje QR przez wiązanie się z NADH, a tym samym przerywa kooperatywną interakcję między QR a ADH.

Przeprowadzone badanie histopatologiczne tkanki wątrobowej zwierząt, którym podano tylko paracetamol, wykazało obecność dość licznych ognisk martwiczych, nacieków wywołanych przez komórki zapalne. W przypadku zwierząt, którym podano paracetamol, a następnie etanol zaobserwowano tylko kilka miejsc martwiczych. Największe uszkodzenie wątroby nastąpiło po wcześniejszym podaniu dikumarolu – całkowita martwica hepatocytów.

Za potwierdzeniem wcześniej postawionej hipotezy przemawiają również wyniki badań analitycznych wykonanych w pobranych próbkach krwi i żółci: podwyższenie stężenia glutationu zredukowanego (GSH), wzrost aktywności mikrosomalnej N-demetylasy aminopiryny, ale obniżenie aktywności aminotransferazy asparaginowej AST w surowicy krwi oraz zmniejszone wydalenie z żółcią koniugatów paracetamol–cysteina po podaniu etanolu. Powyższe wyniki sugerują ochronne działanie etanolu w uszkodzeniach wątroby powodowanych przez chinony.

Autorzy doświadczenia wysunęli wniosek, że podanie dużej dawki etanolu po zatruciu paracetamolem hamuje wytwarzanie hepatotoksycznego metabolitu NAPQI, która jest katalizowana przez CYP2E1, co w praktyce oznacza zmniejszenie toksyczności paracetamolu. Te optymistyczne wnioski płynące z badań eksperymentalnych muszą jednak przejść etap dokładnych badań klinicznych, aby mogły stać się podstawą postępowania.

Przedstawione wyniki badań wskazują na złożony wpływ etanolu na zatrucia wywołane preparatami paracetamolu. Efekt alkoholu zależy od kolejności zażycia etanolu i paracetamolu, a także od przedziału czasowego dzielącego przyjęcie tych ksenobiotyków oraz ilości, w jakiej były spożyte.

Wydaje się uzasadniona sugestia, aby wszystkie preparaty zawierające paracetamol były zaopatrzone w specjalne ostrzeżenie o niebezpieczeństwie związanym z przyjęciem leku po spożyciu napojów alkoholowych.

## Piśmiennictwo

- [1] Pharmindex. Kompendium Leków. CD-ROM, MediMedia 2001.
- [2] Mofenson HC, Caraccio TR: Acetaminophen. In: Emergency Toxicology. Eds: Vicello P, Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia–New York 1998, 559–579.
- [3] Zajac M, Pawelczyk E: Chemia leków. Poznań 2000.
- [4] Janiec W, Krupińska J: Farmakokodynamika. PZWL Warszawa 1999, wyd. IV.
- [5] Nahata MC, Powell DA, Durrell DE, Miller MA: Acetaminophen accumulation in pediatric patients after repeated therapeutic doses. Eur J Clin Pharmacol 1984, 27, 57–59.
- [6] Mathis RD, Walker JS, Kuhns DW: Subacute acetaminophen overdose after incremental dosing. J Emerg Med. 1988, 6, 37–40.
- [7] Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB: Acetaminophen-induced hepatic necrosis. Role of drug metabolism. J Pharmacol Exp Ther 1973, 187, 185–194.
- [8] Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser K: Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. Clin Pharmacol Ther 1974, 16, 676–684.
- [9] Rumack BH: Acetaminophen overdose. Am J Med 1983, 14, 104–112.
- [10] Rumack BH: Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis and management in 416 patients. Pediatrics 1984, 62, 898–903.
- [11] Rumack BH: Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effect of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. Am J Dis Child 1984, 138, 428–433.
- [12] Kamiyama T, Sato C, Liu J, Tajiri K, Miyakawa H, Marumo F: Role of lipid peroxidation in acetaminophen-induced hepatotoxicity: comparison with carbon tetrachloride. Toxicol Lett 1993, 66, 7–12.
- [13] McClements BM, Hyland M, Callender ME, Blair TL: Management of paracetamol poisoning complicated with enzyme induction due to alcohol or drugs. Lancet 1990, 335, 1526.
- [14] Nolan CM, Sandblom RE, Thummel KE, Slaterry JT, Nelson SD: Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis. Chest 1994, 105, 408–411.

- [15] **Lee SM, Cho TS, Kim DJ, Cha YN:** Protective effect of ethanol against Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice: role of NADH : quinone reductase. *Biochem Pharmacol* 1999, 58, 1547–1555.
- [16] **Thummel KE, Slattery JT, Ro H, Chien JY, Nelson SD, Lown KE, Watkins PB:** Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther* 2000, 67, 591–599.
- [17] **Oneta CM, Lieber CS, Li J, Ruttimann S, Schmid B, Lattmann J, Rosman AS, Seitz HK:** Dynamics of cytochrome P4502E1 activity in man: induction by ethanol and disappearance during withdrawal phase. *J Hepatol* 2002, 36, 47–52.
- [18] FDA panel wants stronger acetaminophen warnings. *SCRIP* 2002, 2784, 18.
- [19] **Linden CH, Rumack BH:** Acetaminophen overdose. *Emerg Med Clin North Am* 1984, 2, 103–119.
- [20] **Bray GP, Mowat C, Muir DF, Tredger JM, Williams R:** The effect of chronic alcohol intake on prognosis and outcome in paracetamol overdose. *Hum. Exp. Toxicol.* 1991, 10, 435–438.
- [21] **Brotodihardjo AE, Batey RG, Farrell GC, Byth K:** Hepatotoxicity from paracetamol self-poisoning in Western Sydney: a continuing challenge. *Med J Aust* 1992, 157, 382–385.
- [22] **Rubin E, Gang H, Lieber CS:** Interaction of ethanol and pyrazole with hepatic microsomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1971, 42, 1–8.
- [23] **Rubin E, Gang H, Misra PS, Lieber CS:** Inhibition of drug metabolism by acute ethanol intoxication. A hepatic microsomal mechanism. *Am J Med* 1970, 49, 801–806.

### Adres do korespondencji:

Małgorzata Kujawska  
Katedra i Zakład Toksykologii AM  
ul. Dojazd 30  
60-631 Poznań

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.07.2003 r.

Po recenzji: 25.08.2003 r.

Zaakceptowano do druku: 9.09.2003 r.

Received: 18.07.2003

Revised: 25.08.2003

Accepted: 9.09.2003