

Paracetamol

Nowości terapeutyczne Międzynarodowego Centrum
Opieki Paliatywnej w Oksfordzie, Seminarium Terapeutyczne
Eynsham Hall, Oxfordshire, czerwiec 1999

Niniejsza publikacja zawiera podstawowe informacje z kursów prowadzonych w Międzynarodowym Centrum Opieki Paliatywnej w Oksfordzie (OICPC, *Oxford International Centre for Palliative Care*). Szkolenia prowadzone są pod kierunkiem dr. Roberta Twycrossa. W każdym szkoleniu bierze udział 100–150 uczestników (również spoza Wielkiej Brytanii).

Przetłumaczono za zgodą z: *Progress in Palliative Care* 2000; 4: 198–202

Uczestnicy:

dr Robert Twycross (przewodniczący)
prof. David Rowbotham (wiceprzewodniczący)
dr Sara Booth
dr Anthony Byrne
dr Karen Forbes
prof. Ilmar Jurna
dr Taher Mahmud
dr Kathy Stannard
dr Allister Vale
dr Geoffrey Brandon
dr Christina Faull
Christine Hirsch
dr Małgorzata Krajnik
dr John Spooner
dr Nicola Stoner
Sekretarz: Duncan Chambers

Paracetamol (acetaminofen) jest najczęściej stosowanym lekiem w Wielkiej Brytanii. Co roku w aptekach sprzedaje się ponad 4 miliardy tabletek tego leku; jego działanie ciągle pozostaje jednak nie do końca wyjaśnione. Paracetamol w zalecanych dawkach jest skutecznym środkiem przeciwbólowym w bólach o małym i średnim natężeniu. Jednocześnie każdego roku w Anglii i Walii dochodzi do 150 samobójczych zgonów związanych z umyślnym przedawkowaniem paracetamolu. Kwestie te stały

się tematami seminarium z udziałem 15 uczestników z Wielkiej Brytanii i innych krajów Europy. Oprócz opieki paliatywnej reprezentowane były inne specjalności: anestezjologia, farmakologia i leczenie bólu, przemysł farmaceutyczny. Celem seminarium było rozpoznanie tych obszarów, w których wiedza teoretyczna jest niedostatecznie stosowana w praktyce, oraz wyznaczenie dalszych kierunków badawczych.

Zastosowanie paracetamolu w opiece paliatywnej i leczeniu bólu

Paracetamol po podaniu doustnym jest szybko wchłaniany w jelicie cienkim, a jego biodostępność wynosi od 60% (po dawce 500 mg) do 90% (po dawce 1 g). Po podaniu doodbytniczym biodostępność jest niższa, określana jako 2/3 dostępności po podaniu doustnym, a co ciekawe, w przeciwieństwie do drogi doustnej, biodostępność jest większa po dawce 500 mg niż po dawce 1 g [1]. Efekt przeciwbólowy paracetamolu rozwija się po 15–30 min od podania, a maksymalne stężenie w surowicy osiągnięte jest po 10–60 min. Czas półtrwania wynosi 2–4 godziny, czas działania leku — 4–6 godzin.

Paracetamol w opiece paliatywnej znajduje zastosowanie:

— w leczeniu przeciwbólowym pierwszego rzutu, zamiast niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory*);

Tłum. lek. med. Monika Łukasiewicz



Wydanie polskie: Via Medica, ISSN 1644–115X

© Leads Medical Information

- w leczeniu bólów głowy: napięciowych, migrenowych, związanych z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym;
- w leczeniu skojarzonym z niesteroidowymi lekami przeciwbólowymi lub opioidami jako alternatywa dla stosowania dużych dawek innych leków;
- jako lek przeciwgorączkowy.

Paracetamol jest stosowany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu bólu o niewielkim natężeniu oraz gorączki u dzieci. W przeciwbólowym postępowaniu pooperacyjnym w pediatrii często się stosuje paracetamol w postaci zawiesiny doustnej (120 mg/5 ml) i czopków.

Historia paracetamolu

Paracetamol został po raz pierwszy zsyntetyzowany i przetestowany klinicznie w XIX wieku. W tym okresie dominującym na rynku lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym była fenacetyna, produkowana z użyciem prostej technologii w dużych ilościach i po niskiej cenie przez szybko rozwijający się niemiecki przemysł farmaceutyczny. Na początku lat 50. XX wieku fenacetynę zaczęto wycofywać ze względu na działanie nefrotoksyczne. W tym samym czasie okazało się, że paracetamol jest jej głównym metabolitem (ryc. 1) [2]. Zainteresowanie tym lekiem wzrosło.

Sprzedż jednoskładnikowego paracetamolu rozpoczęła początkowo w Wielkiej Brytanii w 1956 roku pod nazwą Panadol. Lek ten miał zastąpić preparat APC (*aspirin, phenacetin, caffeine*) zawierający 250 mg kwasu acetylosalicylowego, 250 mg fenacetyny i 31,25 g kofeiny. Dawka paracetamolu wynosiła 500 mg. Rekomendowaną dawkę dla osoby dorosłej ustalono na 2 tabletki (1 g) do 4 razy na dobę. Wynikało to z przeprowadzonych doświadczeń i było jednocześnie odzwierciedleniem wielkości dawki APC. Daw-

kowanie takie pozostało niezmienione do dnia dzisiejszego.

Mechanizm działania

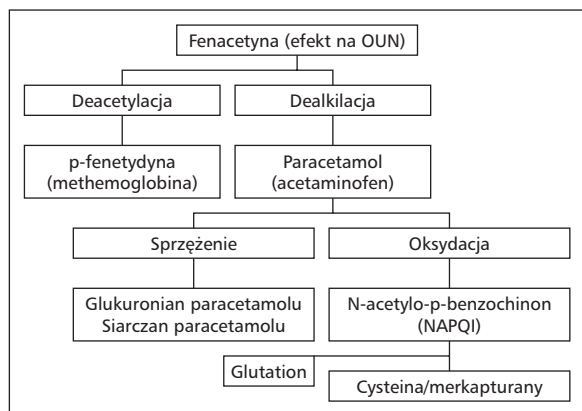
Mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu pozostaje niejasny. W 1964 roku opublikowano wyniki klasycznego już dziś eksperymentu [3], w którym modelem wywołania bólu jest podawanie bradykininy do krzyżowo perfundowanych śledzion psów. Bradykininę podaje się dotętniczo jednemu z psów, po czym obserwuje się reakcję bólową (jako odpowiedź nocyceptywna, np. wokalizacja). Ból ustępuje po kolejnym dotętnicznym podaniu paracetamolu (ponownie do tętnicy zaopatrującej śledzionę), natomiast nie ustępuje w przypadku podania dożylnego. Doświadczenie to potwierdza obwodowe działanie paracetamolu. Istnieje wiele innych dowodów eksperymentalnych wskazujących jednak na przewagę działania centralnego paracetamolu.

Badania neurofizjologiczne

W serii wykonanych doświadczeń [4, 5] uśpione szczury poddano supramaksymalnej stymulacji elektrycznej w zakresie dośrodkowych włókien nocyceptywnych C w nerwie łydki. W innych badaniach obserwowano aktywność pojedynczych neuronów wzgórza (obszaru odpowiedzialnego za tworzenie wrażeń bólowych), istoty szarej otaczającej wodociąg mózgu w pniu mózgu oraz włókien dośrodkowych rdzenia kręgowego. Dożylnie podawano kolejne substancje przeciwbólowe.

Paracetamol podawany dożylnie w zależności od dawki zmniejszał aktywność wzgórza; stosowane dawki (10–90 mg/kg) wywoływały redukcję osiagającą 70%. Paracetamol zmniejszał aktywność wzgórza wywoływaną nocyceptywnie, ale nie tę spontaniczną. Paracetamol, obok innych leków nieopioidowych (metamizolu i acetylosalicylanów), cechował się centralnym efektem przeciwbólowym, nieco mniejszym niż morfina. Nalokson niwelował działanie morfiny, ale nie paracetamolu. W przeciwieństwie do morfiny i metamizolu, paracetamol i acetylosalicylany nie wpływały na hamowanie impulsów nocyceptywnych w istocie szarej otaczającej wodociąg mózgu.

W jednym z nieopublikowanych jeszcze eksperymentów (I. Jurna) do przestrzeni podtwardówkowej podawano paracetamol w dawce 50, 100 i 200 mg lub placebo (sól fizjologiczną). Jednocześnie wykonywano supramaksymalną stymulację nerwu łydki lub podskórne wstrzyknięcie formaliny. Obserwowane zwiększenie aktywności nocyceptywnej neuronów wzgórza i jego efekt ulegały szybkiemu hamowaniu



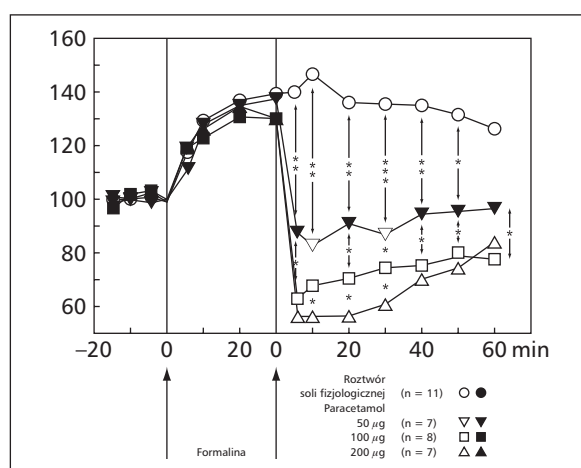
Rycina 1. Metabolizm fenacetyny i paracetamolu

pod wpływem paracetamolu — takiego wpływu nie miało podanie placebo (ryc. 2).

Mechanizm działania paracetamolu w różnych miejscach układu nerwowego nie został wyjaśniony. Być może wiąże się on z syntezą prostaglandyn; stymulacja dośrodkowych włókien C powoduje uwolnienie prostaglandyn w rdzeniu kręgowym. Istnieje tu dodatnia pętla sprzężenia zwrotnego pomiędzy syntezą prostaglandyn i substancji P (peptydu wywołującego wrażenia bólowe). Prostaglandyny E_1 i E_2 w zależności od stężenia zwiększają transmisję synaptyczną w rdzeniu kręgowym. Opisuje się również interakcje paracetamolu z występującym w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) tlenkiem azotu (*L-arginine-nitric oxide*) oraz receptorami serotoniny i opioidów [6, 7].

Nowe odkrycia farmakologii

Współczesna wiedza o powstawaniu i modulacji natężenia bólu sugeruje udział w tych procesach wielu różnych transmiterów i substancji, które działają na poziomie rdzenia kręgowego i zakończeń nerwów obwodowych [8]. Obecnie stosowane leki mają różne mechanizmy działania. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne hamują syntezę prostaglandyn poprzez blokowanie cyklooksygenazy (COX, *cyclooxygenase*). Enzym ten występuje w 2 odmianach: COX1 i COX2. Klasyczne leki z grupy NSAID hamują nieselektywnie obie formy enzymu; przy ich stosowaniu dochodzi do hamowania COX1, co działa niekorzystne na błonę śluzową żołądka. Paracetamol ma jedynie niewielkie powinowactwo do COX1 i COX2 w tkankach obwodowych. Ostatnio w transformowanej linii komórkowej J774,2 wykryto nową formę cyklooksygenazy, co do której paracetamol wykazuje zwiększone po-



Rycina 2. Wpływ paracetamolu podanego podwładkowo na aktywność nocycetywną neuronów VDM w szczerach

winowactwo, natomiast leki z grupy NSAID — zmniejszone [9]. Aktywność tego enzymu nie jest hamowana przez kwas acetylosalicylowy. Jeśli potwierdzą to doświadczenia nad OUN, fakt ten stanie się znaczącym odkryciem pomocnym w wyjaśnianiu mechanizmu działania paracetamolu.

Wnioski

Współcześnie przeprowadzane doświadczenia pogłębiły wiedzę dotyczącą farmakologii paracetamolu, jednak wiele aspektów jego działania wymaga dalszych badań.

Dawkowanie

Zalecany limit dawki paracetamolu, wynoszący 4 g/d., opiera się raczej na pewnej tradycji niż na dowodach naukowych. Dla tego leku nie opracowano wiarygodnej krzywej zależności dawka-odpowiedź analgetyczna, natomiast efekt przeciwgorączkowy narasta do dawki 30 mg/kg (np. 2 g dla osoby o masie ciała 60 kg). Racjonalne wydaje się twierdzenie, że dawki ponad 1 g mają silniejsze działanie przeciwbólowe. Potwierdzono to w pewnej grupie pacjentów — stosowana przez nich doraźnie dawka 1,5 g jest skuteczna przeciwbólowo w przeciwieństwie do dawki 1,0 g. W niektórych ośrodkach dawka początkowa w analgezy okołoperacyjnej u dzieci wynosi 40 mg/kg. Jest to ekwiwalent dawki 1,6–3,2 g u osoby dorosłej o masie ciała 40–80 kg. W opiece paliatywnej lub leczeniu przeciwbólowym ryzyko występujące przy zwiększaniu dawki powinno się oceniać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta.

Przyjęcie pojedynczej dawki 1,5–2 g nie jest szkodliwe, jednak stosowanie paracetamolu w dawce powyżej 4 g/d. przez dłuższy czas może być niebezpieczne. W takim przypadku konieczne jest monitorowanie funkcji wątroby.

Kolejną niewyjaśnioną do tej pory kwestią jest zależność dawki paracetamolu od masy ciała. Dawka 1 g jest ekwiwalentem 25 mg/kg u osoby o masie ciała 40 kg, ale tylko 12,5 mg/kg u osoby o masie ciała 80 kg. Kliniczne znaczenie przeliczania dawki paracetamolu na masę ciała pozostaje nieznaną.

Przedawkowanie i hepatotoksyczność

Paracetamol jest skutecznym, dobrze tolerowanym i bezpiecznym lekiem, jeśli podaje się go w dawkach terapeutycznych, ale przedawkowany jest hepatotoksyczny. Dane dotyczące przedawkowania paracetamolu w Anglii i Walii [10, 11] przedstawiają się następująco:

- całkowita liczba samobójstw/rok: 4500,
- całkowita liczba samobójstw związanych z przedawkowaniem leków: 2000,
- przypadki przedawkowania paracetamolu/rok: 30 000–40 000,
- zgony z powodu przedawkowania paracetamolu: 150.

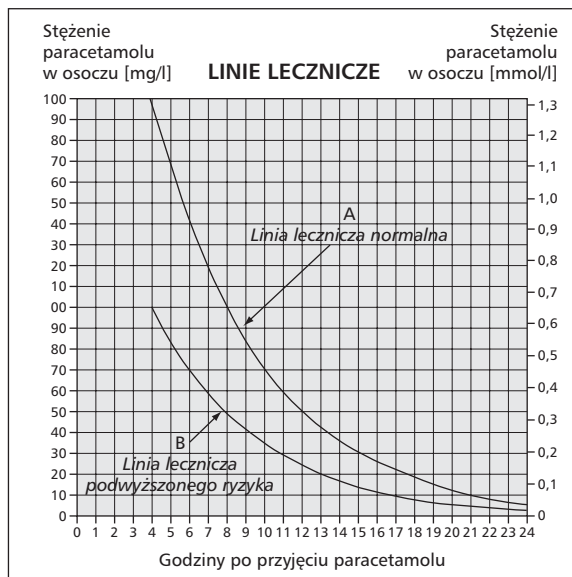
Przyjęcie pojedynczej dawki paracetamolu nieprzekraczającej 125 mg/kg (7,5 g lub 15 tabletek przez osobę o masie ciała 60 kg) zazwyczaj nie prowadzi do uszkodzenia wątroby. Przy przyjęciu 2-krotnie większej dawki prawdopodobieństwo uszkodzenia wątroby wynosi 50%. Dawka 500 mg/kg (30 g lub 60 tabletek u osoby o masie ciała 60 kg) niemal na pewno spowodowałaaby zagrażające życiu uszkodzenie wątroby. Hepatotoksyczność wynika z działania toksycznego metabolitu, N-acetylo-p-benzochinonu (NAPQI, *N-acetyl-p-benzoquinoneimine*) (ryc. 1). Ulega on zwykle zmetabolizowaniu poprzez sprzężenie z glutationem, lecz przedawkowanie paracetamolu prowadzi do wyczerpania ustrojowych zapasów glutationu oraz toksycznego działania NAPQI na komórki miększu wątroby, co przyczynia się do śmierci hepatocytów. Przedawkowanie paracetamolu leczy się za pomocą prekursora glutationu, N-acetylocysteiny. Powinno się ją podać w ciągu 15 godzin od przyjęcia paracetamolu, kiedy może zapobiec reakcji NAPQI z hepatocytami. Lek ten działa skutecznie do 72 godzin, ponieważ wykazuje także działanie protekcyjne w apoptozie (zaprogramowanej śmierci komórki).

Rokowanie w wypadku przedawkowania paracetamolu zależy od:

- przyjętej dawki,
- osoczowego stężenia paracetamolu,
- czasu podania antidotum,
- obecności innych czynników.

Postępowanie lecznicze w zależności od czasu od przyjęcia paracetamolu i jego stężenia osoczowego przedstawiono na rycinie 3. Pacjentów z wartościami stężenia paracetamolu znajdującymi się na wykresie się nad linią A powinno się leczyć w każdym przypadku, natomiast osoby z wartościami stężenia leku znajdującymi się nad linią B należy leczyć przy występowaniu innych czynników zwiększających ryzyko uszkodzenia wątroby. Linie te mają znaczenie orientacyjne, należy je jednak traktować z dużą ostrożnością, gdyż stwierdzano przypadki zgonów u chorych z wartościami stężeń paracetamolu poniżej linii A bez znanych czynników ryzyka [12]. Czynniki utrudniające postępowanie to wielokrotne przedawkowanie oraz niepewny czas przyjęcia leku.

Czynniki zwiększające ryzyko hepatotoksyczności po przedawkowaniu paracetamolu to:



Rycina 3. Linie lecznicze przy przedawkowaniu paracetamolu [13]

- wiek,
- jednoczesne przyjęcie leków indukujących enzymy,
- nadużycie alkoholu,
- stan odżywienia.

Dzieci są mniej podatne na zatrucie paracetamolem niż dorośli. U dzieci większa część paracetamolu jest metabolizowana poprzez sprzężenie z siarczanami, jednak nie wykazano, aby to właśnie był mechanizm ochronny. Do zatruc u dzieci dochodzi zwykle przy wielokrotnym podawaniu za dużych dawek; przedawkowanie jest najczęściej jatrogenne, przy parenteralnej drodze podania [14].

U zdrowych starszych osób stężenie glutationu jest niższe niż u osób młodszych, w wielu stanach chorobowych jeszcze bardziej się ono obniża. Prawdopodobieństwo zgonu przy przedawkowaniu paracetamolu zależy od wieku, chociaż toksyczność przy względnie niskich stężeniach tego leku u osób starszych może zależeć od złego odżywienia [15].

Fenobarbital i inne leki indukujące enzymy wątrobowe mogą nasilać hepatotoksyczność; chorych przyjmujących takie leki powinno się leczyć zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi osób z grupy wysokiego ryzyka. Długotrwałe nadużywanie alkoholu również zwiększa ryzyko [16], chociaż może ono się wiązać ze złym stanem odżywienia alkoholików. Ostre nadużycie alkoholu nie nasila bowiem hepatotoksyczności przedawkowanego paracetamolu. W związku z kompetycją wobec enzymu metabolizującego obie substancje przyjęcie alkoholu w tym samym czasie może działać na organizm protekcyjnie.

Zły stan odżywienia ma istotne znaczenie kliniczne w opiece paliatywnej; nieprzyjmowanie pokar-

mów zmniejsza ilość glutationu — informacja o anoreksji czy nieprzyjmowaniu pokarmów przez 3–4 dni wystarcza do umieszczenia pacjenta w grupie wysokiego ryzyka.

Przedawkowanie jest zwykle skutkiem przyjęcia jednej zbyt dużej dawki paracetamolu, jednak wielokrotne przyjmowanie zwiększonych dawek także prowadzi do hepatotoksyczności.

Odnotowywano przypadki hepatotoksyczności i ostrej niewydolności wątroby u chorych przyjmujących paracetamol z powodu bólu zębów. Jeden z tych pacjentów był 21-letnim mężczyzną; przyjmował on dawkę ponad 9 g/d. przez 4 dni, na przykład 3 tabletki paracetamolu (1500 mg) i 1 tabletkę co-proksamolu (325 mg) 5 razy dziennie [17]. Badania przeprowadzone na zwierzętach sugerują, że duże dawki mogą być bardziej toksyczne w przypadku, gdy zostaną podane w kilku częściach, niż przy pojedynczym przyjęciu.

Nadwrażliwość

Przy stosowaniu paracetamolu działania uboczne nie występują zbyt często. Obserwowane przypadki nadwrażliwości (np. anafilaksja) są rzadkie [18]. Ostatnio doniesiono o wystąpieniu reakcji niepożądanych po zastosowaniu paracetamolu w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym i innymi lekami z grupy NSAID [19] oraz o nadwrażliwości na paracetamol przy dobrej tolerancji kwasu acetylosalicylowego [20].

Alternatywne formy podawania paracetamolu

Paracetamol podaje się zazwyczaj w formie tabletek, istnieją jednak również inne, alternatywne formy konfekcjonowania tego leku.

Tabletki rozpuszczalne i kapsułki. Są one droższe niż standardowe tabletki, ale część pacjentów woli przyjmować lek w takiej formie.

Zawiesiny doustne. Stosuje się je głównie u dzieci. Standardowe zawiesiny mają stężenie 120 mg/5 ml; dostępne są również zawiesiny 250 mg/5 ml.

Czopki. Są bardziej popularne w innych krajach europejskich niż w Wielkiej Brytanii. Częściej stosuje się je u dzieci z bólami pooperacyjnymi. Są dostępne w dawkach 125 mg, 250 mg i 500 mg. Biodostępność paracetamolu w czopkach wynosi 2/3 w porównaniu z tabletką, dlatego być może bardziej uzasadnione jest stosowanie dawki 1,5 g zamiast 1 g.

Paracetamol w tabletkach o modyfikowanym uwalnianiu. Obecnie dostępny w Stanach Zjednoczonych pod nazwą Tylenol Arthritis Extended Relief

Caplets. Każda tabletki („kapletka”) zawiera 650 mg paracetamolu, zalecana dawka to 2 tabletki co 8 godzin. Tabletki składa się z dwóch warstw: pierwsza uwalnia dawkę paracetamolu w krótkim czasie, druga — przez około 8 godzin. Koszt leku wynosi około 8 dolarów za 100 tabletek.

Benorylat. Jest to ester paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego, podawany tylko 2 razy dziennie. Po wchłonięciu dochodzi do rozerwania wiązań estrowych, co prowadzi do stopniowego uwalniania paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego. Koszt leku jest stosunkowo wysoki, a działania niepożądane potencjalnie typowe dla NSAID.

Propacetamol. Jest prolekiem dla paracetamolu do stosowania dożylnego. Dwa gramy propacetamolu uwalniają 1 g paracetamolu. Dostępny w kilku krajach (np. we Francji), niedostępny w Wielkiej Brytanii.

Interakcje paracetamolu z warfaryną

W niedawno opublikowanej w *Journal of the American Medical Association* pracy i artykule redakcyjnym podjęto dyskusję na temat niebezpiecznego podwyższenia wartości międzynarodowego wskaźnika normalizacji (INR, *international normalized ratio*) u pacjentów przyjmujących warfarynę (lek przeciwzakrzepowy) i paracetamol [21, 22]. Przyjmowanie paracetamolu przez chorego leczonego warfaryną w stałej dawce może doprowadzić do wzrostu INR do wartości powyżej 6 w ciągu 18–48 godzin.

Ryzyko podwyższenia INR występowało u pacjentów przyjmujących powyżej 2,5 g paracetamolu/tydzień i rosło wraz ze zwiększeniem dawki (tab. 1). W farmakopei brytyjskiej (*British National Formulary*) można znaleźć stwierdzenie, że „ryzyko pojawia się przy przedłużonym podawaniu paracetamolu”.

Zagadnienia wymagające dalszych badań

Planuje się przeprowadzenie dalszych badań laboratoryjnych nad mechanizmem działania paracetamolu. Rozwiązania wymagają także kwestie kliniczne:

- krzywa zależności dawka/odpowiedź analgetyczna,
- wpływ długotrwałego podawania leków opioidowych na wchłanianie paracetamolu,
- monitorowanie funkcji wątroby u pacjentów otrzymujących duże dawki paracetamolu (> 4 g/d.),
- randomizowane badania kliniczne metodą podwójnie ślepej próby porównujące działanie paracetamolu i leków z grupy NSAID u osób z bólami powodowanymi przerzutami nowotworowymi i innymi formami bólu nowotworowego,

Tabela 1. Ryzyko wystąpienia INR > 6 u pacjentów przyjmujących paracetamol i warfarynę (liczby w zaokrągleniu)

Tygodniowa dawka paracetamolu [g]	Liczba tabletek (325 mg)	Względny współczynnik ryzyka (95% CI)	Liczba leczonych chorych, na którą przypada zdarzenie (INR > 6) (95% CI)
2,5–4,5	7–14	3,5 (1–10)	9 (3–96)
4,5–9	14–28	7 (2–22)	4 (2–17)
> 9	> 28	10 (3–38)	3 (2–13)

- ilościowa ocena efektu addycyjnego paracetamolu w połączeniu z lekiem z grupy NSAID i opioidem (czy dodanie paracetamolu ma przewagę nad zwiększeniem dawki preparatu NSAID lub opioidu?).

Podsumowanie

- paracetamol jest skutecznym lekiem przeciwbólowym w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego,
- farmakokinetyka paracetamolu, mechanizm jego toksyczności i leczenie przedawkowania są dobrze znane, choć nadal istnieje wiele wątpliwości dotyczących mechanizmu jego działania przeciwbólowego,
- wielkość obecnie zalecanych dawek wyznaczono raczej empirycznie niż na podstawie badań naukowych, jednak nie powinno się ich zwiększać, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu.
- przy tygodniowej dawce wynoszącej jedynie 2,5 g paracetamol nasila działanie warfaryny.

Piśmiennictwo

- Narvanen T., Halsas M., Smal J., Marvola M. Is one paracetamol suppository of 1000 mg bioequivalent with two suppositories of 500 mg? *Eur. J. Drug Pharmacokinet.* 1998; 23: 203–206.
- Brodie B.B., Axelrod J. The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1949; 97: 58–67.
- Lim R.K.S., Guzman F., Rodgers D.W., Goto K., Braun C., Dickerson G.D. i wsp. Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1964; 152: 25–58.
- Carlsson K.H., Jurna I. Central analgesic effect of paracetamol manifested by depression of nociceptive activity in thalamic neurones of the rat. *Neurosci. Lett.* 1987; 77: 339–343.
- Carlsson K.H., Monzel W., Jurna I. Depression by morphine and the non-opioid analgesis agents, metamizol (dipyrone), lysine acetylsalicylate, and paracetamol, of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. *Pain* 1988; 32: 313–326.

- Bjorkman R., Hallman K.M., Hedner J., Hedner T., Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259–264.
- Pini L.A., Vitale G., Ottani A., Sandrini M. Naloxone-reversible antinociception by paracetamol in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997; 280: 934–940.
- Besson J.M. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610–1615.
- Simmons D.L., Botting R.M., Robertson P.M., Madsen M.L., Vane J.R. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to non-steroid anti-inflammatory drugs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 3275–3280.
- D'Arcy P.F. Paracetamol. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 1997; 16: 9–14.
- Spooner J.B., Harvey J.G. Paracetamol overdosage — facts not misconceptions. *Pharm. J.* 1993 (May 22): 706–707.
- Bridger S., Henderson K., Glucksman E., Ellis A.J., Henry J.A., Williams R. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *BMJ* 1998; 316: 1724–1725.
- UK National Poisons Information Service. National guidelines: management of acute paracetamol poisoning. London: Paracetamol Information Centre in collaboration with the British Association for Accident and Emergency Medicine 1995.
- Heubi J.E., Barbacci M.B., Zimmerman H.J. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J. Pediatr.* 1998; 132: 22–27.
- Horsmans Y., Sempoux C., Detry R., Geubel A.P. Paracetamol-induced liver toxicity after intravenous administration. *Liver* 1998; 18: 294–295.
- Zimmerman H.J., Maddrey W.C. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 2: 767–773.
- Sivaloganathan K., Johnson P.A., Bray G.P., Williams R. Pericoronitis and accidental paracetamol overdose: a cautionary tale. *Br. Dent. J.* 1993; 174: 69–71.
- Stricker B.H., Meyboom R.H., Lindquist M. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. *BMJ* 1985; 291: 938–939.
- Almeida de M.A., Gaspar A.P., Carvalho F.S., Nogueira J.M., Pinto J.E. Adverse reactions to acetaminophen, ASA, and NSAIDs in children: what alternatives? *Allergy Asthma Proc.* 1997; 18: 313–318.
- Mendizabal S.L., Díez Gómez M.L. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 1998; 53: 57–58.
- Hyiek E.M., Heiman H., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998; 279: 657–662.
- Bell W.R. Acetaminophen and warfarin: undesirable synergy. *JAMA* 1998; 279: 702–703.