# ZASADY STOSOWANIA LEKÓW PRZECIWGORĄCZKOWYCH U DZIECI

Dr n. med. Maria Mrozińska
Ordynator Oddziału Pediatrycznego Szpitala Zachodniego w Grodzisku Maz.

## WPROWADZENIE

Gorączka jest ważnym objawem pomagającym rozpoznać chorobę i ostrzegającym o jej zaostrzeniu. Często traktowana jest jako konkretny problem wymagający leczenia.

**Gorączka** powstaje w wyniku zaburzeń ośrodka termoregulacji znajdującego się w przedniej części podwzgórza, który pod wpływem nowopowstałych prostaglandyn i substancji pirogennych jak termostat przestawia się na wyższą temperaturę, co prowadzi do zmiany fizjologicznych procesów powodujących wzrost temperatury ciała.

W języku potocznym gorączka i hipertermia są używane zamiennie, jednak należy różnicować te pojęcia. **Hipertermia nie jest zależna od ośrodka termoregulacji** i może być spowodowana wzrostem produkcji endogennego ciepła (nadczynność tarczycy, wysiłek fizyczny), zmniejszoną utratą ciepła (zbyt ciepła odzież), zatruciem atropiną lub zbyt długą ekspozycją na wysokie temperatury otoczenia (udar cieplny) (1).

**Kliniczna (ilościowa) definicja gorączki** to ciepłota ciała powyżej:

- 38,0°C w odbycie,
- 37,8°C w jamie ustnej,
- 37,2°C pod pachą.

Wzrost do 41,5°C określa się mianem **stanu gorączkowego**, a powyżej – **hiperpireksji**.

Wzrost temperatury ciała do 39°C najczęściej nie zaburza czynności organizmu.

Przy ciepłocie 40,5-41°C występują zaburzenia świadomości i upośledzenie centralnego mechanizmu kontroli temperatury.

Gorączka powyżej 41-42°C powoduje uszkodzenie tkanek,

a 42-43°C – uszkodzenie ośrodka termoregulacji.

Przy ciepłocie ciała 42°C i powyżej następuje nieodwracalne uszkodzenie mózgu, a hiperpireksja 43,5-45°C może być przyczyną zgonu (2).

Według niektórych autorów gorączka spełnia rolę adaptacyjną. **Badania kliniczne potwierdziły korzystny wpływ umiarkowanej gorączki na przebieg zakażeń wirusowych i bakteryjnych u ludzi.** Ma ona skracać czas trwania choroby, łagodzić objawy oraz zmniejszać śmiertelność (3).

Większość pediatrów podkreśla **negatywne skutki wysokiej lub długotrwałej gorączki**, które manifestują się wzrostem produkcji ciepła, zwiększonym zużyciem tlenu, wzrostem produkcji dwutlenku węgla, zwiększeniem pracy serca.

Gorączka, najczęściej infekcyjnego pochodzenia, jest główną przyczyną porad w ambulatorium dziecięcym (65% wszystkich wizyt) (1). Zlecane w takich okolicznościach leki przeciwgorączkowe muszą

być dobrze tolerowane, bezpieczne i powinny charakteryzować się szybkim efektem przeciwgorączkowym. Przy wyborze leków przeciwgorączkowych należy brać pod uwagę: stan pacjenta i choroby współistniejące, właściwości toksyczne terapeutyku, możliwości uzyskania oczekiwanego efektu oraz cenę wskazanej postaci leku.

Ponieważ gorączka jest powszechnym objawem chorób okresu dziecięcego, istotne jest, aby leki przeciwgorączkowe lekarz mógł stosować z przeświadczeniem, że są i bezpieczne i skuteczne.

## LEKI STOSOWANE W LECZENIU GORĄCZKI

Stosowane od niedawna, znane dobrze i powszechnie używane oraz zapomniane już leki przeciwgorączkowe przedstawia tab. 1.

Tab. 1. Leki przeciwgorączkowe

| Nazwa międzynarodowa | Dawka | Uwagi |
|---|---|---|
| **Propyphenazone (propyfenazon)** | 10 mg/kg/dobę w 2-3 dawkach | U dzieci powyżej 6 r.ż.<br>Stosować w ostateczności, krótko |
| **Metamizol** | • p.o.: 10-12 mg/kg m.c./dawkę;<br>• p.r.: dzieci powyżej 3 r.ż.: doraźnie 375 mg (20 mg/kg m.c./dawkę);<br>• i.m. lub i.v.: 4 mg/kg m.c./dawkę; do 3 dawek/24 h | U dzieci powyżej 3 r.ż.<br>Bardzo ostrożnie – tylko w gorączce zagrażającej życiu, w przypadku oporności na inne leki.<br>Część producentów nie podaje zasad stosowania u dzieci. |
| **Acidum acetylsalicylicum (kwas acetylosalicylowy; ASA)** | • 30-65 mg/kg m.c. /24 h w dawkach podziel. co 4-6 h<br>• maksymalna dawka dobowa dla dzieci między 7-12 r.ż. – 1000 mg | Nie stosować u dzieci do 12 r.ż. w przebiegu chorób wirusowych. |
| **Ibuprofen** | Dzieci: 20-30 mg/kg m.c./24 h w dawkach podziel. co 6-8 h | Bez recepty – ► od 6 mies. ż.<br>Zalecenie lekarza – (odczyny poszczepienne) ► od 3 mies. ż. |
| **Naproxen (naproksen)** | 10 mg/kg m.c./24 h w dawkach podzielonych co 12 godzin | U dzieci powyżej 5 r.ż. |
| **Paracetamol (acetaminofen)** | • p.o.: 10-15 mg/kg m.c./dawkę co 4-6 h<br>• p.r.: 15-20 mg/kg m.c./dawkę co 4-6 h | Bez recepty – ► od 3 mies. ż.<br>Zalecenie lekarza – ► dla wcześniaków<br>► dla noworodków<br>► do 3 mies. ż. |
| **Nimesulid** | Dzieci: 1,5 mg/kg m.c./dawkę 2 x /24 h | U dzieci powyżej 12 r.ż. |

## NIESTERYDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE (NLPZ)

### Pochodne pirazolonu

**Aminofenazon** – znany powszechnie jako **piramidon**, zsyntetyzowany został w XIX wieku przy poszukiwaniu przeciwgorączkowego leku mogącego zastąpić chininę. Piramidon działa przeciwgorączkowo i przeciwbólowo podobnie jak kwas acetylosalicylowy, ale jest znacznie bardziej toksyczny i odpowiedzialny za wiele ciężkich reakcji niepożądanych – z tego też powodu FDA i AMA wydała zarządzenie aby stosować go w ostateczności, a leczenie powinno trwać krótko. W niektórych krajach, w tym w Polsce zaniechano stosowania aminofenazonu (4).

**Propyfenazon** – działa podobnie jak aminophenazon, ale silniej przeciwgorączkowo, daje też mniej niepożądanych objawów. Dostępny jest w postaci czopków i w lekach złożonych.

**Metamizol** powszechnie znany jako **pyralgina** został zsyntetyzowany kilka lat po piramidonie. Chociaż jest skutecznym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym, w większości krajów nie jest już stosowany ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych [(uszkodzenie wątroby i nerek, agranulocytoza będące nawet przyczyną zgonu); ponadto mogą wystąpić: zaostrzenie choroby wrzodowej, zawroty głowy, drżenia, poty, zapaść krążeniowa (po podaniu parenteralnym)], reakcje alergiczne (5).

### Kwas acetylosalicylowy (ASA)

Kwas acetylosalicylowy został zsyntetyzowany w 1899 roku (aspiryna); ze wszystkich salicylanów działa najsilniej obwodowo jako inhibitor prostaglandyn. Stosowany jest w stanach gorączkowych, bólach różnego pochodzenia, a także w ostrych rzutach gorączki reumatycznej i w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Podany doustnie, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego; początek działania występuje po ok. 15-30 min., a działanie maksymalne – do 4-6 godz.

ASA jako lek przeciwgorączkowy zalecany jest w dawce 50-65 mg/kg m.c./dobę w 4-6 dawkach podzielonych.

Ze względu na małą rozpiętość między dawką toksyczną a terapeutyczną (stężenie terapeutyczne wynosi 100-150 μg/ml, już przy stężeniu 200 μg/ml mogą wystąpić pierwsze objawy przedawkowania, a powyżej 400 μg/ml – ostre zatrucie kwasem salicylowym) należy ściśle przestrzegać dawkowania leku; dotyczy to szczególnie leczenia przewlekłego.

W 1986 roku FDA wydała zalecenie, aby z powodu prawdopodobnego związku pomiędzy stosowaniem tego leku a zespołem Reya, nie przepisywać rutynowo ASA dzieciom, które nie ukończyły 12 r.ż. (5).

### Ibuprofen

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego; podobnie jak pochodne kwasu acetylosalicylowego ma działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne, wynikające z hamowania syntezy prozapalnych prostaglandyn. Lek jest wskazany m.in. w leczeniu młodzieńczego zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia kości i stawów, w bólu umiarkowanym i lekkim u dorosłych i w bólu w przebiegu miesiączki.

Stosowany jest w postępowaniu przeciwgorączkowym u dzieci w wieku powyżej 6 m.ż. Przy gorączce do 39°C zalecana dawka 5 mg/kg m.c., zaś powyżej 39°C – 10 mg/kg m.c.; maksymalna dawka dobowa ibuprofenu dla dzieci wynosi

20-30 mg/kg m.c./dobę i nie powinna nigdy przekroczyć 40 mg/kg m.c./dobę (tab. 2)

Dzieci, u których dobowa dawka ibuprofenu przekracza 30 mg/kg m.c. należy poddać nadzorowi lekarskiemu, oceniając kliniczne i laboratoryjne parametry wykładniki wydolności wątroby (6).

Ibuprofen po wchłonięciu się z przewodu pokarmowego maksymalne stężenie w surowicy krwi osiąga po ok. 60 min.

Najniższe stężenie ibuprofenu, które może się okazać toksyczne – to 80-100 μg/ml, zaś stężenie >200 μg/ml wiąże się z wysokim prawdopodobieństwem toksycznego działania leku.

W piśmiennictwie brak jest doniesień o skuteczności leku i tolerancji przez niemowlęta, które nie ukończyły 6 m.ż. Z tego też powodu niemowlęta w pierwszym półroczu otrzymujące ibuprofen dłużej niż 24 godz. muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem medycznym. W piśmiennictwie napotyka się na opisy poważnych powikłań po przedawkowaniu tego leku. Ibuprofen, jak inne niesterydowe leki przeciwzapalne, zmniejsza przepływ nerkowy, może powodować krwawienie z przewodu pokarmowego z owrzodzeniem i perforacją. U pacjentów leczonych ibuprofenem obserwuje się przedłużenie czasu krwawienia, co sprawia, że z dużą ostrożnością stosuje się go u osób z zaburzeniami krzepnięcia. Opisywane przypadki ostrego zatrucia przebiegają z kwasicą metaboliczną, niewydolnością nerek i mogą zakończyć się zgonem. Ibuprofen, tak jak inne niesterydowe leki przeciwzapalne, nie jest zalecany u dzieci z astmą (5), (7), (8), (9).

## Naproksen

Dawkowanie naproxenu u dzieci powyżej 2 r.ż. ustalone jest na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych wśród małych pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów; pojedyncza dawka wynosi 2,5-5-mg/kg m.c., nie przekraczając 15 mg/kg m.c./dobę. Nie ma badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo naproksenu u dzieci z innymi wskazaniami niż młodzieńcze zapalenie stawów (10).

## Nimesulid

Nimesulid – przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy lek blokujący preferencyjnie cyklooksygenazę (głównie COX-2) jest stosowany u dorosłych. U dzieci – w trakcie badań klinicznych; ze

Tab. 2. Zasady dawkowania ibuprofenu

| Grupa | Dawka | Dawka | | |
|---|---|---|---|---|
| | | przeciwgorączkowa i przeciwbólowa | o prawdopodobnym działaniu przeciwzapalnym | o działaniu przeciwzapalnym |
| Dzieci | Jednoraz. | 5 mg/kg/m.c. | 10 mg/kg/m.c. | 20-40 mg/kg/m.c. |
| | Dobowa | 20 mg/kg/m.c. | 30 mg/kg/m.c. | 40 mg/kg/m.c. |
| Dorośli | Jednoraz. | 200-300 mg | 400 mg | 600-800 mg |
| | Dobowa | 1200 mg | 1800 mg | 2400-3200 mg |
| Stężenie we krwi | | 20-30 mg/ml | 30 mg/ml | 50-60 mg/ml |

względu na brak stosownych badań nie zaleca się stosowania leku u dzieci do 12 r.ż.

## Paracetamol (acetaminofen)

Paracetamol (acetaminofen) pełni unikalną rolę w leczeniu dzieci w każdym wieku (w tym noworodków), ponieważ jest lekiem pierwszego wyboru do leczenia gorączki i bólu.
Zastosowany w rekomendowanych dawkach jest lekiem bezpiecznym, jedynie w pojedynczych przypadkach obserwowane są niepożądane objawy – zwykle łagodne. **Dawkowanie paracetamolu u dzieci – to zazwyczaj jednorazowo 10-15 mg/kg m.c. (do 60 mg/kg m.c./dobę)**; występują różnice w określeniu dawek w różnych krajach (11). W Polsce w większości ulotek przylekowych brak jest precyzyjnego dawkowania paracetamolu u dzieci, a zarejestrowane, zalecane dawki są zbyt niskie, co sprawia iż bezpieczny paracetamol wydaje się być nieskuteczny. Większe dawki powodują znaczniejsze obniżenie ciepłoty i wydłużenie efektu (np. po 20 mg/kg m.c. czas działania wynosi 7 godz.) (12). Paracetamol jest skuteczny w leczeniu gorączki, działając przez obniżenie poziomu prostaglandyn w podwzgórzu (blokowanie syntezy i uwalniania prostaglandyn) jak również przez hamowanie działania endogennych pirogenów na przednią część podwzgórza. Nie obniża prawidłowej temperatury ciała. Skuteczność paracetamolu w głównej mierze zależy od dwóch parametrów: $T_{max}$ i $C_{max}$.
**$C_{max}$ – maksymalne stężenie zapewnia działanie przeciwgorączkowe paracetamolu przy wartościach 10-20 mg** (13).
Dla uzyskania takiego właśnie maksymalnego stężenia leku w surowicy krwi **zalecane aktualnie dawki doustne dla dzieci** (choć jeszcze nie zarejestrowane) **to: 30 mg/kg m.c. – pierwsza, a kolejne – 15 mg/kg m.c. (max. 90mg/kg m.c./dobę)** (14). (patrz tab. 3)

W 2001 roku opublikowano wyniki badania klinicznego, randomizowanego z podwójnie ślepą próbą, które obejmowało 121 gorączkujących (39-40°C) chłopców i dziewczynek w wieku od 4 m-cy do 9 lat. Jedna grupa dzieci (62) otrzymała pierwszą dawkę acetaminofenu 30mg/kg m.c., druga grupa (59) 15 mg/kg m.c.. Czas konieczny do obniżenia temp. poniżej 38,5°C był znamiennie krótszy w pierwszej grupie (110 -+/- 94 min vs. 139 +/- 113 min). Spadek temperatury miał wyższe wartości w pierwszej grupie w porównaniu z drugą (2,3 +/- 0,7°C vs. 1,7 +/- 0,6°C). Temperatura poniżej 38,5°C utrzymywała się dłużej w grupie dzieci po dużej dawce niż po małej (250 +/- 92 min vs. 185 +/- 121 min). Niepożądane objawy pod postacią hipertermii, hipotermii, wymiotów odnotowano u 6 dzieci w grupie 30 mg i u 5 w grupie 15 mg. W obydwu grupach lek był równie dobrze tolerowany. Dwoje dzieci wymagało kolejnej dawki acetaminofenu, która wynosiła 15 mg/kg. Powyższa praca jest dobrą podstawą do zmiany poglądu na dawkowanie paracetamolu. Wówczas bezpieczny paracetamol będzie zawsze skuteczny. Należy jednak pamiętać, iż po zwiększeniu jednorazowych dawek, **dobowa dawka paracetamolu nie może przekraczać 90 mg/kg m.c.** (14).
**Również konwencjonalna dawka doodbytnicza 25 mg/kg m.c./dawkę dla dzieci jest aktualnie kwestionowana.** Birmingham i wsp. badając u dzieci farmakokinetykę paracetamolu po podaniu doodbytniczym 10, 20, 30 mg/kg m.c. stwierdzili, że tylko dawka 30 mg daje oczekiwane stężenie

**Tab. 3. Zarejestrowane dawkowanie paracetamolu dla niemowląt w wieku 0-6 m-cy (60 mg/kg m.c./24 godz.)** [Dla dzieci: do 3 m.ż. na zlecenie lekarza, powyżej 3 m.ż. – bez recepty (120 mg paracetamolu w 5 ml)]

| M.c. w kg | Pierwsza dawka | | Kolejne dawki | | Odstęp między dawkami w godz. | Ilość dawek /24 godz. | Dobowa | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 15 mg /kg/ dawkę | ml /dawkę | 10 mg /kg /dawkę | ml /dawkę | | | dawka (60 mg /kg/) | ilość preparatu w ml |
| 4 | 60 mg | 2,5 ml | 40 mg | 1,66 ml | 4-5 | 5 | 240 mg | 10 ml |
| 5 | 75 mg | 3,125 ml | 50 mg | 2,0 ml | 4-5 | 5 | 300 mg | 12,5 ml |
| 6 | 90 mg | 3,75 ml | 60 mg | 2,5 ml | 4-5 | 5 | 360 mg | 15 ml |
| 7 | 105 mg | 4,375 ml | 70 mg | 2,9 ml | 4-5 | 5 | 420 mg | 17,5 ml |
| 8 | 120 mg | 5 ml | 80 mg | 3,3 ml | 4-5 | 5 | 480 mg | 20 ml |
| 9 | 135 mg | 5,625 ml | 90 mg | 3,75 ml | 4-5 | 5 | 540 mg | 22,5 ml |
| 10 | 150 mg | 6,25 ml | 100 mg | 4,1 ml | 4-5 | 5 | 600 mg | 25 ml |
| 12 | 180 mg | 7,5 ml | 120 mg | 5 ml | 4-5 | 5 | 720 mg | 30 ml |
| 14 | 210 mg | 8,75 ml | 140 mg | 5,8 ml | 4-5 | 5 | 840 mg | 35 ml |

leku w surowicy (10-20 mg/ml), jednak dopiero po 2-3 godz. od podania. Badanie potwierdziło wcześniejsze spostrzeżenia o nieregularności i opóźnionym wchłanianiu paracetamolu podanego per rectum. Bazując na tym badaniu, **autorzy zalecają wstępną dawkę doodbytniczą = 40 mg/kg m.c./dawkę przy zachowaniu dobowej dawki 90 mg/kg m.c./24 godz.** (15). Powyższe obserwacje potwierdzili badacze z Manchester porównując stężenie paracetamolu w surowicy krwi w dwóch grupach dzieci o wadze powyżej 25 kg, które otrzymały 1 dawkę paracetamolu w czopkach 1 g lub 40 mg/kg m.c.. Próbki krwi pobrano w 2, 3, 4, 5 godz. od podania leku. U większości dzieci po 1 g paracetamolu nie odnotowano oczekiwanego stężenia leku (7.8 vs 15,9 mg/l) (16).

Przedstawione prace pokazują, **że skuteczność przeciwgorączkowa paracetamolu jest zależna od dawki** (17,18). Po małych dawkach obniżenie gorączki następuje po kilku godzinach od pierwszej dawki, czyli wtedy gdy lek osiągnie stężenie terapeutyczne w surowicy krwi.

**Karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do stosowania paracetamolu.** Jest on wydzielany z mlekiem matki w stężeniach odpowiadających stężeniom w surowicy. Jednorazowe dawki 1,0 g (max. 4 g/dobę) dla matki wydają się bezpieczne dla dziecka (17).

**Paracetamol jest jedynym lekiem przeciwgorączkowym bez recepty zarejestrowanym od 3 m. życia i rekomendowanym dla noworodków (w tym dla wcześniaków) na zlecenie lekarza.**

Również w tej grupie wieku acetaminofen jest lekiem bezpiecznym, pozbawionym działań niepożądanych, bowiem nie

**Tab. 4. Dawkowanie paracetamolu dla dzieci w wieku powyżej 6 m-cy (90 mg/kg m.c./24 godz.).** [Dawki aktualnie zalecane, ale niezarejestrowane; jedynie na zlecenie lekarza. (120 mg parcetamolu w 5 ml)]

| M.c. w kg | Pierwsza dawka | | Kolejne dawki | | Odstęp między dawkami w godz. | Ilość dawek /24 godz. | Dobowa dawka (90 mg/kg/) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 30 mg /kg/ dawkę | ml /dawkę | 15 mg /kg /dawkę | ml /dawkę | | | |
| 4 | 120 mg | 5 ml | 60 mg | 2.5 ml | 4-5 | 5 | 360 mg |
| 5 | 150 mg | 6,25 ml | 75 mg | 3,125 ml | 4-5 | 5 | 450 mg |
| 6 | 180 mg | 7,5 ml | 90 mg | 3,75ml | 4-5 | 5 | 540 mg |
| 7 | 210 mg | 8,75 ml | 105 mg | 4,375 ml | 4-5 | 5 | 630 mg |
| 8 | 240 mg | 10 ml | 120 mg | 5 ml | 4-5 | 5 | 720 mg |
| 9 | 270 mg | 11,25 ml | 135 mg | 5,625 ml | 4-5 | 5 | 810 mg |
| 10 | 300 mg | 12,5 ml | 150 mg | 6,25 ml | 4-5 | 5 | 900 mg |
| 12 | 360 mg | 15 ml | 180 mg | 7,5 ml | 4-5 | 5 | 1080 mg |
| 14 | 420 mg | 17,5 ml | 210 mg | 8,75 ml | 4-5 | 5 | 1260 mg |
| 16 | 480 mg | 20 ml | 240 mg | 10 ml | 4-5 | 5 | 1440 mg |
| 18 | 540 mg | 22,5 ml | 270 mg | 11,25 ml | 4-5 | 5 | 1620 mg |
| 20 | 600 mg | 25 ml | 300 mg | 12,5 ml | 4-5 | 5 | 1800 mg |

wykazuje wpływu na agregację płytek krwi, na śluzówkę żołądka i na przewód tętniczy Botalla. Oczekiwane średnie stężenie terapeutyczne 10 mg/l można uzyskać po doustnej dawce 25 mg/kg m.c./dobę u wcześniaków urodzonych w 30 tygodniu ciąży, 45 mg/kg m.c./dobę w 34 tyg., 60 mg/kg m.c./dobę u dzieci urodzonych o czasie i 90 mg/kg m.c./dobę w 6 m.ż. Dostępność biologiczna leku podawanego w formach doodbytniczych zależy od podłoża i maleje z wiekiem. Oczekiwane $C_{max}$ można uzyskać po 25 mg/kg m.c./dobę dla czopków żelatynowych lub 30 mg/kg m.c./dobę dla trójglicerydowych u wcześniaków urodzonych w 30 tyg. ciąży; dawki paracetamolu muszą być proporcjonalne do wieku ciążowego, tak że w 6 m.ż. dziecko powinno otrzymać 90mg/kg m.c./dobę w czopkach żelatynowych lub 120 mg/kg m.c./dobę w czopkach triglicerydowych (18). Skuteczność i bezpieczeństwo paracetamolu u dzieci są dobrze poznane. **Ryzyko toksycznych reakcji po paracetamolu jest wielokrotnie niższe u dzieci niż u dorosłych.** Jednak nawet pojedyncze przypadki zatrucia są analizowane bardzo dokładnie z uwagi na powszechne stosowanie tego leku u dzieci (19).

Dane z 66 ośrodków ostrych zatruć w USA z 1997 r. wykazały, iż acetylocysteina (antidotum w zatruciach) zastosowana była w 10 000 przypadków zatrucia paracetamolem (w 422 przypadkach u dzieci < 12 r.ż.). 94 pacjentów zmarło (w tym 4 dzieci < 18 r.ż.); w większości przypadków miało miejsce przedawkowa-

nie leku, w przeważającej części w celu samobójstwa, 25% zgonów stanowiły przypadki niezamierzonego przedawkowania leku (N=10) i nieprawidłowego użycia leku (N=14) (20). Znane powszechnie bezpieczeństwo acetaminofenu często jest przyczyną nieuważnego zażywania, które prowadzi do przedawkowania szczególnie u pacjentów obciążonych ryzykiem zatrucia (dzieci z ciężkim odwodnieniem w przebiegu biegunki lub wymiotów, zażywający leki hepatotoksyczne).

Niezrozumienie instrukcji dotyczącej sposobu dawkowania, nieprawidłowe posługiwanie się miarką dołączoną do leku, brak znajomości ulotki, to wg Rivera-Penera podstawowe przyczyny zatrucia acetaminofenem (21).

Zastosowanie preparatów o opóźnionym uwalnianiu bez wydłużenia przerwy między dawkami, stosowanie preparatów złożonych bez znajomości składników, nadzorowanie dzieci i podawanie leków przez rówieśników to następne przyczyny przedawkowania acetaminofenu.
Ostatnio sugeruje się, iż nadwaga i nieprawidłowo prowadzona cukrzyca również mogą przyczyniać się do zatrucia acetaminofenem.
**Acetaminofen w postaci doodbytniczej częściej niż w doustnej prowadzi do zatrucia**, ponieważ ta postać leku w pojedynczych przypadkach sprzyja powstawaniu nawet 10 x wyższego stężenia maksymalnego w surowicy, a w większości przypadków wartości stężeń leku nie osiągają poziomów zapewniających jego skuteczność (22). Czas konieczny do uzyskania stężenia terapeutycznego leku po postaci doodbytniczej jest dłuższy niż po doustnej i wymagana przerwa między dawkami jest dłuższa (6-8 godzin) (23). Lek w czopku jest rozmieszczony nierównomiernie, co przy częstych praktykach dzielenia tej postaci daje nierówne dawki leku w uzyskanych częściach. Również różne podłoża stosowane w produkcji i przygotowaniu czopków w różny sposób wpływają na wchłanianie czynnej substancji co owocuje różnicami w biodostępności leku (24).

**Acetaminofen w dawce zapewniającej poziom terapeutyczny jest lekiem najbezpieczniejszym spośród dostępnych bez recepty leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych**, co przejawia się m.in. dużą rozpiętością między maksymalnym stężeniem leczniczym a minimalnym stężeniem toksycznym (p. tab. 5), jednak należy mieć świadomość, że przedawkowany paracetamol jest hepatotoksyczny.

Jednorazowe spożycie dawki 10x większej niż rekomendowana ma potencjalnie toksyczny wpływ na organizm; 150 mg/kg m.c./24 godz. (>10 g) może spowodować ostrą niewydolność wątroby (25, 26). Granicz-ną dawkę toksyczną 150 mg/kg m.c. przyjęto w oparciu o badania, które obejmowały dorosłych. Nie ma takich badań u dzieci. Jednak dane z piśmiennictwa, szczególnie praca opublikowana przez Anderson oraz 30 lat doświadczeń ze stosowaniem acetaminofenu wskazują, iż **dzieci są mniej wrażliwe na przedawkowanie acetaminofenu niż dorośli.**
Jest kilka cech anatomicznych decydujących o mniejszej wrażliwości dzieci na duże dawki acetaminofenu: ich nerki i wątroba są większe w stosunku do masy ciała, niż u dorosłych. Maxwell, w oparciu o dane z wielu źródeł, stworzył siatki centylowe i określił procent, jaki stanowi

Tab. 5. Porównanie stężeń leczniczych i toksycznych leków przeciwgorączkowych

| Lek | Maksymalne stężenie lecznicze | Minimalne stężenie toksyczne |
|---|---|---|
| Kwas acetylosalicylowy | 150 μg/ml | 200 μg/ml |
| Ibuprofen | 60 μg/ml | 100 μg/ml |
| Naproxen | 100 μg/ml | 200 μg/ml |
| Paracetamol | 20 μg/ml | 150 μg/ml |

masa danego organu w stosunku do masy ciała. I tak u dziecka w 1 roku życia wątroba stanowi 4% całego ciała, w 2-gim – 3,6%, w 5-tym – 3%, w 18-tym – 2,4%. Nerki w 1 roku życia stanowią 0,7% masy całego ciała, w 2-gim – 0,74%, w 5-tym – 0,66%, w 18-tym – 0,42%. Zatem masa wątroby rocznego dziecka jest 1,67 x większa niż masa wątroby osoby dorosłej mierzonej jako procent masy ciała. Graniczna dawka paracetamolu – 150 mg/kg m.c. określona w badaniach przeprowadzonych wśród dorosłych, dla dziecka w wieku 1 rok wynosi 1,67 x 150 = 250 mg/kg m.c. obliczając dawkę paracetamolu w przeliczeniu na kg masy ciała. Te relatywnie większe nerki i wątroba u dzieci tłumaczą, dlaczego dawki leków w mg/kg m.c. muszą być większe u dzieci niż dorosłych aby uzyskać terapeutyczne stężenie leku w surowicy krwi (27).

Nomogram Rumack-Matthew często wytycza drogę postępowania w zatruciu acetaminofenem. Linia prosta biegnie od stężenia acetaminofenu w surowicy krwi = 150 mg/l w 4 godz. do 5 mg/l w 24 godz. od spożycia. Stężenia leku w 4 godz. > 150 mg/l, 250 mg/l, 300 mg/l związane są odpowiednio z 25%, 40% i 100% ryzykiem ostrego uszkodzenia wątroby. W jednym z oddziałów intensywnej terapii dziecięcej w Nowej Zelandii przeanalizowano dawki spożytego w nadmiarze acetaminofenu i odpowiadające im stężenia w surowicy krwi. Przy spożytych dawkach < 230 mg/kg m.c. maksymalne stężenia w 4 godz. zawsze były mniejsze niż 200 mg/l (28).

## WSPOMAGAJĄCE LECZENIE GORĄCZKI

**Okłady chłodzące** są skuteczne, jeśli dziecko otrzymało wcześniej działający ośrodkowo lek przeciwgorączkowy; inaczej bowiem ośrodek termoregulacji będzie utrzymywał zmienione procesy fizjologiczne dla zachowania już istniejącej wyższej temperatury ciała.

Ze szczególną ostrożnością u dzieci wysoko gorączkujących, u których nastąpiło obkurczenie naczyń powinny być wykonywane **kąpiele chłodzące**. Okłady i kąpiele chłodzące mogą u nich prowadzić do nasilenia obkurczenia naczyń skórnych i w konsekwencji do wzrostu ilości zatrzymanego ciepła (3).

**Roztwory alkoholu z wodą i lód** obniżają temperaturę ciała zbyt gwałtownie, co może spowodować pogorszenie samopoczucie pacjenta i wzrost ryzyka poważnych powikłań. Ostre napady hipoglikemii z towarzyszącą śpiączką mogą

być skutkiem nadmiernego ochłodzenia wodnym roztworem alkoholu (3).

**Środki zaradcze**, do których należą: odkrycie dziecka w łóżeczku, zdjęcie ciepłego ubrania, obniżenie temperatury w pokoju, przewietrzenie, są zlecane zwłaszcza u niemowląt. Przywrócenie wewnątrznaczyniowej objętości u pacjentów odwodnionych i **utrzymanie stałego nawadniania tkanek** jest zatem zasadniczym elementem leczenia przeciwgorączkowego u dzieci (3).

**Wybór postępowania** z dzieckiem gorączkującym zależy od aktualnej ciepłoty ciała oraz obecności dodatkowych obciążeń, do których zalicza się choroby serca, płuc, choroby metaboliczne i neurologiczne oraz możliwość pojawienia się drgawek (u dziecka z obciążeniami genetycznymi).

**PIŚMIENNICTWO:**


1. Nelson W.E. Textbook of Pediatrics. 15th edition. 1996, edited by W.B. Saunders Company.
2. Hathaway W.E. eta al.: Current Pediatric Diadnosis and Treatment. 1993, edited by Appleton & lange).
3. Hoekelman RA: Primary Pediatric Care. Sec.edit. 1987, Edited by Mosby Year Book.
4. Danysz A. Farmakologia. 1968, wydana przez PZWL w W-wie.
5. Przewodnik farmakoterapii 1995 Nr 1 (red. zbiorowa); Instytut Leków, W-wa. 1995.
6. Ibuprofen. Mosby's Drug Consult. Copyright 2002, Mosby, Inc.
7. Ibuprofen, Drug Information., Medline Plus.
8. Radzikowski A: Ibuprofen w zawiesinie. Wydane przez Terpol.
9. Ford: Clinical Toxicology, 1st ed Copyright 2001 Saunders Company. p. 1048.
10. Naproxen. Mosby's Drug Consult. Copyright 2002, Mosby, Inc.
11. Cranswick N, Coghlan D: Paracetamol efficacy and safetyin children: the first 40 years. Am. J. Ther 2000 Mar; 7(2): 135-41.
12. Ziółkowski J., Ziółkowka H.: Ból i zastosowanie paracetamolu u dzieci. Wydawnictwo Czelej 1997.
13. Rumack BH: Aspirin versus acetaminophen; A comparative view. Pediatrics. 62: 943-1978.
14. Treluyer JM et al.: Antypyretic Efficacy of an Initial 30 mg/kg Loading Dose of Acetaminophen Versus a 15 mg/kg Maintenance Dose. Pediatrics 108(4), 2001, p. 73.
15. Birmingham PK et al.: Twenty -four hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. Anesthesiology 87: 244, 1997.
16. Howell TK, Patel D.: Plasma Paracetamol concentrations after different doses of rectal paracetamol in older children A comparison of 1g vs. 40 mg/kg. Anesthesia 2003 Jan; 58(1) 69-73.
17. Wilson JT. Et al.: Efficacy,disposition and pharmacodynamics of aspirin, acetaminophen, and choline salicylate in young febrile children.Ther Drug Monit 1982; 4: 147-180.
18. Temple AR et al: Pediatric dosing of acetaminophen. Pediatr Pharmacol (NY) 1983; 3: 321-327.
19. American Academy of Pediatrics- Committee on Drugs: Acetaminophen Toxicity in Cildren. Pediatrics Vol. 108, No 4. October 2001.
20. Litovitz TL et al.: 1997 annual report of the American Assiciation of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am.J. Emerg Med 1998; 16: 443-497.
21. Rivera-Penera T et al.: Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. J. Pediatric 1997: 130; 300-304.
22. Birmingham PK. Et al.: Twenty-four-hour pharmacocinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. Anasthesiology. 19997; 87: (244-252).
23. van Lingen RA. Et al.: Multiple-dose pharmacocinetics of rectally administered acetaminophen in term infants. Clin Pharmacol Ther. 1999; 66: 509-515.
24. Cullen S. et al: Paracetamol suppositories: a comparative study. Arch Dis Child. 1989; 64: 1504-1505.
25. Cranswick N., Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children; the first 40 years. Am. J. Ther 2000 Mar; 7(2): 135-41.
26. Draganow P. et al.: Alkohol- acetaminophen syndrome. Postgraduate Medicine. Vol.107, No1, Jan 2000.
27. Kleiber M: Body size and metabolism. Hilgardia. 1932.p.48-53 (Tenenbein M.: Why young children are resistant to acetaminophen poisoning. The Journal of Pediatrics 137(6); 2000: p 891).
28. Anderson B.J. et al.: Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. Copyright 1999 by Mosby, Inc.