
Bruk av paracetamol til voksne

LEGEMIDLER I PRAKSIS

TARJEI RYGNESTAD

Email: tarjei.rygnestad@legemidler.no
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim
og
Institutt for laboratoriemedisin

OLAV SPIGSET

Email: olav.spigset@legemidler.no
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim
og
Avdeling for legemidler

Paracetamol har god febernedsettende og smertestillende virkning hos voksne. I en peroral startdose på 20 mg/kg etterfulgt av 15 – 20 mg/kg hver 4. – 6. time er det god effekt på akutte og kroniske milde til moderate smerter. Effekten kommer raskest ved inntak av brusetabletter eller mikstur. Ved bruk av stikkpiller er biotilgjengeligheten 50 – 80 % sammenliknet med tabletter. Dosen må som regel fordobles i forhold til oral dosering. Absorpsjonen er langsom, og eventuell effekt kan komme først etter flere timer. På grunn av den variable absorpsjonen kan man komme opp i potensielt toksiske doser hvis stikkpiller brukes over tid. Paracetamol bør fortrinnsvis administreres per os.

Paracetamol (N-acetyl-p-aminofenol) er et syntetisk ikke-opioid medikament. Det ble først tatt i bruk på slutten av 1800-tallet, men bruken var beskjedent før det i midten av forrige århundre ble påvist at effekten av de smertestillende og febernedsettende medikamentene acetanilid og fenacetin skyldes metabolitten paracetamol.

Paracetamol brukes til behandling av milde til moderate smerter og feber og er i dag det mest brukte smertestillende og febernedsettende medikament i Norge. Forbruket i 1999 var 20,7 definerte døgndoser (DDD)/1 000 innbyggere, noe som tilsvarer at hver nordmann i gjennomsnitt tok en tablett på 500 mg hver 8. dag. Det var i 1999 det reseptfrie legemidlet som hadde høyest omsetning.

Virkningsmekanisme og egenskaper

Virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt, og effekten kan skyldes flere mekanismer. Paracetamol er en potent hemmer av prostaglandinsyntesen i sentralnervesystemet, men har kun moderat antiinflammatorisk effekt. Det er også blitt antydnet at paracetamol kan hemme substans P- og N-metyl-D-aspartat (NMDA)-mediert hyperalgesi og redusere danningen av nitrogenoksid (NO).

Paracetamol har ingen klinisk signifikant effekt på koagulasjonen og er ikke vanedannende. Det utvikles ingen toleranse overfor den smertestillende og febernedsettende effekten.

Farmakokinetikk

Hos voksne har paracetamol en gjennomsnittlig halveringstid på 2,3 timer, med en variasjon på fra 1,5 til 3,0 timer. En nedre effektiv terapeutisk serumkonsentrasjon på 65 µ mol/l gjelder for både den smertestillende og den febernedsettende effekten.

Paracetamol metaboliseres hovedsakelig i leveren til glukuronider og sulfat, mens en liten del metaboliseres av cytokrom P-450 (CYP)-systemet til en meget reaktiv og potensielt toksisk metabolitt (N-acetyl-P-benzoquinoneimin, NAPQI). Denne bindes normalt til glutation, som dermed forhindrer leverskade. Flere CYP-isoenzymer er ansvarlig for oksidasjonen av paracetamol til NAPQI, men mest isoenzymet CYP2E1.

Effekt

Paracetamol har en febernedsettende effekt som er sammenliknbar med effekten til acetylsalisylsyre.

Paracetamol har god effekt på mild til moderat akutt og kronisk smerte. Effekten på akutte smerter er bedre enn for dekstropopoksyfen og tramadol, men ikke så god som for antiflogistika (NSAID-preparater) (1). Paracetamol har også en morfinsparende effekt ved postoperativ smerte (2).

Administrasjonsformer

Paracetamol kan gis intravenøst, oralt og rektalt. Den intravenøse formen (propacetamol, som raskt omdannes til paracetamol) er ikke registrert i Norge. Pga. lokal irritasjon bør propacetamol gis som infusjon. Paracetamol absorberes praktisk talt ikke fra magesekken, men raskt fra tynntarmen. Absorpsjonen er derfor avhengig av magesekkens tømmingshastighet. Ved oral administrasjon vil om lag 80 % av dosen nå systemisk sirkulasjon, noe lavere ved lav dosering (500 mg) enn ved høy dosering (1 000 mg) (3). Maksimal serumkonsentrasjon nås ca. 30 minutter etter inntak av brusetabletter og etter 45 – 60 minutter når man tar vanlige tabletter (4) (fig 1). Etter inntak av brusetabletter får man tilsvarende raskere smertestillende effekt (5). Hvis man tar medikamentet med mat, er absorpsjonen variabel, og det tar dobbelt så lang tid før man når maksimal serumkonsentrasjon (6, 7).

Ved bruk av stikkpiller er absorpsjonen svært variabel. Biotilgjengeligheten er 50 – 80 % sammenliknet med oral administrasjon (6). Absorpsjonen er blant annet avhengig av hvor gammel stikkpillen er, stikkpillens oppbygning og størrelse samt antallet stikkpiller som gis. Det kan også ha noe å si hvor høyt opp i rectum man plasserer stikkpillen. Maksimal serumkonsentrasjon er 50 – 70 % av den man får ved peroral dosering og kommer etter 2 – 6 timer. Etter enkeltdosering av stikkpiller kommer konsentrasjonen ofte ikke over nedre effektive terapeutiske serumkonsentrasjon (8) (fig 1). Stikkpiller egner seg derfor dårlig til behandling av akutte smerter, med mindre man allerede er oppe i analgetisk serumkonsentrasjon.

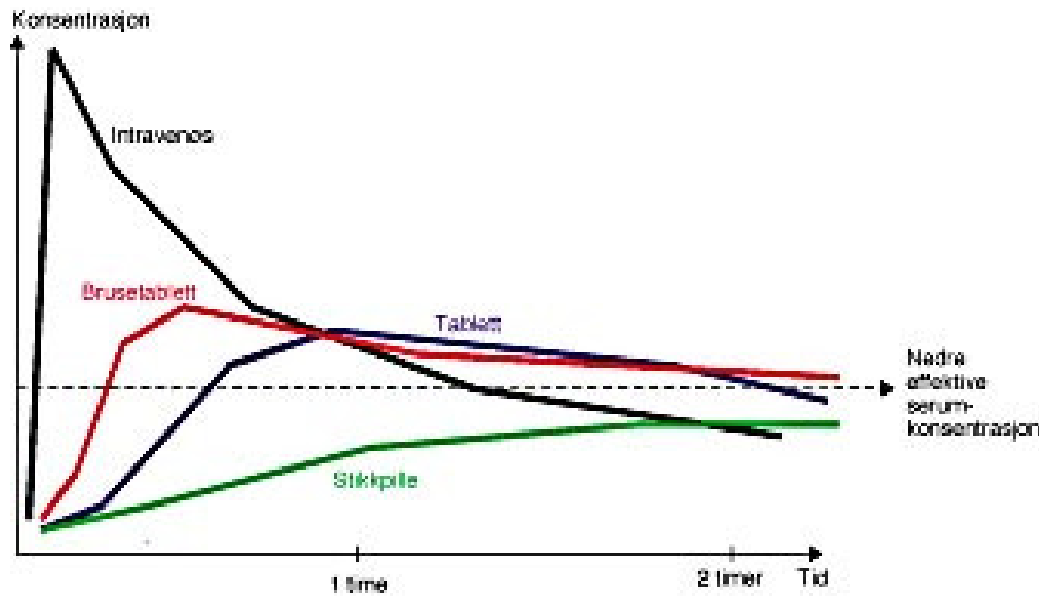
Dosering

Konvensjonell peroral dosering av paracetamol er 500 – 1 000 mg hver 4. – 6. time. I de studiene der man har påvist dårlig smertestillende effekt av paracetamol, kan dette skyldes for lav dosering, for langt doseringsintervall, smertetypen og måten midlet er gitt på.

En peroral dose på 1 000 mg har vist seg å ha god og relativt rask effekt på akutt og postoperativ smerte. Denne dosen gir bedre effekt enn 500 mg, mens økning til 2 000 mg ikke er vist å gi bedre smertelindring (9). Ut fra farmakokinetiske data er det rasjonelt å gi en startdose på 15 – 20 mg/kg per os etterfulgt av 15 mg/kg hver 4. – 6. time. Med den høyeste doseringen kommer man noe raskere over nedre effektive terapeutiske konsentrasjon. Ved dosering hver 6. time får en person på 75 kg en startdose på 1 500 mg etterfulgt av 1 125 mg hver 6. time. Dette gir en døgndose på 4 875 mg første døgn, deretter 4 500 mg daglig eller 60 mg/kg som vedlikeholdsdose. Ved dosering hver 4. time blir vedlikeholdsdosen 87 mg/kg.

Ved bruk av stikkpiller, med en biotilgjengelighet på 50 % sett i forhold til peroral dosering, vil man med en dose på 15 mg/kg hver 4. time (1 125 mg for en person på 75 kg) nå en likevektskonsentrasjon på 50 – 80 μ mol/l etter 16

timer (10). Før dette vil serumkonsentrasjonen kun sporadisk være over nedre effektive terapeutiske nivå. Ved å gi en bolusdose på 50 mg/kg etterfulgt av 30 mg/kg hver 6. time vil man raskt komme over nedre effektive serumkonsentrasjon, og den vil variere mellom 60 og 120 μ mol/l. For en person på 75 kg blir dette en startdose på 3 750 mg rektalt etterfulgt av 2 250 mg hver 6. time. Dette gir en døgndose på 10 500 mg første dogn, deretter 9 000 mg daglig som vedlikeholdsdose. Ved bruk av stikkpiller bør man derfor opp i en dose på 40 mg/kg for å få effekt. I studier der man har gitt 1 000 – 2 000 mg paracetamol rektalt i forbindelse med operasjoner, har man kun påvist beskjeden effekt på grunn av variabel og ofte dårlig og langsom absorpsjon.



Figur 1 Blodkonsentrasjonen av paracetamol ved ulike administrasjonsformer. Den stiplede linjen antyder nedre effektive terapeutiske serumkonsentrasjon. Legg merke til den meget langsomme absorpsjonen fra stikkpiller. Brusetabletter og mikstur absorberes raskere enn vanlige tabletter

Bivirkninger og toksisitet

Paracetamol har en svært gunstig effekt- og bivirkningsprofil sammenliknet med alternative medikamenter. Midlet kan imidlertid gi både lever- og nyreskade hvis ikke glutationslageret er stort nok til å avgifte den toksiske metabolitten NAPQI. Dette kan skje ved avansert leversvikt, alvorlig underernæring eller hvis det dannes uvanlig store mengder NAPQI, som ved leverenzyminduksjon (bruk av antiepileptika, etanolmisbruk). Ved enkeltinntak på over 120 mg/kg eller ved døgndoser over 75 – 90 mg/kg/døgn er det fare for leverpåvirkning. Ved peroral dosering vil man holde seg innenfor denne grensen. Ved lengre tids bruk av stikkpiller vil man på grunn av den variable og ofte dårlige absorpsjonen kunne komme opp i en potensielt toksisk dose hvis man skal få effekt. Hvis bruk av stikkpiller er nødvendig en periode, bør denne være så kort som mulig.

Det har vært rapportert leversvikt etter påstått inntak og terapeutiske doser paracetamol, spesielt ved etanolmisbruk, men dokumentasjonen for at dette virkelig har vært tilfellet, er blitt sterkt imøtegått i den senere tid (11).

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Tabell 1

En oversikt over anbefalt og effektiv dosering ved forskjellige administrasjonsformer av paracetamol til voksne

| | Bolus | | | | Vedlikehold hver 6. time | | | |
|---------|----------|--------------|------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| | mg/kg | | mg/75 kg | | mg/kg | | mg/75 kg | |
| | Anbefalt | Effektiv | Anbefalt | Effektiv | Anbefalt | Effektiv | Anbefalt | Effektiv |
| Oralt | 15 – 20 | 15 – 20 | 1 125 – 1 500 | 1 125 – 1 500 | 10 – 15 | 15 | 750 – 1 125 | 1 125 |
| Rektalt | 20 | 40 – 50 1 | 1 500 | 3 000 – 3 750 ¹ | 15 | 30 ¹ | 1 125 | 2 250 ¹ |

¹ Disse dosene er potensielt toksiske, idet man kan tenkes å få toksiske konsentrasjoner hos personer som av en eller annen grunn absorberer paracetamol i betydelig høyere grad enn gjennomsnittet. Stikkpiller bør benyttes over så kort periode som mulig

Hovedbudskap

- Paracetamol er et effektivt smertestillende og febernedsettende medikament
- Paracetamol absorberes godt ved peroral dosering, og raskest ved bruk av mikstur eller brusetabletter
- I dagens anbefalte dosering vil man ha variabel og ofte dårlig effekt av paracetamol når det gis som stikkpiller

LITTERATUR

1. McQuay HJ, Moore RA. Paracetamol with and without codeine in acute pain. I: An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press, 1998: 58 – 63.
2. Peduto-VA, Ballabio-M, Stefanini-S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. Acta Anaesth Scand 1998; 42: 293 – 8.

3. Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11: 283 – 6.
4. Rygnestad T, Zahlén K, Samdal F. Absorption of effervescent paracetamol tablets relative to ordinary paracetamol tablets in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 141 – 3.
5. Nørholt SE, Ganry H, Skoglund L, Insuasty JH, Sindet-Pedersen S, Tagesen J et al. Faster onset of analgesia with effervescent acetaminophen (Efferalgan) compared to non-effervescent acetaminophen. A double-blind placebo controlled study. Abstract, 9th world congress on pain. Seattle: IASP Press, 1999: 449.
6. Paulsen H, Kreilgård B. Bioavailability of paracetamol after single oral and rectal administration. *Arch Pharm Chem Sci Ed* 1984; 14: 97 – 102.
7. Paintaud G, Thibault P, Queneau P-E, Magnette J, Bérard M, Rumbach L et al. Intraindividual variability of paracetamol absorption kinetics after a semi-solid meal in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 355 – 9.
8. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Schouenborg L, Rasmussen M. High-dose rectal and oral acetaminophen in postoperative patients – serum and saliva concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 302 – 6.
9. Skoglund LA, Skjelbred G, Fyllingen G. Analgesic efficacy of acetaminophen 1 000 mg, acetaminophen 2 000 mg, and the combination of acetaminophen 1 000 mg and codeine phosphate 60 mg versus placebo in acute postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1991; 11: 364 – 9.
10. Anderson BJ, Holford NHG. Rectal paracetamol regimens: determination by computer simulation. *Paediatr Anaesth* 1997; 7: 451 – 5.
11. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 291 – 301.

Publisert: 30. november 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. juli 2026.