



Bruk av paracetamol til barn

Anbefalt startdose av paracetamol til barn er opptil 20 mg/kg, etterfulgt av 10–15 mg/kg inntil hver 6. time ved alle administrasjonsformer. Premature og nyfødte har imidlertid redusert evne til å skille ut paracetamol, og biotilgjengeligheten av stikkpiller er høy. Hos premature og i neonatalperioden anbefales det derfor at doseringsintervallet økes. I den første tiden etter neonatalperioden blir doseringen gradvis lik doseringen til voksne. Ved bruk av stikkpiller må dosen økes for å få effekt. Barn har større kapasitet enn voksne til å eliminere paracetamol gjennom kobling til sulfat. Det kan være noe av årsaken til at barn ser ut til å være mindre utsatt for paracetamoltoksisitet enn voksne.

Paracetamol er det mest brukte febernedsettende og smertestillende medikamentet til barn. Medikamentets egenskaper og farmakokinetikk er omtalt i en tidligere artikkel i spalten Legemidler i praksis (1). Denne artikkelen omtaler spesielle forhold når det gjelder bruken av medikamentet til barn.

Til smertelindring hos barn har det tradisjonelt vært anbefalt en startdose på 15–20 mg/kg, etterfulgt av 10–15 mg/kg inntil hver 6. time ved alle administrasjonsformer (2). En slik anbefaling har imidlertid ikke tatt hensyn variasjon i biotilgjengelighet og endringer i farmakokinetikken med økende alder.

Absorpsjon

Etter oral dosering absorberes paracetamol fullstendig fra tarmen, men pga. førstepassasjeeliminering i tarmveggen og i leveren når kun 80% systemisk sirkulasjon. Absorpsjonen ved rektal administrasjon, spesielt ved bruk av stikkpiller, er variabel og avhengig av alder. Biotilgjengeligheten er den samme ved oral og rektal administrasjon hos premature og neonatale, mens den er lavere ved rektal administrasjon hos eldre barn (og voksne). Biotilgjengeligheten av paracetamol stikkpiller er i gjennomsnitt kun halvparten av den orale biotilgjengeligheten hos eldre barn, men den er svært variabel, og enkelte barn absorberer paracetamol fra stikkpiller godt (3, 4). Dette betyr at hos neonatale (alder < 1 md.) når en større del av dosen systemisk sirkulasjon og gir effekt (3, 5) og at effekten av konvensjonell dosering med stikkpiller på 20 mg/kg rektalt blir dår-

Tarjei Rygnestad

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

Olav Spigset

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

lig etter neonatalperioden (6). Dosen ved bruk av stikkpiller er derfor lavere hos de minste barna sammenliknet med eldre barn og voksne (tab 1). Maksimal serumkonsentrasjon kommer senere etter rektal enn etter oral administrasjon i alle aldersgrupper og er høyest hos de aller yngste (7).

Farmakokinetikk (fig 1)

Nyfødte har et umodent glukuroniderings-system, mens kapasiteten for binding til sulfat er større og er den viktigste utskillingsveien, noe som varer helt opp til 9–12 års alder (7, 8). Cytokrom P-450 (CYP)-systemet metaboliserer paracetamol til den meget reaktive metabolitten NAPQI (N-acetyl-P-benzoquinoneimin), som er ansvarlig for paracetamolets toksisitet. CYP-systemet er umodent og har lavere aktivitet hos nyfødte enn hos eldre barn og voksne (7). Aktiviteten i dette enzymsystemet øker gradvis første leveår, og vil ved ett års alder ha nådd samme aktivitet som hos voksne. Både hos

Hovedbudskap

- Paracetamol er et effektivt smertestillende og febernedsettende medikament hos barn og bør være førstevalget ved moderat sterke smerter og feber
- Barn er mindre utsatt for den levertoksiske effekten av paracetamol, vesentlig pga. økt utskilling som sulfat
- Hos premature og i de første levemånedene må doseringsintervallet økes pga. redusert utskillingsevne

barn og voksne utskilles kun en liten del (< 5%) uomdannet.

Halveringstiden for paracetamol er lengre hos barn enn hos voksne. For tidlig fødte har en halveringstid på 5–11 timer og hos neonatale er den på 4–10 timer, sammenliknet med rundt to timer for voksne (5, 7). Clearance er lavere hos neonatale, 4,5 l/time, sammenliknet med 14 l/time hos voksne (9). Dette gjør at doseringsintervallet må økes hos de minste barna for å unngå akkumulasjon (7).

Effekt og dosering (tab 1)

Ved tonsillektomier er det vist at man får tilfredsstillende smertestillende effekt hos 50% av barna ved en serumkonsentrasjon på 30 µmol/l. Denne andelen økte noe ved en konsentrasjon på opptil 65 µmol/l, mens effekten ikke øker nevneverdig når serumkonsentrasjonen kommer over 65 µmol/l (10, 11). Det ser derfor ut som at nedre effektive serumkonsentrasjon ligger i området 30–65 µmol/l.

Man kommer over nedre effektive serumkonsentrasjon med en oral bolusdose på 20 mg/kg (11) (tab 1). Vedlikeholdsdosen for premature er 20 mg/kg hver 12. time. For barn i alderen 0–3 måneder (dvs. i neonatalperioden og den første tiden etter denne) er vedlikeholdsdosen 15–20 mg/kg hver 8. time og for barn eldre enn tre måneder er den 15 mg/kg hver 6. time (unntaksvis hver 4. time). For å få rask effekt kan medikamentet tas som brusetablett eller mikstur. Brusetabletter inneholder imidlertid mye natrium, noe som kan være uheldig for de aller minste.

Effektiv bolusdose når man gir stikkpiller er for premature 20 mg/kg, for barn i alderen 0–3 måneder er 30 mg/kg og for barn eldre enn tre måneder er 40 mg/kg. Vedlikeholdsdosen er 20 mg/kg, med doseringsintervall for premature barn i alderen 0–3 måneder er på 12 timer og for barn eldre enn tre måneder på seks timer.

Bivirkninger og toksisitet

Paracetamol er generelt sett et trygt medikament brukt til barn, men man skal være oppmerksom på faktorene som kan øke toksisitetens fare. Flere faktorer kan bidra til at barn er mindre utsatt for lever- og nyreskader utløst av paracetamol enn voksne, slik som et umodent CYP-system og større kapasitet til å skille ut paracetamol som sulfat (fig 1) (7). Mekanismen bak paracetamolets toksisitet er den samme for barn som for voksne, der metabolitten NAPQI er det toksiske meta-

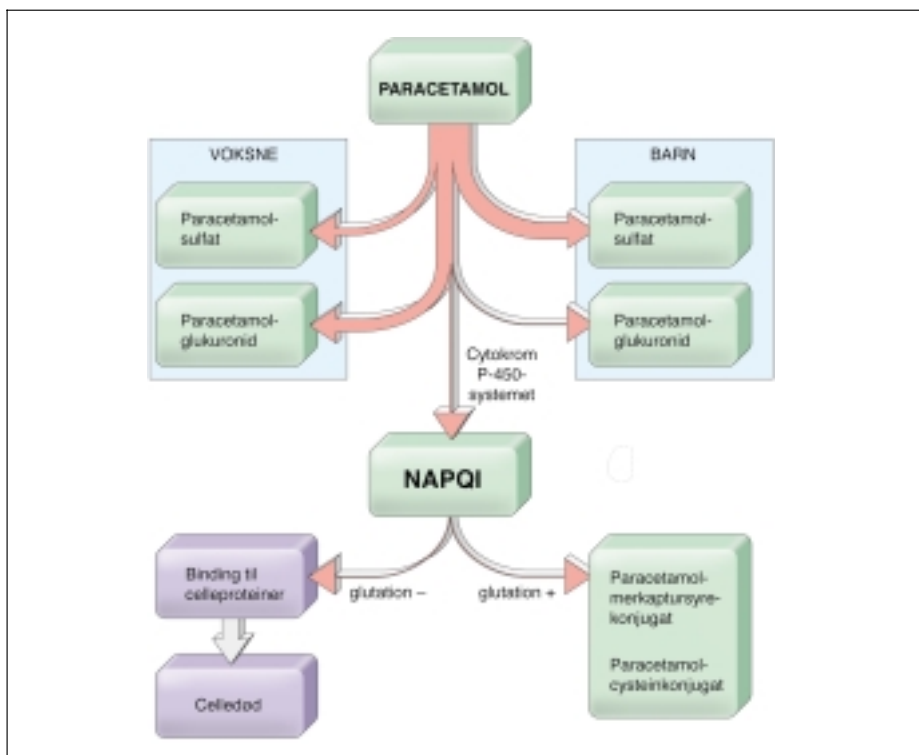
Tabell 1 Doseringsforslag (mg/kg) for paracetamol til barn i ulike aldersgrupper

Alder	Oral administrasjon			Rektal administrasjon		
	Bolus-dose (mg/kg)	Vedlikeholds-dose (mg/kg)	Intervall (timer)	Bolus-dose (mg/kg)	Vedlikeholds-dose (mg/kg)	Intervall (timer)
Prematur	20	20	12	20	20	12
0–3 md.	20	15–20	8	30	20	12
> 3 md.	20	15	(4 –) 6	40 ¹	20 ¹	6

¹ Stikkpiller bør brukes i så kort tid som mulig. De anbefalte dosene er potensielt toksiske, idet man kan tenkes å få toksiske konsentrasjoner hos barn som av en eller annen grunn absorberer paracetamol i betydelig høyere grad enn det som er vanlig

bolske produkt. Et adekvat glutatlonlager er nødvendig for å kunne ta hånd om den toksiske metabolitten, og toksiske effekter kan inntreffe hvis ikke glutatlonlageret er stort nok. Barn har normalt en større evne til nysyntese av glutatlon enn voksne, men celledskade kan skje hvis det dannes uvanlig store mengder NAPQI, som ved leverenzyminduksjon (for eksempel ved bruk av antiepileptika eller rifampicin). Det kan også skje ved sykdomstilstander der det er lavt gluta-

tionlager, som ved avansert leversvikt eller alvorlig underernæring (11). Likeledes kan den normale metabolismen av paracetamol med kobling til sulfat og glukuronsyre være forstyrret hos underernærte, dehydrerte og svært syke barn, og dette, kombinert med et lavt glutatlonlager, kan utløse leversvikt ved gjentatt bruk av høye paracetamoldoser. I slike tilfeller må man redusere døgndosen eller bruke andre smertestillende medikamenter.



Figur 1 Normalt vil < 10% av paracetamol metaboliseres til den toksiske metabolitten N-acetyl-P-benzoquinoneimin (NAPQI). Ved inntak av store doser vil glukuroniderings- og sulfateringskapasiteten mettes, og det dannes mer NAPQI via cytokrom P-450-systemet. Samtidig vil forbruket av glutatlon øke. Evnen til å avgifte NAPQI vil da avhenge av glutatlonlageret og kapasiteten til å lage nytt glutatlon. Når man gir N-acetylcystein (Mucomyst), øker leverens glutatlonlager.

Barn har større kapasitet enn voksne til å skille ut paracetamolsulfat. Cytokrom P-450-systemet er umodent hos nyfødte, og aktiviteten i dette systemet vil øke gradvis første leveår. Ved leverenzyminduksjon (f.eks. bruk av antiepileptika eller rifampicin) vil aktiviteten i CYP-systemet øke. Ved avansert leversvikt eller alvorlig underernæring med redusert mengde glutatlon i leveren vil evnen til å skille ut den toksiske metabolitten NAPQI være redusert

Ved enkeltinntak på 120 mg/kg eller mer er det fare for akutt leversvikt. Toksisitetsfaren ved bruk av paracetamol over tid er dårlig dokumentert hos barn, og den maksimale døgndosen angis noe forskjellig. De fleste angir en maksimal døgndose på 75–90 mg/kg/døgn (11). Ved akutte tilstander kan man dosere noe høyere enn ved kronisk bruk. Ved den anbefalte perorale doseringen vil man holde seg innenfor denne grensen. Ved bruk av stikkpiller i effektiv dosering vil man pga. variabel rektal absorpsjon kunne komme opp i en potensielt toksisk konsentrasjon hos dem med spesielt god absorpsjon. Pga. den variable absorpsjonen bør man bruke stikkpiller i så kort tid som mulig, med mindre man ved konsentrasjonsmålinger kan vise at man ikke kommer opp i toksiske nivåer.

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



Se også kunnskapssprøve på <http://dnlquiz.tangen.no>

Litteratur

- Rygnestad T, Spigset O. Bruk av paracetamol til voksne. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 3565–6.
- Vennerød AM, red. Norsk legemiddelhandbok 1998–99 for helsepersonell. Oslo: Norsk legemiddelhandbok I/S, 1998: 814–5.
- Hopkins CS, Underhill S, Booker PD. Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery. Arch Dis Child 1990; 65: 971–6.
- Coulthard KP, Nielson HW, Schroder M, Covino A, Matthews NT, Murray RS et al. Relative bioavailability and plasma paracetamol profiles of Panadol suppositories in children. J Paediatr Child Health 1998; 34: 425–31.
- Anderson BJ, Holford NHG, Wollard GA. Paracetamol kinetics in neonates. Anaesth Intensive Care 1997; 25: 721–2.
- Hansen TG, O'Brien K, Morton NS, Rasmussen SN. Plasma paracetamol concentrations and pharmacokinetics following rectal administration in neonates and young infants. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 855–9.
- Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JME, Kuzenga AJ, van Dam JG, Anand KJS et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F59–63.
- Miller RP, Roberts RJ, Fischer LJ. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. Clin Pharmacol Ther 1976; 19: 284–94.
- Autret E, Dutertre JP, Breteau M, Jonville AP, Furet Y, Laugier J. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol cholyhydrate. Dev Pharmacol Ther 1993; 20: 129–34.
- Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. Anesthesiology 1999; 90: 411–21.
- Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. Paed Anaesthesia 1998; 8: 451–60.