

Wpływ stosowania paracetamolu w okresie ciąży oraz we wczesnym okresie postnatalnym na funkcje ośrodkowego układu nerwowego u potomstwa

Effect of paracetamol exposure during pregnancy and the early postnatal period on the central nervous system functions in offspring

dr hab. n. med. Kamilla Blecharz-Klin

Warszawski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Centrum Badań Przedklinicznych i Technologii CePT

PDF TEXT www.gabinetprywatny.pl

■ **Streszczenie:** Z danych epidemiologicznych wynika, że stosowanie paracetamolu w okresie ciąży jest zjawiskiem powszechnym, chociaż odległe konsekwencje terapii dla potomstwa są nadal słabo poznane. Przedstawiona publikacja stanowi kompleksową analizę tego problemu i odpowiada na wiele pytań dotyczących bezpieczeństwa stosowania paracetamolu na wczesnych etapach rozwoju układu nerwowego. Omówiono w niej najnowsze badania oceniające wpływ ekspozycji na paracetamol w okresie ciąży oraz we wczesnym okresie postnatalnym na funkcje psychomotoryczne i behavior potomstwa. **Słowa kluczowe:** paracetamol, acetaminofen, bezpieczeństwo stosowania, ośrodkowy układ nerwowy.

■ **Abstract:** Epidemiological data suggest that the use of paracetamol during pregnancy is very common, although the long-term consequences of therapy for offspring are still poorly understood. The presented publication is a comprehensive analysis of this problem and answers many questions regarding the paracetamol safety. In the manuscript we discuss the latest studies assessing the effect of exposure to paracetamol during pregnancy and early postnatal period on psychomotor functions and behavior of offspring. **Keywords:** paracetamol, acetaminophen, safety, central nervous system.

■ Wprowadzenie

Paracetamol jest najczęściej wybieranym środkiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym w okresie ciąży ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa. Według badań epide-

miologicznych ponad 60% ciężarnych kobiet stosuje ten lek z różnych powodów. Najczęściej sięgają po paracetamol w przypadku gorączki, przeziębienia oraz migrenowego bólu głowy. Lek jest pomocny także w znoszeniu

bólu okołoporodowego, związanego z cięciem cesarskim i może być stosowany podczas karmienia piersią.

Paracetamol jest również podstawowym lekiem w pediatrii, zalecanym od 3. miesiąca życia (w praktyce stosuje się go już od pierwszych dni życia) w terapii słabego i umiarkowanego bólu o różnej etiologii oraz gorączki. Samodzielnie lub w połączeniu z opioidami wykorzystuje się go w znoszeniu bólu towarzyszącego procedurom medycznym, w tym bólu pooperacyjnego u noworodków i u starszych dzieci. W populacji pediatrycznej paracetamol zajmuje też szczególne miejsce w leczeniu różnych typów bólu przewlekłego, zarówno bólu nocycyptycznego, neuropatycznego, idiopatycznego, jak i trzewnego.

■ Dawkowanie

Z randomizowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność paracetamolu u gorączkujących dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat wynika, że w pediatrii rekomendowaną dawką leku powinna być dawka wynosząca od 10 do 15 mg/kg m.c. (podawana jednorazowo lub kilkakrotnie w ciągu 72 godzin) [1]. W zależności od potrzeb, lek podaje się co 4-6 godzin, przy czym maksymalna rekomendowana dawka powinna mieścić się w zakresie od 60 mg (dzieci w wieku 6-12 miesięcy) do 500-1000 mg (w przypadku dzieci powyżej 12. r.ż.) [2].

Mian i wsp. (2017) podkreślają, że u noworodków i niemowląt, podobnie jak to ma miejsce w przypadku starszych dzieci i dorosłych, celem terapeutycznym powinno być uzyskanie średniego stężenia paracetamolu w stanie stacjonarnym na poziomie 9-11 mg/L, które zapewnia właściwy efekt analgetyczny [3]. Aby to osiągnąć u niemowląt

w wieku 32-44 tygodni, farmakoterapia powinna przebiegać dwuetapowo i polegać na początkowym podaniu dawki wysycającej 20 mg/kg m.c., a następnie dawki podtrzymującej 10 mg/kg m.c./6 h. Analogicznie u młodszych dzieci (poniżej 32. tygodnia życia) sugerowaną dawką początkową jest 12 mg/kg m.c., a następnie należy ją zmniejszyć do 6 mg/kg m.c./6 h [3].

U dzieci paracetamol często jest stosowany zamiennie z ibuprofenem, którego przewagą jest dodatkowe działanie przeciwzapalne. Systematyczny przegląd literatury opublikowany przez Narayan i wsp. w 2017 r. wskazuje, że ibuprofen jest nieco skuteczniejszy niż paracetamol w znoszeniu gorączki (37,5-41°C) i dyskomfortu towarzyszącego gorączce u dzieci w przedziale wiekowym od 1. miesiąca życia do 12 lat [4]. Ostatecznie autorzy, biorąc pod uwagę zarówno efektywność, jak i bezpieczeństwo terapii, przyznali, że nie ma wystarczających podstaw, aby uznać przewagę stosowania ibuprofenu nad paracetamolem w tym wskazaniu.

Preferowaną drogą podania paracetamolu u starszych dzieci jest droga doustna, ale lek można stosować doodbytniczo lub dożylnie. Pojedyncza dawka leku podana *i.v.* jest bezpieczna i skuteczna w znoszeniu gorączki u małych pacjentów, którzy nie tolerują podawania enteralnego, gdy konieczne jest szybkie obniżenie temperatury ciała lub zniesienie bólu.

Paracetamol jest również wykorzystywany w celu zamknięcia przetrwałego przewodu tętniczego u wcześniaków oraz noworodków z niską masą urodzeniową, wykazując skuteczność porównywalną z ibuprofenem. Obserwacje prowadzone w tej grupie pacjentów potwierdziły wysokie bezpieczeństwo

stosowania leku. U osiemdziesięciorga dzieci przedwcześnie urodzonych (≤ 30 . tygodnia ciąży), u których zastosowano paracetamol (15 mg/kg m.c./6 h przez 3 dni) bądź ibuprofen (początkowo 10 mg/kg m.c., a następnie 5 mg/kg m.c. w 24. i 48. godzinie) w celu zamknięcia *patent ductus arteriosus*, nie stwierdzono odchyień w zakresie rozwoju neurologicznego w przypadku obu zastosowanych terapii. Oceny dokonano na podstawie *Bayley Scales of Infant Development (Second Edition)*, *Mental Developmental Index* oraz *Psychomotor Developmental Index* u niemowląt, które osiągnęły skorygowany wiek 18-24 miesięcy [5].

Wykazano, że zarówno wykonywane w okresie noworodkowym procedury medyczne powodujące ból, jak i stosowanie środków analgetycznych we wczesnym okresie życia może wpływać na plastyczność układu nocycyptycznego. Efektem tego mogą być odległe w czasie zmiany w zakresie przetwarzania bodźców bólowych i reaktywności OUN na ból [6].

Pomimo braku związku pomiędzy przyjmowaniem paracetamolu a zwiększonym ryzykiem występowania dużych wad wrodzonych u potomstwa, najnowsze dane zmuszają nas do głębszej refleksji i zrewidowania poglądów na temat bezpieczeństwa wczesnego stosowania leku.

■ Trochę o odmienności farmakokinetyki u kobiet w okresie ciąży i u dzieci

Powodem, dla którego należy ostrożnie formułować poglądy na temat bezpieczeństwa stosowania paracetamolu jest odmiennosc farmakokinetyki u kobiet w okresie ciąży oraz u dzieci.

U zdrowych dorosłych osób paracetamol metabolizowany jest przy udziale wątrobowych enzymów, głównie CYP2B1 i CYP2A6 (w mniejszym stopniu w procesie tym uczestniczą izoenzymy CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4). Powstałe w wyniku tych przemian związki są sprzęgane z resztą kwasu siarkowego oraz glukuronowego i usuwane wraz z moczem. Po przekroczeniu dawek terapeutycznych dochodzi do wysycenia kluczowych i dominujących szlaków metabolicznych. Nasila się też enzymatyczne utlenianie paracetamolu z udziałem izoformy CYP2E1. W wyniku tego procesu tworzą się toksyczne metabolity o silnych właściwościach utleniających, np. N-acetylo-4-benzochinonoimina (NAPQI), które mogą uszkadzać tkanki.

Farmakokinetyka paracetamolu u kobiet w ciąży oraz u dzieci ulega istotnej modyfikacji [7]. Zaobserwowano, że w okresie ciąży zwiększa się klirens paracetamolu, co w konsekwencji może zmniejszać przeciwbólowe działanie leku, podczas gdy wyższe dawki powodowały zwiększoną produkcję toksycznych metabolitów.

Paracetamol dobrze przechodzi przez barierę łożyskową, za czym przemawiają badania oceniające równoległe stężenie paracetamolu w matczynej krwi żyłnej i we krwi pępowinowej, wykonane metodą chromatografii gazowej ze spektrometrią mas (GC-MS). Ocena farmakokinetyki po podaniu terapeutycznych dawek paracetamolu (1 g drogą doustną) w związku z procedurą cięcia cesarskiego wykazała, że powiązane poziomy paracetamolu u matek i noworodków były silnie skorelowane ($p < 0.0001$). Analiza niekompartimentowa potwierdziła zbliżone wartości parametrów farmakokinetycznych dla pa-

racetamolu w kompartmentcie matczynym (czas biologicznego półtrwania $T_{1/2} = 84$ min, pozorny klirens $Cl/F = 28.8$ L/h; pozorna objętość dystrybucji $Vd/F = 57.5$ L) i płodowym ($T_{1/2} = 82$ min $Cl/F = 31.2$ L/h; $Vd/F = 61.2$ L) [8]. Wynika stąd, że ocena stężenia paracetamolu w osoczu kobiety ciężarnej może być wyznacznikiem i substytutem ekspozycji płodu na lek.

Farmakokinetyka paracetamolu u dzieci przedwcześnie urodzonych jest słabo opisana w literaturze. Najnowsze prace wskazują, że u wcześniaków (wiek ciąży 24-32 tygodnie, wiek postnatalny < 1. tygodnia) otrzymujących lek dożylnie w dawce 10, 15 lub 20 mg/kg m.c. zmieniają się proporcje poszczególnych metabolitów paracetamolu. W porównaniu z dorosłymi, u dzieci obserwowano w osoczu niższe stężenia glukuronianów i wyższy poziom pozostałych metabolitów: siarczanów, merkapturanów i koniugatów z cysteiną. Zauważono także, że wraz z wiekiem procesy glukuronidacji stopniowo się nasilają [9]. Porównanie farmakokinetyki u noworodków i niemowląt do 3. miesiąca życia wskazuje, że całkowity klirens paracetamolu zaraz po porodzie wynosi 62%, a objętość dystrybucji 174% wartości stwierdzanych u starszych dzieci [10].

Przenikanie paracetamolu do mleka matki jest niewielkie. Niemowlęta karmione piersią otrzymują w ciągu doby wraz z mlekiem maksymalnie 1-3,6% przyjętej przez matkę dawki paracetamolu [11-13].

Zmiany parametrów farmakokinetycznych u kobiet w okresie ciąży, noworodków i starszych dzieci wymagają opracowania odpowiedniej strategii leczenia. Odmiennosć farmakokinetyki paracetamolu na wczesnych

etapach życia utrudnia przewidzenie wszystkich konsekwencji zdrowotnych oraz długofalowego wpływu terapii na poszczególne narządy i układy – także funkcje OUN.

■ Wpływ paracetamolu na przebieg ciąży i rozwój płodu

Ze względu na duże bezpieczeństwo stosowania, lek zaliczany jest do kategorii ciążyowej B (konserwatywne podejście reprezentowane przez Food and Drug Administration, FDA) lub A (bardziej liberalne stanowisko zajmowane przez Australian Drug Evaluation Committee, ADEC). Zdecydowana większość badań wskazuje na wysokie bezpieczeństwo terapeutycznych dawek paracetamolu w okresie ciąży i brak związku pomiędzy prenatalną ekspozycją a występowaniem wad wrodzonych u potomstwa [iloraz szans, ang. *odds ratio* (OR): 0.7, 95% przedział ufności, ang. *confidence interval* (95% CI): 0.1-5.5] [14]. Badania oceniające ryzyko stosowania środków przeciwbólowych w okresie perikonceptyjnym (1. miesiąc przed i do 3. miesiąca ciąży) prowadzone w ramach *National Birth Defects Prevention Study* (1997-2011) potwierdziły te spostrzeżenia [15]. Wynika z nich, że w porównaniu z paracetamolem inne analgetyki (NLPZ, opioidy) znacznie częściej powodowały różnego rodzaju wady u potomstwa, np. spodziectwo, rozszczep podniebienia, rozszczep wargi, rozszczep kręgosłupa, zwężenie zastawki płucnej i tetralogię Fallota czy *gastrostschisis* (wytrzewienie wrodzone).

Według niektórych autorów przyjmowanie paracetamolu w III trymestrze ciąży może jednak zwiększać ryzyko przedwczesnego porodu u kobiet ze stanem przedrzucawkowym (współczynnik ryzyka, ang. *hazard ratio*, HR: 1.55, 95% CI: 1.16-2.07) [16].

Innym zagadnieniem jest ocena ryzyka dla płodu przy przyjęciu przez matkę dawek paracetamolu znacznie przekraczających dawki terapeutyczne. Przedawkowanie leku może wywołać natychmiastowe lub opóźnione w czasie zaburzenia u płodu (głównie niewydolność wątroby), które mogą prowadzić do wewnątrzmacicznego obumarcia płodu, przedwczesnego porodu lub śmierci noworodka. Tak więc przez kilka dni po spożyciu nadmiernej dawki leku konieczny jest ciągły nadzór nad zdrowiem matki i płodu [17-19].

■ Potencjalny wpływ paracetamolu na zdrowie potomstwa

Chociaż większość danych potwierdza bezpieczeństwo stosowania terapeutycznych dawek paracetamolu, opublikowano również badania wskazujące na potencjalny niekorzystny wpływ wczesnej ekspozycji na zdrowie potomstwa.

Według najnowszych doniesień wczesne narażenie może wpływać na działanie układu immunologicznego, status hormonalny i płodność oraz na dojrzewanie i funkcje OUN potomstwa [20-25]. W fazie rozwoju płodowego i wczesnego życia postnatalnego za sprawą prostaglandyn oraz androgenów narządy płciowe i układ nerwowy ulegają silnej maskulinizacji. Dynamiczne zmiany w tym okresie decydują o kształtowaniu się „typowo męskich” cech i wzorców zachowań. Tymczasem, jak wykazały badania przedkliniczne, paracetamol może zaburzać ten proces, powodując przeprogramowanie neurobehawioralne oraz zmniejszenie liczby neuronów budujących jądra SDN (*Sexually Dimorphic Nucleus*), zlokalizowanych w przedwzrokowym rejonie podwzgórza. Hay-Schmidt i wsp. (2017) podkreślają, że prenatal-

na ekspozycja na paracetamol może upośledzać proces maskulinizacji mózgu oraz wpływać na behavior, zwłaszcza u potomstwa płci męskiej [26].

Trzeba zaznaczyć, że *większość alarmujących sygnałów dotyczących paracetamolu pochodzi z badań przedklinicznych, które nie mogą być w bezpośredni sposób przełożone na mechanizmy występujące u człowieka*. Również obserwacje u ludzi – ze względu na niedoskonałość zastosowanych metod badawczych – nie dają jednoznacznego potwierdzenia, że istnieje ryzyko zdrowotne związane z prenatalną ekspozycją. W większości są to badania ankietowe, polegające na subiektywnej ocenie zdrowia dziecka przez rodziców, które nie uwzględniają tak ważnych informacji, jak dawkowanie czy dokładny czas ekspozycji [27,28].

■ Działanie paracetamolu na poziomie OUN

Konsekwencje wczesnej ekspozycji są trudne do przewidzenia ze względu na złożony mechanizm ośrodkowego działania paracetamolu oraz trudności we właściwej interpretacji danych pochodzących w większości z badań przedklinicznych oraz badań kohortowych.

Działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe paracetamolu wynika głównie z hamowania podstawowej syntezy prostaglandyn, które są odpowiedzialne za objawy stanu zapalnego, takie jak obrzęk, zaczerwienienie i ból, ale jednocześnie uczestniczą w wielu procesach fizjologicznych. Paracetamol pobudza również receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA) w rdzeniu kręgowym, które aktywują układ antynocyceptywny.

Ośrodkowe działanie paracetamolu dotyczy wielu szlaków i obejmuje wpływ na neuroprzebieżność serotonergiczną, cholinergiczną, noradrenergiczną oraz na uwalnianie i wychwyty amin biogennych w OUN [29-31]. Wynika to po części ze zmiany aktywności enzymów uczestniczących w metabolizmie neuroprzebieżników w ośrodkowym układzie nerwowym, np. dehydrogenazy aldehydowej, katechol-O--metylotransferazy (COMT) oraz monoaminooksydazy (MAO). Badania *in vitro* wykazały, że paracetamol hamuje aktywność enzymów, takich jak $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP-aza}$ oraz $\text{Mg}^{2+}\text{-ATP-aza}$, w tkance mózgowej ludzkiego płodu (10.-32. tydzień ciąży). Może to wpływać na uwalnianie oraz wychwyty zwrotny amin biogennych i ostatecznie zaburzać dojrzewanie struktur OUN [29].

Metabolity paracetamolu bez trudu przechodzą przez barierę krew-mózg i mogą aktywować endogenne układy kannabinoidowy oraz rodzinę receptorów przejściowego potencjału TRP (*Transient Receptor Potential*), np. TRPV_1 i TRPA_1 , któ-

re są istotne w procesie integracji bodźców bólowych. Pod wpływem leku hamowane jest również przebieżność z udziałem kanałów $\text{Ca}(v)03.2$ (*T-type low-voltage activated calcium channels*) [30-31].

Zmiany biochemiczne idą w parze ze zmianami strukturalnymi i funkcjonalnymi w obrębie tkanki nerwowej. Badania przedkliniczne potwierdzają zależny od płci wpływ leku na morfologię tkanki nerwowej: długość dendrytów, wielkość poszczególnych struktur mózgowych oraz plastyczność synaptyczną.

Dane pochodzące z kilku niezależnych badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie paracetamolu w okresie ciąży może ingerować w proces formowania/dojrzewania elementów OUN i sprzyjać występowaniu zaburzeń neurologicznych, behawioralnych i motorycznych u potomstwa [32-34]. Wielu badaczy zwraca jednak uwagę na ograniczenia oraz niedoskonałość przyjętej metodologii badań i zarzuca brak obiektywizmu w konstruowaniu ostatecznych wniosków [35-38].

Tabela 1. Badania oceniające wpływ stosowania paracetamolu w okresie ciąży na przebieg ciąży i rozwój płodu

Autor i rok publikacji	Uczestnicy badania	Obserwacje i wnioski
Thulstrup i wsp. 1999 [14]	Kobiety stosujące paracetamol podczas ciąży lub 30 dni przed zajściem w ciążę i ich potomstwo (n = 123) oraz grupa kontrolna nieprzyjmująca żadnych leków (n = 13 327)	Brak wpływu leku na rozwój płodu i na ryzyko wad wrodzonych
Rebordosa i wsp. 2009 [16]	Kobiety stosujące paracetamol w okresie ciąży oraz grupa kontrolna (łącznie n = 98 140); dane z <i>Danish National Birth Cohort</i>	Stosowanie leku w III trymestrze ↑ ryzyko przedwczesnego porodu u kobiet ze stanem przedrzucawkowym
Interrante i wsp. 2017 [15]	Kobiety stosujące różne analgetyki (w tym paracetamol) w okresie perikonceptyjnym i ich potomstwo (n = 29 078) oraz grupa kontrolna (n = 10 962)	Paracetamol nie zwiększał ryzyka wad wrodzonych u potomstwa, częstsze występowanie wad u potomstwa kobiet stosujących NLPZ i/lub opioidy

■ Wpływ paracetamolu na iloraz inteligencji (IQ) potomstwa

Uważa się, że inteligencja determinowana jest głównie przez czynniki genetyczne i w mniejszym stopniu (w 20-40%) przez czynniki środowiskowe, takie jak stymulacja rodzicielska, dostęp do edukacji. Dane dotyczące potencjalnego wpływu paracetamolu na poziom inteligencji potomstwa są sprzeczne, co może wynikać zarówno z odmienności zastosowanej metodologii, jak i z problemów związanych z obiektywnością i rzetelnością pomiarów IQ za pomocą testów. Inteligencja, definiowana jako zdolność jednostki do rozumienia otaczającego świata i umiejętność radzenia sobie z napotykanymi problemami, jest zjawiskiem złożonym i obejmuje wiele aspektów. To nie tylko określone umiejętności, takie jak zdolność kojarzenia i analizowania faktów, ale także określone kompetencje społeczne oraz cała sfera emocjonalna człowieka. Trzeba podkreślić, że dostępne testy służące do oceny IQ nie uwzględniają wszystkich elementów budujących inteligencję jednostki.

W roku 1987 Streissguth i wsp. opublikowali wyniki badań prospektywnych, z których wynika, że w latach 1974-1975 aspiryna i paracetamol były lekami najczęściej stosowanymi przez kobiety w pierwszej po-

łowie ciąży [39]. W grupie 1529 kobiet objętych analizą leki te stosowało odpowiednio 46% i 41% kobiet. Oceniając potomstwo uczestniczek badania wykazano, że w przeciwieństwie do aspiryny paracetamol przyjmowany w I połowie ciąży nie powoduje obniżenia IQ (według skali *Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence*) i zaburzeń koncentracji u dzieci, które osiągnęły wiek 4 lat.

Tymczasem dane pochodzące z *Danish National Birth Cohort* (1996-2002), opublikowane w 2016 r., wskazują na niewielkie obniżenie IQ (o 3,4 pkt.) w 5. r.ż. u dzieci, które w okresie prenatalnym (I i II trymestr ciąży) były ekspozowane na działanie paracetamolu [40]. Oceny dokonano na podstawie *Wechsler Primary and Preschool Scales of Intelligence-Revised*.

■ Wpływ paracetamolu na rozwój psychomotoryczny

Wiele badań koncentrowało się na ocenie wpływu paracetamolu na funkcje psychomotoryczne potomstwa. Szersze spojrzenie na zagadnienie bezpieczeństwa stosowania leku w okresie prenatalnym daje nam *The Norwegian Mother and Child Cohort Study*. Dane pochodzące z obserwacji prowadzonych w latach 1999-2008 pod róż-

Tabela 2. Badania oceniające wpływ stosowania paracetamolu w okresie ciąży na IQ potomstwa

Autor i rok publikacji	Uczestnicy badania	Obserwacje i wnioski
Streissguth i wsp. 1987 [39]	1529 kobiet i ich potomstwo w wieku 4 lat	Brak wpływu paracetamolu na IQ i koncentrację u potomstwa; stosowanie aspiryny powodowało ↓ IQ i zaburzenia uwagi u dzieci
Liew i wsp. 2016 [40]	1491 kobiet i ich potomstwo w wieku 5 lat (<i>Danish National Birth Cohort</i>)	↓ IQ o 3, 4 pkt. w 5. r.ż. u potomstwa matek przyjmujących paracetamol w okresie ciąży (I i II trymestr)

nym kątem analizowało kilka zespołów badawczych.

W 2013 r. pierwsze wnioski z tych perspektywnych badań obserwacyjnych przedstawili Brandlistuen i współpracownicy [32]. Analizą objęto łącznie 48 631 dzieci, w tym 2919 par rodzeństw tej samej płci. Na podstawie danych pochodzących z kwestionariuszy wypełnionych przez kobiety w 17. oraz 30. tygodniu ciąży, a następnie w 6. miesiącu po urodzeniu dziecka wykazano, że długoterminowa ekspozycja (28 dni i powyżej) zwiększa ryzyko zaburzeń psychomotorycznych i neurologicznych u dzieci w wieku 3 lat. Długa ekspozycja powodowała opóźnienie nabywania umiejętności ruchowych w zakresie motoryki dużej (czołgania się, chodzenia, biegania) w okresie niemowlęctwa oraz wczesnego dzieciństwa (współczynnik regresji β : 0.25, 95% CI: 0.12-0.51). W 3. r.ż. u dzieci częściej występowały również pro-

blemy związane z komunikacją (β : 0.20, 95% CI: 0.01-0.39), trudności z kontrolowaniem emocji, impulsywność i agresja (β : 0.14, 95% CI: 0.01-0.28). U dzieci ekspozowanych na działanie leku krócej, przez 1-27 dni, rozwój ruchowy również był zaburzony, ale w mniejszym stopniu (β : 0.10, 95% CI: 0.02-0.19).

Skovlund i wsp. (2017) analizowali kompetencje w zakresie mowy i umiejętności społecznych dzieci ekspozowanych prenatalnie na działanie różnych środków przeciwbólowych, m.in. paracetamolu [41]. Do badania włączono potomstwo 45 211 kobiet. Kobiety raportowały o zastosowaniu leków w 17.-18. tygodniu oraz 30. tygodniu ciąży i gdy dzieci osiągnęły 6. miesiąc życia. Na podstawie zebranych danych naukowcy wykazali, że zarówno ból, jak i stosowanie paracetamolu powodują niewielkie ograniczenie zdolności komunikowania się, ale nie wpływa to na rozwój mowy u dzieci w wieku 3 lat. Należy podkreślić, że kompe-

Tabela 3. Badania oceniające wpływ stosowania paracetamolu w okresie ciąży na rozwój psychomotoryczny potomstwa

Autor i rok publikacji	Uczestnicy badania	Obserwacje i wnioski
Brandlistuen i wsp. 2013 [32]	Kobiety i ich potomstwo – rodzeństwo tej samej płci w wieku 3 lat (n = 48 631) (<i>Norwegian Mother and Child Cohort Study</i>)	Prenatalne narażenie na lek powoduje zaburzenia motoryki dużej; ekspozycja > 28 dni powoduje dodatkowo problemy w zakresie komunikacji i behawioru
Vlenterie i wsp. 2016 [34]	Kobiety i ich potomstwo w wieku 18 miesięcy (n = 51 200, ekspozycja na lek u 20 749 kobiet) (<i>Norwegian Mother and Child Cohort Study</i>)	Ekspozycja na lek > 28 dni powoduje opóźnienie początku chodzenia, ↓ umiejętności komunikacji u dzieci w 18. miesiąca życia
Skovlund i wsp. (2017) [41]	Kobiety i ich potomstwo w wieku 3 lat (n = 45 211) (<i>Norwegian Mother and Child Cohort Study</i>)	Niewielkie ↓ umiejętności komunikacji u dzieci w wieku 3 lat ekspozowanych prenatalnie na paracetamol, brak wpływu na rozwój mowy

tencje dzieci oceniane były przez ich matki na podstawie zwalidowanych skal.

Vlenterie i wsp. (2016) oceniali sprawność psychomotoryczną u młodszych, 18-miesięcznych dzieci eksponowanych prenatalnie na działanie paracetamolu (40,5% kobiet stosowała lek w okresie ciąży przynajmniej raz) [34]. Analiza umiejętności potomstwa pochodzącego łącznie z 51 200 ciąż wykazała, że jedynie długa ekspozycja (≥ 28 dni) wpływa negatywnie na umiejętności komunikowania się (OR: 1.38, 95% CI: 0.98-1.95) oraz powoduje opóźnienie w zakresie osiągnięć motorycznych (OR: 1.35, 95% CI: 1.07-1.70).

■ Wczesna ekspozycja na paracetamol a występowanie zaburzeń hiperkinetycznych

Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. *Attention Deficit Hiperactivity Disorder*) należy do zaburzeń hiperkinetycznych o wczesnym początku. Charakterystyczny zespół objawów ADHD obejmuje nadruchliwość, zaburzenia koncentracji i nadmierną impulsywność, które wynikają z nieprawidłowego funkcjonowania obszarów mózgu odpowiedzialnych za funkcje wykonawcze (kory przedczołowej, mózdzku, jądra ogoniastego). Etiologia ADHD jest złożona i obejmuje zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe.

Prospektywne badania kohortowe sugerują, że wczesna ekspozycja na paracetamol może zaburzać prawidłowy rozwój mózgu i stanowić jeden z czynników sprzyjających występowaniu ADHD.

Thompson i wsp. (2014) analizowali związek pomiędzy stosowaniem różnych leków (m.in. paracetamolu, aspiryny i antybiotyków) w okresie prenatalnym a występowaniem

zaburzeń zachowania i objawów ADHD u dzieci w wieku szkolnym [42]. Uczestnikami *Auckland Birthweight Collaborative Study* były dzieci ($n = 871$) w wieku 7 oraz 11 lat, a także ich rodzice. Badania wykazały, że paracetamol w okresie ciąży stosowało 49,8% matek. Z analizy danych kwestionariuszowych uzyskanych od rodziców dzieci wynika, że przyjmowanie paracetamolu wiąże się z występowaniem ogólnych trudności dotyczących społecznego funkcjonowania dzieci ocenianych łącznie oraz zwiększa ryzyko zaburzeń typowych dla ADHD (na podstawie *Conners' Parent Rating Scale-Revised*).

W roku 2014 grupa naukowców wykazała, że stosowanie paracetamolu w okresie ciąży może powodować zmiany hormonalne w organizmie kobiety, a tym samym wpływać na rozwój mózgu płodu i powstawanie zaburzeń zachowania [43]. Dane pochodziły z lat 1996-2002. W zbieraniu informacji dotyczących stosowania paracetamolu przez kobiety w okresie ciąży oraz skutków zdrowotnych dla ich potomstwa posłużono się metodą CATI (*Computer Assisted Telephone Interview*). Dane pozyskiwano w 12. i 30. tygodniu ciąży oraz gdy dzieci osiągnęły wiek 6 miesięcy i 7 lat.

Duńskie badania kohortowe, w których analizowano łącznie 64 322 ciąży, wykazały, że stosowanie paracetamolu powoduje zwiększone ryzyko zaburzeń typowych dla ADHD, np. nadpobudliwości u potomstwa w wieku 7 lat. Wśród dzieci prenatalnie eksponowanych wzrastała liczba zdiagnozowanych przypadków ADHD (współczynnik ryzyka, ang. *hazard ratio*, HR: 1.37, CI 95%: 1.19-1.59) oraz liczba dzieci, które wymagały terapii za pomocą leków zalecanych w ADHD (HR: 1.29, 95% CI: 1.15-1.44).

Zauważono także, że stosowanie paracetamolu w I trymestrze ciąży powodowało spadek uwagi i koncentracji oraz funkcji wykonawczych u dzieci w wieku 5 lat (*Test of Everyday Attention for Children at Five, Behavior Rating Inventory of Executive Function*) [44].

Stergiakouli wraz z zespołem (2016) po raz kolejny potwierdził związek pomiędzy wczesnym stosowaniem leku a występowaniem zaburzeń behawioralnych u potomstwa [45]. W badaniu prowadzonym w latach 1991-1992, *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*, analizowano dane pochodzące od potomstwa kobiet (n = 7 796) stosujących paracetamol w 18. oraz 32. tygodniu w ciąży i po jej zakończeniu. W badaniu kwestionariuszowym (*Strengths and Difficulties Questionnaire*) kobiety udzieliły informacji na temat stosowania leku oraz oceniły zachowanie swoich dzieci. Analiza zebranych danych wykazała, że stosowanie leku w okresie ciąży zwiększa prawdopodobieństwo występowania problemów dotyczących zachowania u dzieci w wieku 61 miesięcy. Przyjmowanie paracetamolu w 18. (53% kobiet) i 32. tygodniu ciąży (42% kobiet) powodowało zaburzenia emocjonalne, behawioralne i ogólne problemy wychowawcze u dzieci. Jednocześnie potwierdzono, że postnatalne stosowanie paracetamolu przez matkę (89%) lub ojca (84%) nie miało wpływu na oceniane parametry u dzieci. Jak wynika z badania, u potomstwa matek stosujących paracetamol w 18. tygodniu ciąży zwiększa się ryzyko nadpobudliwości (RR: 1.23, 95% CI: 1.08-1.39), a także skłonno-

ści do niepożądanych zachowań społecznych (RR: 1.20, 95% CI: 1.06-1.37).

Podobny związek z występowaniem zaburzeń behawioralnych (RR: 1.42, CI 95%: 1.25-1.62) oraz nadpobudliwości (RR: 1.31, 95% CI: 1.16-1.49) stwierdzono także u potomstwa matek, które stosowały paracetamol później, czyli w 32. tygodniu ciąży. Ważnym problemem jest ustalenie, w jakim stopniu długość oraz czas ekspozycji wpływa na występowanie nadpobudliwości oraz innych negatywnych zachowań u potomstwa. Badania Stergiakouli i wsp. (2016) sugerują, że silniejsze powiązanie z zaburzeniami zachowania występuje w następstwie stosowania leku w III trymestrze ciąży, a więc w okresie intensywnego rozwoju mózgu dziecka [45].

Ystrom i wsp. (2017) na podstawie diagnoz uzyskanych z Norweskiego Rejestru Pacjentów (*Norwegian Patient Registry*) oraz danych pochodzących z *Norwegian Mother and Child Cohort Study* oszacowali współczynnik ryzyka (HR) występowania ADHD u potomstwa kobiet, które stosowały paracetamol w ciąży (łącznie 112 973 dzieci) [46]. U 2246 dzieci zdiagnozowano ADHD. Badacze zaobserwowali niewielki związek pomiędzy występowaniem zaburzeń zachowania a prenatalnym stosowaniem paracetamolu w I (HR: 1.07, 95% CI: 0.96-1.19), II (HR: 1.22, 95% CI: 1.07-1.38) i III trymestrze ciąży (HR: 1.27, 95% CI: 0.99-1.63). Wykazano, że przyjmowanie leku z powodu gorączki i/lub infekcji przez 22-28 dni w okresie ciąży było istotnie skorelowane ze zwiększonym ryzykiem występowania ADHD u potom-

Duńskie badania kohortowe, w których analizowano łącznie 64 322 ciężce, wykazały, że stosowanie paracetamolu powoduje zwiększone ryzyko zaburzeń typowych dla ADHD.

stwa (HR: 6.15; 95% CI: 1.71-22.05), nawet po uwzględnieniu takich potencjalnych czynników zakłócających jak rodzinne ryzyko ADHD. Krótkotrwałe stosowanie leku podczas ciąży (poniżej 8 dni) było ujemnie skorelowane z ADHD u potomstwa (HR: 0.90; 95% CI: 0.81-1.00).

Gervin i wsp. (2017) wskazują, że długostrwałe prenatalne stosowanie paracetamolu (> 20 dni) powoduje różnice w metylacji DNA u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD [47]. Badanie opierające się na analizie 384 próbek krwi pępowinowej wykazało, że zmiany dotyczące metylacji występowały w obrębie sekwencji odgrywających rolę w stresie oksydacyjnym i neuroprzekaźnictwie.

Wszystkie przedstawione badania potwierdzają, że ryzyko zdrowotne dla potomstwa wzrasta wraz z długością prenatalnej ekspozycji na działanie paracetamolu.

Pomimo jednoznacznych wniosków płynących z kilku wysokiej jakości prospektywnych badań kohortowych sugerujących związek pomiędzy stosowaniem paracetamolu w okresie ciąży i zwiększonym ryzykiem ADHD lub zaburzeń o podobnym typie u dzieci, wielu badaczy podważa wagę tych obserwacji [35,36,48-50]. Blaser i Allan (2014) twierdzą, że badania te mają wiele ograniczeń, które nie uprawniają do formułowania tak radykalnych wniosków na temat roli paracetamolu w generowaniu zaburzeń zachowania u potomstwa [48].

■ Wpływ paracetamolu na występowanie zaburzeń ze spektrum autyzmu

Przyczyny zaburzeń ze spektrum autyzmu (ASD, ang. *Autism Spectrum Disorder*) nie zostały dostatecznie wyjaśnione, lecz wia-

domo, że istotną rolę w ich powstawaniu odgrywają procesy zapalne oraz stres oksydacyjny. Istnieją hipotezy mówiące o tym, że jednym z czynników, które mogą predysponować do występowania ASD, jest wczesne narażenie na działanie paracetamolu [51].

Schultz i wsp. (2008) na podstawie analizy danych ankietowych wskazują na *związek pomiędzy stosowaniem paracetamolu w celu zmniejszenia bólu podczas szczepień przeciwko odrze, śwince i różyczce a występowaniem zaburzeń autystycznych u dzieci w wieku do lat 5* (OR: 6.11, 95% CI: 1.42-26.3) [52]. W badaniu przeprowadzonym w latach 2005-2006 uczestniczyło 83 dzieci z ASD i 80 dzieci bez zaburzeń behawioralnych (grupa kontrolna).

Działanie neuromodulujące paracetamolu, wynikające z aktywacji układu endokannabinoidowego, może odpowiadać po części za wystąpienie charakterystycznych dla autyzmu zaburzeń neurologicznych i behawioralnych [53,54]. U dzieci z autyzmem upośledzone są procesy sprzęgania z kwasem siarkowym (głównego szlaku metabolizmu paracetamolu), co może prowadzić do utrzymywania się w osoczu wysokich stężeń leku po przyjęciu terapeutycznych dawek [55].

Innym sugerowanym mechanizmem może być stres oksydacyjny wywołany toksycznymi metabolitami paracetamolu, np. N-acetylo-p-benzochinonoiminą, oraz spadek poziomu glutationu. U dzieci z autyzmem poziom enzymów antyoksydacyjnych, np. dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej, jest niski, co zwiększa podatność na stres oksydacyjny i potęguje jego negatywne skutki. W etiologii autyzmu mechanizmy apoptotyczne odgrywają istotną rolę. W za-

Tabela 4. Badania oceniające wpływ stosowania paracetamolu w okresie ciąży na występowanie zaburzeń zachowania i innych parametrów typowych dla ADHD

Autor i rok publikacji	Uczestnicy badania	Obserwacje i wnioski
Thompson i wsp. 2014 [42]	Matki stosujące różne leki w okresie ciąży i ich potomstwo w wieku 7 oraz 11 lat (n = 871) (<i>Auckland Birthweight Collaborative Study</i>)	Paracetamol w okresie ciąży stosowało 49,8% kobiet; lek ↑ ryzyko zaburzeń typowych dla ADHD u potomstwa
Liew i wsp. 2014 [43]	Potomstwo kobiet stosujących paracetamol w okresie ciąży w wieku 7 lat (n = 64 322) (<i>Danish National Birth Cohort</i>)	Stosowanie paracetamolu ↑ liczbę zdiagnozowanych zaburzeń hiperkinetycznych, ↑ ryzyko zaburzeń zachowania typowych dla ADHD oraz konieczność przyjmowania leków zalecanych w ADHD
Liew i wsp. 2016 [44]	Potomstwo kobiet stosujących paracetamol w okresie ciąży w wieku 5 lat (n = 1 491) (<i>Danish National Birth Cohort</i>)	Stosowanie leku w I trymestrze powoduje ↓ uwagi i koncentracji oraz funkcji wykonawczych u dzieci w wieku 5 lat
Stergiakouli i wsp. 2016 [45]	Potomstwo kobiet stosujących paracetamol w okresie ciąży i/lub po jej zakończeniu w wieku 61 miesięcy (n = 7 796); wywiad w kierunku stosowania leku przez partnerów kobiet (<i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i>)	Stosowanie leku w 18. (53%) i 32 tyg. ciąży (42%) powoduje zaburzenia emocjonalne, behawioralne, nadpobudliwość i ogólne problemy wychowawcze u dzieci; postnatalne narażenie matki (89%) lub ojca (84%) na lek nie ma wpływu na oceniane parametry
Ystrom i wsp. 2017 [46]	Kobiety i ich potomstwo (n = 112973, w tym 2246 dzieci ze zdiagnozowanym ADHD) (<i>Norwegian Mother and Child Cohort Study</i> , including	Niewielki związek pomiędzy stosowaniem paracetamolu w I, II i III trymestrze ciąży a występowaniem ADHD u potomstwa; długie stosowanie leku (22-28 dni) ↑ ryzyko ADHD u dzieci
Gervin i wsp. 2017 [47]	Analiza 384 próbek krwi pępowinowej	Stosowanie paracetamolu (> 20 dni) powoduje różnice w metylacji DNA (geny związane ze stresem oksydacyjnym, neuroprzeżywalnością) u dzieci ze zdiagnozowanym ADHD

burzeniu tym obserwuje się zwiększony poziom białek związanych ze zjawiskiem apoptozy, w tym kasapaz. Ghanizadeh (2012) wskazuje, że paracetamol może pośredniczyć w powstawaniu stresu oksydacyjnego i neurotoksyczności poprzez zwiększenie aktyw-

ności neuronalnej izoformy enzymu CYP2E1 [56]. Prowadzi to do zaburzeń funkcji mitochondriów i śmierci neuronów w wyniku aktywacji kaspazy 3.

Inna z hipotez zakłada, że paracetamol może zwiększać ryzyko ASD bezpośrednio

poprzez supresję układu immunologicznego bądź też pośrednio poprzez wpływ na osoczowe stężenie serotoniny, glutationu lub wydajność procesu transsulfuracji.

Liew i wsp. (2016) zaobserwowali, że prenatalne stosowanie paracetamolu powyżej 20 tygodni dwukrotnie zwiększa u potomstwa ryzyko ASD lub dziecięcego ASD z objawami hiperkinetycznymi (HR: 1.51, 95% CI: 1.19-1.92), ale nie innych typów ASD (HR: 1.06, 95% CI: 0.92-1.24) [57].

Celem badań opublikowanych w 2016 r. przez Avella-Garcia i współpracowników było określenie związku pomiędzy prenatalnym stosowaniem paracetamolu a występowaniem zaburzeń behawioralnych i neurologicznych u potomstwa [58]. Zgromadzone dane pochodziły z badań kwestionariuszowych, w których wzięło udział 2644 kobiet wraz z dziećmi. Matki zostały zapytane o stosowanie leku w 12. oraz 32. tygodniu ciąży. Do oceny zaburzeń behawioralnych dotyczących uwagi i koncentracji, kompetencji społecznych oraz komunikacji zastosowano test CAST (*Childhood Autism Spectrum Test*) oraz test K-CPT (*Conner's Kiddie Continuous Performance Test*). Uwzględniono również kryteria diagnostyczne ADHD według DSM IV. Analiza wyników tych badań wskazuje na zwiększone ryzyko występowania nadpobudliwości oraz impulsywności u potomstwa w wieku 5 lat, pochodzącego od matek, które stosowały paracetamol w okresie ciąży (40% kobiet). Odchylenia zauważono także w teście K-CPT, który wykazał zmniejszenie koncentracji, uwagi oraz zwiększone ryzyko popełnienia błędów podczas rozwiązywania zadań u dzieci narażonych na działanie paracetamolu

(wskaźnik częstości występowania zdarzenia, ang. *incidence rate ratio*, IRR: 1.10, 95% CI: 1.03-1.17). Wśród potomstwa kobiet stosujących lek we wszystkich trzech trymestrach ciąży większe ryzyko popełnienia błędu pominięcia występowało u chłopców (IRR: 1.56, 95% CI: 1.09-2.24), natomiast wśród dziewcząt częściej obserwowano błędy polegające na zaznaczeniu nieprawidłowej odpowiedzi (IRR: 1.56, 95% CI: 1.09-2.24). Bazując na wynikach testu CAST, stwierdzono zwiększone ryzyko występowania objawów ze spektrum autyzmu u chłopców w wieku 5 lat, których matki stosowały paracetamol we wszystkich trzech trymestrach ciąży (β : 1.91, 95% CI: 0.44-3.38). Takiej zależności nie potwierdzono u dziewczynek.

W 2016 r. Schultz i Gould na podstawie danych dotyczących 155 gorączkujących dzieci ze zdiagnozowanym ASD oraz 154 dzieci bez zaburzeń typowych dla ASD, uzyskanych z *National Database for Autism Research* (NDAR) of the *National Institute of Mental Health* (NIMH), po raz kolejny potwierdzili związek pomiędzy przyjmowaniem paracetamolu a występowaniem ASD [54].

Podsumowanie

Paracetamol jest najbezpieczniejszym i szeroko stosowanym na całym świecie lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym.

Ostatnie badania donoszą jednak o możliwym związku pomiędzy wczesnym stosowaniem paracetamolu a występowaniem problemów neurorozwojowych w zakresie funkcji wykonawczych, motoryki, umiejętności komunikacji, koncentracji oraz innych składowych behawioru.

Tabela 5. Badania oceniające wpływ wczesnej ekspozycji na paracetamol na występowanie zachowań ze spektrum autyzmu u dzieci

Autor i rok publikacji	Uczestnicy badania	Obserwacje i wnioski
Schultz i wsp. 2008 [52]	83 dzieci z ASD i 80 dzieci bez zaburzeń behawioralnych (grupa kontrolna)	Stosowanie paracetamolu podczas szczepień przeciwko odrze, śwince i różyczce zwiększa ryzyko ASD u dzieci w wieku do lat 5
Liew i wsp. 2016 [57]	64 322 kobiety i ich dzieci (<i>Danish National Birth Cohort</i>)	Prenatalne stosowanie paracetamolu > 20 tyg. 2 x ↑ ryzyko ASD lub dziecięcego ASD z objawami hiperkinetycznymi, ale nie innych typów ASD
Avella-Garcia i wsp. 2016 [58]	2644 kobiety i ich dzieci (<i>Spanish Birth Cohort Study</i>)	Ponad 40% kobiet stosowało paracetamol podczas ciąży; ekspozycja ↑ ryzyko nadaktywności, nadpobudliwości i impulsywności u potomstwa obu płci i ↑ częstotliwość objawów ze spektrum autyzmu u chłopców
Schultz i Gould 2016 [54]	Dane dotyczące stosowania paracetamolu przez 155 gorączkujących dzieci z ASD i 154 dzieci bez ASD	Stosowanie paracetamolu ↑ ryzyko ASD

Analiza badań obserwacyjnych w populacji ludzkiej wskazuje, że zasadniczy wpływ na występowanie zaburzeń zachowania i problemów psychomotorycznych ma dawka oraz długość i czas prenatalnej ekspozycji. Ryzyko zaburzeń neurologicznych i behawioralnych u potomstwa zwiększa się w wyniku długiego narażenia na działanie leku podczas ciąży.

Wydaje się jednak, że sporadyczne stosowanie paracetamolu przez krótki czas nie jest szkodliwe dla płodu. Kliniczne znaczenie tych obserwacji jest ogromne, chociaż krytyczne okno ekspozycji nadal nie zostało określone [59].

Aby zminimalizować ryzyko dla płodu w okresie ciąży, powinno się stosować para-

acetamol w najmniejszej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy czas i tylko wtedy, gdy jest to konieczne [60].

Pomimo braku mocnych przesłanek do zmian w praktyce klinicznej konieczna jest weryfikacja poglądów na temat bezpieczeństwa stosowania paracetamolu na wczesnych etapach życia prenatalnego i postnatalnego. W tym celu niezbędne są kolejne, dobrze zaprojektowane badania kohortowe i podstawowe, oceniające ryzyko wczesnego stosowania leku i wyjaśniające mechanizm jego ośrodkowego działania.

Przedstawione przez naukowców dane sugerują potrzebę ograniczenia powszechnego i często bezrefleksyjnego stosowania paracetamolu przez kobiety w okresie ciąży. © (P)

Piśmiennictwo:

1. Temple AR, Zimmerman B, Gelotte C, Kuffner EK. Comparison of the Efficacy and Safety of 2 Acetaminophen Dosing Regimens in Febrile Infants and Children: A Report on 3 Legacy Studies. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(1):22-32.
2. Cooper TE, Fisher E, Anderson B, Wilkinson NM, Williams DG, Eccleston C. Paracetamol (acetaminophen) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 2; 8:CD012539. doi: 10.1002/14651858.CD012539.pub2.
3. Mian P, Knibbe CAJ, Calvier EAM, Tibboel D, Allegaert K. Intravenous paracetamol dosing guidelines for pain management in (pre)term neonates using the paediatric study decision tree. *Curr Pharm Des.* 2017 Sep 21. doi: 10.2174/1381612823666170921143104. [Epub ahead of print].
4. Narayan K, Cooper S, Morphet J, Innes K. Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(8):800-807.
5. Oncel MY, Eras Z, Uras N, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Treated with Oral Paracetamol Versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol.* 2017;34(12):1185-1189.
6. Van den Hoogen NJ, Patijn J, Tibboel D, Joosten EA. Neonatal plasticity of the nociceptive system: mechanisms, effects, and treatment of repetitive painful procedures during NICU admittance. *Curr Pharm Des.* 2017 Sep 21. doi: 10.2174/1381612823666170921130320. [Epub ahead of print]
7. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(1):20-9.
8. Nitsche JF, Patil AS, Langman LJ, Penn HJ, Derleth D, Watson WJ, Brost BC. Transplacental Passage of Acetaminophen in Term Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2017;34(6):541-543.
9. Flint RB, Roofthoof DW, van Rongen A, van Lingen RA, van den Anker JN, van Dijk M, et al. Exposure to acetaminophen and all its metabolites upon 10, 15, and 20 mg/kg intravenous acetaminophen in very-preterm infants. *Pediatr Res.* 2017;82(4):678-684.
10. Anderson BJ, Woollard GA, Holford NH. A model for size and age changes in the pharmacokinetics of paracetamol in neonates, infants and children. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(2):125-34.
11. Berlin Jr. CM, Yaffe SJ, Ragni M. Disposition of acetaminophen in milk, saliva and plasma of lactating women. *Pediatr Pharmacol.* 1980;1:135-41.
12. Bitzen PO, Gustafsson B, Jostell KG, Melander A, Wahl-Boll E. Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20:123-5.
13. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;24:63-7.
14. Thulstrup AM, Sørensen HT, Nielsen GL, Andersen L, Barrett D, Vilstrup H, Olsen J. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol.* 1999;16(7):321-6.
15. Interrante JD, Ailes EC, Lind JN, Anderka M, Feldkamp ML, Werler MM, Taylor LG, Trinidad J, Gilboa SM, Broussard CS; National Birth Defects Prevention Study. Risk comparison for prenatal use of analgesics and selected birth defects, National Birth Defects Prevention Study 1997-2011. *Ann Epidemiol.* 2017 Sep 20. pii: S1047-2797(17)30223-5. doi: 10.1016/j.annepidem.2017.09.003. [Epub ahead of print].
16. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol.* 2009;38(3):706-14.
17. Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1989;74(2):247-53.
18. Wang PH, Yang MJ, Lee WL, Chao HT, Yang ML, Hung JH. Acetaminophen poisoning in late pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1997;42(6):367-71.
19. Taney J, Anastasio H, Paternostro A, Berghella V, Roman A. Placental Abruptio With Delayed Fetal Compromise in Maternal Acetaminophen Toxicity. *Obstet Gynecol.* 2017;130(1):159-162.
20. Culha MG, Serefoglu EC. Prolonged exposure to acetaminophen during pregnancy reduces testosterone production by the human fetal testis. *Ann Transl Med.* 2017;5(10):218.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.

Oddano do publikacji: 08.12.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

dr hab. n. med. Kamilla Blecharz-Klin
e-mail: kamilla.blecharz-klin@wum.edu.pl