

对乙酰氨基酚缓释制剂的安全性研究进展

李春伢¹, 兰 静², 宗政涛¹, 陈再新^{1*}

1. 亚邦医药研究院, 江苏 常州 213100

2. 天津市药品审评中心, 天津 300000

摘要: 近年来, 欧盟因为对乙酰氨基酚缓释制剂的安全性问题已经暂停其在欧盟国家的销售, 目前国内对于对乙酰氨基酚缓释制剂的安全性罕见报道。结合对乙酰氨基酚缓释制剂的发展历史, 对正常剂量和过量使用对乙酰氨基酚缓释制剂、曲马多-对乙酰氨基酚复方缓释制剂的安全性和药动学参数等方面进行详细论述, 为含对乙酰氨基酚的缓释制剂的安全性评价和合理应用提供参考。

关键词: 对乙酰氨基酚; 缓释制剂; 治疗剂量; 过量使用; 药品安全

中图分类号: R943, R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 06-1250-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.06.037

Research progress on safety of sustained release formulation of paracetamol

LI Chunya¹, LAN Jing², ZONG Zhengtao¹, CHEN Zaixin¹

1. Yabang Medical Research Institute, Changzhou 213100, China

2. Tianjin Center for Drug Evaluation, Tianjin 300000, China

Abstract: In recent years, sustained release formulation of paracetamol has been discontinued in EU market because of its safety issue, but the safety of this drug is rarely reported in China. This review expounds the safety as well as pharmacokinetics parameters of sustained release paracetamol formulation and extended release tramadol/paracetamol formulation following therapeutic dose and overdose combining with the history of drug development, which provide a clue for safety evaluation and rational use of these drugs.

Key words: paracetamol; sustained release formulation; therapeutic dose; overdose; safety of drug

对乙酰氨基酚(acetaminophen)又称扑热息痛(paracetamol),是非那西丁的主要代谢产物,属乙酰苯胺衍生物,是目前主要用于解热镇痛的药物。当炎症反应时,组织细胞的花生四烯酸通过环氧酶合成前列腺素等炎性介质,并导致局部组织红、肿、热的症状。该药主要通过抑制合成前列腺素所需要的环氧酶而起到调节体温和镇痛的作用,因其对炎性介质前列腺素合成的抑制作用部位不同于阿司匹林、布洛芬等,它主要抑制中枢神经系统部位,而不在外周神经系统^[1]。

对乙酰氨基酚作为解热镇痛药,常用于抗感冒药的处方中。在美国,对乙酰氨基酚是消耗量最大的非处方镇痛药。在中国,对乙酰氨基酚也被广泛推荐用于成人和儿童感冒发热、头痛以及其他疾病所致的发热和疼痛。美日英等国药典和《中国药

典》均已收载此药,是全世界应用最广泛的药物之一,但该药的滥用和过量使用引起的不良反应和严重肝脏毒性已日益引起人们的关注^[2]。2011年1月13日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布有关降低对乙酰氨基酚处方药肝损害风险的措施,包括限制对乙酰氨基酚处方药的规格,即每片(每粒胶囊或其他剂量单位)的含量不超过325 mg,同时修订此类药品说明书,警示肝损害和过敏反应的风险^[3]。国内外也已有文献对对乙酰氨基酚的安全性和不良反应进行了总结和回顾^[4-5]。

由于以往收集的不良反应大多数均为含对乙酰氨基酚的速释制剂,缓释制剂则罕见报道。因此,本文以“acetaminophen”、“paracetamol”和“extended release”“sustained release”等为关键词,通过检索中国学术期刊全文数据库(CNKI)和

收稿日期: 2018-12-19

第一作者: 李春伢,女,工程师,执业药师,研究方向为新药和仿制药的研究。Tel: 13921019798 E-mail: 623721217@qq.com

*通信作者: 陈再新,博士,教授级高工,研究方向为新药和仿制药的研究。Tel: 13915823521 E-mail: zaixin_chen@163.com

Medline 数据库,收集 1990 年至 2018 年国内外医药期刊收录的对乙酰氨基酚缓释制剂安全性相关的文献报道,对正常剂量和过量使用下含对乙酰氨基酚的单方或复方缓释制剂的安全性和药动学详细论述,为含对乙酰氨基酚的缓释制剂的安全性评价和合理应用提供参考。

1 对乙酰氨基酚缓释制剂的使用历史

对乙酰氨基酚由 McNeil 公司研发,1955 年 McNeil 公司首次研发了主要成分为对乙酰氨基酚且不含布洛芬的儿童产品 Tylonel elixir 酏剂,1957 年研发 Tylonel 儿童滴剂,1959 年这两种制剂分别作为非处方药 (OTC) 上市,同年 McNeil 公司被美国 Johnson & Johnson 并购,此后各种包含对乙酰氨基酚的制剂产品被开发上市^[6]。1994 年,Tylonel 对乙酰氨基酚缓释片 Tylonel ER 首次在美国研发上市,规格为 650 mg,被美国橙皮书列为参比制剂 (Reference Listed Drug, RLD) 和标准制剂 (Reference Standard, RS)。美国 FDA 橙皮书数据显示,美国上市的对乙酰氨基酚缓释制剂只有对乙酰氨基酚缓释片 (单方制剂),无复方制剂。

在欧盟地区,1956 年 Sterling Drug Inc 的子公司 Frederick Stearns & Co 公司首次在英国上市了 500 mg 的对乙酰氨基酚片剂 Panadol,1988 年 Sterling Drug Inc 被 Eastman Kodak 收购,后者将 OTC 药物市场转销给如今的 Glaxo Smith Kline 公司^[7]。如今对乙酰氨基酚的速释剂在欧盟各成员国均已上市,其缓释剂在比利时、丹麦、芬兰、卢森堡、葡萄牙、罗马尼亚以及瑞典有售,不同国家的产品名不同,包括:Alvedon 665 mg、Panadol Artro、Panadol Extend、Panadol Retard 8 hours、Panodil 665 mg、Paratabs Retard 以及 Pinex Retard^[8]。2017 年 9 月 1 日,欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 的药品安全专家经过评估后,建议暂停销售对乙酰氨基酚缓释剂 (该剂型中对乙酰氨基酚释放速度缓慢、释放时间长于常规速释剂型),其主要原因为对乙酰氨基酚的体内释放方式复杂,一旦发生用药过量可能给患者带来风险^[8]。基于 EMA 药物警戒风险评估委员会 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) 的此项评估,对乙酰氨基酚缓释制剂的安全性引起关注。

日本不同于美国和欧洲国家,其对乙酰氨基酚单方或复方制剂均为速释制剂,目前还未有含对乙酰氨基酚的缓释制剂上市销售。在中国,对乙酰氨基酚的单方或复方速释制剂种类繁多,主要剂型有片剂、胶囊、颗粒、滴剂、口服液、注射液等,在文中不一一赘述。通过使用“对乙酰氨基酚”“氨酚”“缓释”等关键词在国家药品监督管理局数据库中查阅,截止到 2019 年 3 月 2 日,国内已上市的处方中含有对乙酰氨基酚的缓释制剂的产品见表 1^[9]。

2 对乙酰氨基酚单方缓释制剂的安全性

2.1 正常治疗剂量下的安全性

根据美国上市产品对乙酰氨基酚缓释片 (Tylonel ER) 的说明书,正常治疗下的该药品的使用剂量为 8 h 内 1.3 g (2 片),用于治疗关节炎疼痛、肌肉酸痛、背痛等等轻中度疼痛^[10]。以下简述针对以上症状服用正常治疗剂量的对乙酰氨基酚缓释制剂后的安全性文献报道。

2.1 正常治疗剂量下的安全性

Prior 等^[11] (Tylonel 原研企业 McNeil Consumer 和 Janssen 的研究人员) 等通过 1 项时长 12 周的随机双盲的多中心试验,研究对乙酰氨基酚缓释片对于治疗骨关节炎 (Osteoarthritis, OA) 引起的疼痛的有效性和安全性。试验安全性数据显示对乙酰氨基酚缓释片组和安慰剂组的不良反应率分别为 55.4% 和 57.8%,经判断和药物相关的不良反应率为 16.1% 和 14.2%,常见的不良反应为头痛、恶心和腹泻。虽然缓释片组的严重不良反应有 8 例 (安慰剂 2 例),

表 1 对乙酰氨基酚缓释剂国内品种及生产企业名单

Table 1 List of drugs including sustained release acetaminophen manufactured in China

药品通用名	商品名	生产企业
对乙酰氨基酚缓释片	泰诺林	上海强生制药有限公司
	倍乐信	成都恒瑞制药有限公司
对乙酰氨基酚缓释干混悬剂	兴乐宁	兴安药业有限公司
氨酚氯雷伪麻缓释片	亚邦力特	江苏亚邦爱普森药业有限公司
	好感	西安利君制药有限责任公司
	维快	武汉维奥制药有限公司
	金得菲	深圳海王药业有限公司
氯雷氨酚伪麻缓释片	—	广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂

如胸痛、高血压、下肢骨折等,但是所有的严重不良反应认为与治疗无关。而实验室评估发现8名患者的丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)超过了正常值上限(upper limit of normal value, ULN)的3倍,其中缓释片组有7名,这些异常值被认为是与人体的健康状况有很大的联系。

Altman等^[12]在47个临床中心使用对乙酰氨基酚缓释片对483名OA患者进行了维持3个月的随机双盲安慰剂对照试验。3组患者分别服用3 900、1 950 mg/d剂量的对乙酰氨基酚缓释片和安慰剂,3组中共有44.4%、44.9%和40%的患者报告了一种或多种不良反应,最常见的不良反应为头痛、传染病、疼痛和腹泻,而被判定与药物治疗相关的不良反应比例分别为8.1%、9.5%和4.8%。不良反应统计分析结果显示3组患者发生的不良反应和严重不良反应无显著差异。有8名患者报告有严重不良反应(3组分别为3例、3例、2例),这些不良反应都与药物治疗无关。安慰剂组有1例因为车祸引起的死亡案件。值得一提的是3 900 mg/d剂量组有3名患者的AST和ALT水平高于正常参考范围(upper limit of the reference range, ULRR)的3倍。两名患者可能是因为他们其他疾病或者是同时服用其他药物引起的,其中1位继续接受药物治疗且肝功能恢复正常,另1位停止治疗后肝功能恢复正常。第3名患者肝功能异常暂未明确原因,在重新接受药物治疗时肝功能恢复正常。

在近期的1项研究中,Yue等^[13]使用脑血氧水平依赖的核磁共振成像技术对比了对乙酰氨基酚缓释制剂Panadol extend和安慰剂对25名OA患者的治疗效果。结果表明相对于安慰剂和未治疗组,缓释制剂能明显减轻OA患者的膝盖疼痛,安全性结果显示药物组和安慰剂组各有3名患者出现了不良反应,其中药物组的不良反应为焦虑、龋齿和腰椎疼痛,安慰剂组的为焦虑、腹泻和头痛,未治疗组为幽闭恐惧症和划伤,除龋齿和腰椎疼痛为中度不良反应外其余均为轻度不良反应,所观察到的不良反应均与治疗无关。

Bacon等^[14]使用对乙酰氨基酚缓释片Panadol ER和速释片Panadol两种制剂对OA引起的疼痛的治疗进行了对比。403名OA患者在7d的治疗期内分别使用多剂量的Panadol ER和Panadol。试验入组期间有1名患者发生了轻度左偏瘫,此例严重的

不良反应被判断与该试验无关。此外,1名有食物和阿司匹林过敏史的患者在接受对乙酰氨基酚缓释制剂的治疗后发生了严重的过敏反应,该患者的AST和 γ -谷氨酰转移酶在入组期间是正常的,在服用缓释片3d后,AST和 γ -谷氨酰转移酶分别增高了5倍和10倍,在用药5d后该患者退出了试验,随后两项指标均回归正常。整个试验中,共有20名患者(每组各10名)因为不同的不良反应退出了试验。试验期间发生的常见不良反应有头痛、腹泻、抑郁、流感、恶心、皮疹和呕吐。

Coulthard等^[15]进行的一项多中心随机双盲的临床试验对比了单剂量的对乙酰氨基酚缓释片Panadol Extend(SR组)和速释片剂Panadol(IR组)对于治疗智齿拔除手术后疼痛的疗效和安全性。经安全性评估,报告的不良反应分别为SR组166人321例和IR组163人283例,发生的最常见的不良反应有恶心、呕吐、张力障碍、反应迟钝、感官异常、头晕、脸颊浮肿、头痛、流感和出血等,其中大部分不良反应与药物治疗无关。整个试验中有3名患者各报道了术后出血、低血压和急性术后伤口感染3条严重不良反应,经判断该3例不良反应均与该治疗无关。

在韩国进行的1项研究中^[16],106名OA患者分别接受了3 900 mg/d的对乙酰氨基酚缓释片Tylenol-ER和1 000 mg/d的蔡普生的治疗。106名患者中对乙酰氨基酚组的脱落人数为17名,蔡普生组脱落人数为16名,其中因为不良反应脱落的人数分别为10名和11名。试验安全性结果表明,常见的不良反应有胃肠道不良反应、浮肿、皮疹、肝功能异常等,对乙酰氨基酚缓释制剂组(23.1%)的胃肠道不良反应率低于蔡普生组(29.6%)。

在1项随机双盲的多中心临床试验中^[17],118名儿童患者分别给予对乙酰氨基酚剂(IR组)和对乙酰氨基酚控释制剂(CR组),不良反应结果显示共有8名患者报告了10例不良反应,每个组均有4人,所有的不良反应均为轻度不良反应。经医学专家判断其中只有2名患者(每组各1名)的不良反应是与该试验相关的,2例不良反应均为呕吐。CR组和IR组分别有3名和2名患者因为不良反应退出试验。该试验未发现CR组和IR组的不良反应有统计学上的区别。

在两项激光诱导疼痛后的治疗试验中^[18-19],共有25名受试者分别在接收激光刺激达到疼痛阈值后服用对乙酰氨基酚速释制剂和缓释制剂进行治

疗。安全性数据显示只有1名缓释制剂组的受试者报告伴有头疼和恶心两种不良反应^[18],另1项试验中未发现不良反应。

2.2 过量使用后的安全性

已有很多国内外文献报道了对乙酰氨基酚速释制剂过量使用有严重的肝毒性^[20-21]。而国内暂未有对乙酰氨基酚缓释制剂过量使用后安全性的文献报道,本文列举数篇国外过量使用该药后药动学及安全性方面的研究报道。

1项前瞻性的研究^[22]汇总了2013—2017年澳大利亚5个临床毒理中心和2个毒品信息中心的116名患者过量服用对乙酰氨基酚缓释制剂后的临床特征。招募的患者单次服用对乙酰氨基酚缓释制剂的剂量中位数为32 g,78名患者4 h体内的对乙酰氨基酚浓度超过150 mg/L,另外12名患者在初始浓度未超限的情况下后续浓度又超过了列线图的中毒浓度,6名患者出现了双峰现象,其中3名出现在服药后24 h。113名患者接受了乙酰半胱氨酸的治疗,其中有67名接受了超过标准时间即21 h的治疗。21名患者出现了肝损伤,其中6名患者在服药后8 h内接受治疗仍出现了肝损伤。1名87岁的男性患者服药后30 h因呼吸衰竭而死亡。作者特别指出活性炭和双倍剂量的乙酰半胱氨酸不会显著降低肝毒性的风险。因此针对已上市的对乙酰氨基酚缓释制剂初次过量使用后,迫切需要研究更好的治疗策略。

Bizovi等^[23]报道1名25岁的女性服用了67片对乙酰氨基酚缓释片Tylenol ER片剂和8盎司的Nyquil(包含1 000 mg对乙酰氨基酚/盎司),该女士在服药后1.5 h后进行了洗胃。经检测体内对乙酰氨基酚的血药浓度后发现,服药后6~10 h内血药浓度逐渐降低至70 mg/L以下,但是14 h又出现了高峰浓度达到160 mg/L,已达肝中毒的剂量。文中解释双峰现象可能是因为服用了2种不同的药品。

Graudins等^[24]报道1名13岁的女孩服用了不明数量(两把)的Tylenol ER片剂,6 h后出现呕吐和腹痛现象,19 h送到医院后体格检查发现上腹部和右上腹压痛。对乙酰氨基酚的血药浓度为89 $\mu\text{g/mL}$,ALT值达到180 IU/L,使用乙酰半胱氨酸治疗后肝功能恢复正常。4个过量使用Panadol Extend的案例在Graudins等^[25]另1份报道中提及,4个案例证实过量服用缓释制剂后对乙酰氨基酚的达峰时间会推迟,吸收会延长。

Cetaruk等^[26]利用Rumack-Matthew列线图模拟

对比了13名患者接受过量对乙酰氨基酚缓释制剂治疗后的情况。收集的数据显示有3名患者体内的对乙酰氨基酚的初始浓度还在安全范围内,但是之后的浓度却超过了安全治疗浓度值。所有患者均无双峰现象出现。

3 对乙酰氨基酚-曲马多复方缓释制剂的安全性数据

国外市场还有很多包含对乙酰氨基酚的复方缓释制剂,起到了联合镇痛的作用。如同时含有对乙酰氨基酚和曲马多的复方缓释剂名为Diliban Retard或Doreta SR,在保加利亚、捷克共和国、爱沙尼亚、匈牙利、冰岛、拉脱维亚、立陶宛、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、斯洛伐克、斯洛文尼亚以及西班牙有售。欧盟EMA的PRAC在提出暂停上市对乙酰氨基酚缓释剂的建议中提及“对于同时含有对乙酰氨基酚和镇痛药曲马多的复方缓释制剂,由于还涉及曲马多过量的问题,处理起来将更为复杂”^[8],所以此文也对包含对乙酰氨基酚的复方缓释制剂进行了文献调研。

Hyup等^[27]通过1项随机双盲安慰剂对照的III期试验评估含有75 mg曲马多和650 mg对乙酰氨基酚的复方缓释片(TA-ER)的疗效和安全性。245名慢性背痛患者参加了该项试验。结果显示TA-ER组的不良反应(83.2%)明显多于安慰剂组(54.2%)。TA-ER组的常见不良反应为恶心、头晕、便秘、呕吐、瘙痒、疲倦、消化不良和头痛,而安慰剂组的常见不良反应为恶心、便秘、头晕和头痛。实验过程中发生的4例严重不良反应经判断均与研究药物无关。Lasko等^[28]以急性背痛患者为模型进行过类似的临床试验,试验分为I阶段安慰剂随机对照和II阶段开放试验。I阶段中277名患者分别接受曲马多-对乙酰氨基酚复方缓释片和安慰剂的治疗,该期数据显示药物组有59名患者(41.8%)报道了不良反应,最常见的不良反应为恶心、头晕、呕吐和疲倦,安慰剂组只有17名患者(12.5%)报道了不良反应;II阶段中219名患者接受药物治疗后有48名报道了不良反应。试验全程只在药物组发现1例严重不良反应,且最终判断与药物无关。

Yi等^[29]针对曲马多-对乙酰氨基酚复方缓释片和速释片的多剂量药动学的进行了对比研究,12名健康受试者连续用药4 d后经过5 d的清洗期交叉复用另1种制剂,曲马多的稳态血药浓度达峰时间 $T_{\text{max,ss}}$ 在缓释制剂组为3 h,速释制剂为1 h,而对乙酰氨基酚在两种制剂中均为0.5 h;两种物质在缓释制

剂中呈现出和速释制剂中极其相似的稳态曲线下面积(AUC_{ss})。耐受性评估显示两组汇报的均为头痛、头晕等轻度不良反应,无严重不良反应。

4 对乙酰氨基酚缓释片和速释片的药动学对比

Liu 等^[30]对治疗剂量下的两种对乙酰氨基酚的缓释制剂(SR 和 Panadol ER)和速释制剂(Panadol IR)进行了生物等效性和安全性的研究。结果表明 2 次/d 的 SR 制剂(1 000 mg)和 3 次/d ER 制剂(665 mg)以及 IR 制剂(500 mg)的峰浓度(C_{max})和 AUC 均是等效的,SR 制剂显示出更长的达峰时间(T_{max})、更长的半衰期和较低的 C_{max} 。试验同时报告了 21 名共 70 例不良反应事件,3 个组别的不良反应发生率分别为 27%、39% 和 54%。12 例事件被认为与治疗药物有关,均为 AST 和 ALT 的升高,3 组的数量分别是 2、2 和 8 名,其中 IR 组 3 名和 SR 组 1 名受试者因为 AST/ALT 超过 3 倍的 ULN 值中止了试验。整个试验过程无死亡和严重不良反应。

两项涵盖了 24 名受试者的随机交叉试验对比了单次服用过量对乙酰氨基酚缓释片(Tylneol ER)和速释片间的药动学差异^[31-32],服用剂量均为 75 mg/kg。虽然缓释片的剂量很大,但还是显示出良好的耐受性,且两者之间的药动学参数总体来说是类似的。其中 1 项试验表明两种制剂的生物利用度相近,但缓释片的半衰期(4.02 h)明显长于速释片(2.56 h),且 C_{max} 较速释片低,试验报告了不明数量的恶心和头痛^[31]。而另 1 项试验则显示相比速释片,缓释片拥有较低的 AUC 和 C_{max} , T_{max} 也有所推迟,试验过程中出现了 3 例恶心和 1 例轻度头痛^[32]。

Tan 等^[33]详细对比了 8 名受试者过量使用 Panadol ER 和 Panadol IR 后的药动学参数,试验证实两者之间的药动学参数存在明显的差异,对乙酰氨基酚缓释片的 C_{max} 数值低于速释片剂的 1/2, AUC 也较低,伴随的是 T_{max} 明显推迟。试验同时报告了头晕、嗜睡、面部潮红和恶心等不良反应。相似的结果也在 Chiew 等^[34]报道的试验中体现,该试验同时还对比了两种片剂的对乙酰氨基酚葡萄糖醛酸和硫酸代谢物的血药浓度,除了缓释片的葡萄糖醛酸物的 C_{max} 较低之外,两种制剂对乙酰氨基酚代谢物其余的药动学参数均无明显差异,该试验未进行安全性的评价。

5 结语

对乙酰氨基酚作为一种常见药广泛应用于各个年龄的人群,国内外市场包含此药的制剂也种类繁多,对乙酰氨基酚缓释制剂作为其中独特的一种

制剂形式占据着解热镇痛药市场的份额。但随着欧盟对其安全性的质疑,不得不引起重视。

综上文献报道,治疗剂量下的对乙酰氨基酚缓释制剂的不良反应和速释制剂甚至和安慰剂都无明显的差异,可见治疗剂量下对乙酰氨基酚缓释制剂的安全性和普通速释制剂极其类似,显示出良好的耐受性,并且因其服用次数减少显示出更好的顺应性。

对乙酰氨基酚缓释制剂的过量使用会引起肝功能异常,大量使用会导致肝中毒甚至死亡,但是并没有研究明确指出与过量使用对乙酰氨基酚速释制剂有明显差异,目前还无法判断对乙酰氨基酚缓释制剂安全性较速释制剂差。尽管如此,通过药动学数据比对和案例分析,仍可以看出缓释制剂进入人体后吸收时间会明显推迟,这就使得缓释制剂较速释制剂存在更大的安全风险。

EMA 特别提出含有曲马多的对乙酰氨基酚缓释制剂一旦出现安全问题更难处理,通过文献查阅不难看出尽管各试验中均未出现和药物相关的严重不良反应,服用此复方制剂后出现更多不同程度的不良反应,原因可能是缓释剂中曲马多和对乙酰氨基酚达峰时间被推迟,在人体内的吸收延长,两者的副作用被进一步扩大。

目前国外对于对乙酰氨基酚中毒的预判和治疗都根据 Rumack-Matthew 列线图来实施^[35]。通过测定 4 h 后人体血液中对乙酰氨基酚的浓度来判断是否已达中毒浓度进而用 *N*-乙酰半胱氨酸(NAC)来进行治疗。但是对乙酰氨基酚缓释制剂却存在特殊性,药物达峰浓度推迟会导致测量起始浓度低于药物中毒线,但在之后时间段的浓度却超过中毒界限的情况发生,即“nomogram crossers”,所以对于过量摄入对乙酰氨基酚缓释制剂的案例,需要在服药后的 4 h 后持续进行血药浓度监测以确保患者能得到快速准确的治疗^[36]。对乙酰氨基酚制剂作为常用药物,鉴于其潜在的安全性因素,在日常应用中需注意下面 4 点:(1)避免同时服用两种或者两种以上均含有对乙酰氨基酚的制剂;(2)严禁在饮酒后服用此药;(3)肝功能不全、肾功能损害、妊娠期妇女及新生儿应避免使用该药;(4)一旦发现过量使用该类型药品请立即就医。

参考文献

- [1] 金慧萍, 李中东, 焦正. 对乙酰氨基酚的不良反应与合理使用 [J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(1): 27-31.
- [2] Tittarelli R, Pellegrini M, Scarpellini M G, et al. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities [J].

- Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 95(Suppl 1): 95-101.
- [3] 国家药品不良反应检测中心. 美国采取措施降低对乙酰氨基酚处方药的肝损害风险 [EB/OL]. (2011-03-31) [2018-12-09]. http://www.cdr-adr.org.cn/jjkk_258/ywjkkx/2011/201108/t20110822_3101.html.
- [4] 丁召兴, 成文娜, 高菲, 等. 含对乙酰氨基酚药物的不良反应与合理使用 [J]. 药学研究, 2016, 35(12): 737-741.
- [5] Blieden M, Paramore L C, Shah D, et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2014, 7(3): 341-348.
- [6] McNeil Consumer Healthcare Company. History of Tylenol [EB/OL]. (2019-05-13) [2019-05-13]. <http://nancywest.net/pdfs/McNeilConsumerHealthcareCompany.pdf>.
- [7] Wikipedia. Paracetamol [EB/OL]. (2018-12-18) [2018-12-09]. <https://en.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>.
- [8] 国家药品不良反应检测中心. 欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市对乙酰氨基酚缓释剂 [EB/OL]. (2017-09-27) [2018-12-09]. http://www.cdr-adr.org.cn/jjkk_258/ywjkkx/2017jjkkx/201709/t20170927_19709.html.
- [9] 国家药品监督管理局. 国产药品数据库 [EB/OL]. (2019-03-02) [2019-03-02]. <http://qy1.sfda.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=25&tableName=TABLE25&title=%E5%9B%BD%E4%BA%A7%E8%8D%AF%E5%93%81&bcId=152904713761213296322795806604>.
- [10] FDA. Tylenol label [EB/OL]. (2016-08-26) [2018-12-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019872Orig1s044lbl.pdf.
- [11] Prior M J, Harrison D D, Frustaci M E. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis [J]. Curr Med Res Opin, 2014, 30(11): 2377-2387.
- [12] Altman R D, Zinsenheim J R, Temple A R, et al. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Osteoarth Cart, 2007, 15(4): 454-461.
- [13] Yue Y, Collaku A. Correlation of pain reduction with fMRI BOLD response in osteoarthritis patients treated with paracetamol: randomized, double-blind, crossover clinical efficacy study [J]. Pain Med, 2017, 19(2): 355-367.
- [14] Bacon T H, Hole J G, North M, et al. Analgesic efficacy of sustained release paracetamol in patients with osteoarthritis of the knee [J]. Br J Clin Pharmacol, 2002, 53(6): 629-636.
- [15] Coulthard P, Hill C M, Frame J W, et al. Pain control with paracetamol from a sustained release formulation and a standard release formulation after third molar surgery: a randomised controlled trial [J]. Br Dent J, 2001, 191(6): 319-324.
- [16] Lee S H, Kim S I, Yoo W H, et al. The Comparison of the efficacy and gastrointestinal side effects of Tylenol-ER (Extended Relief) and naproxen in the treatment of osteoarthritis of knee: multicenter trial [J]. J Korean Rheum Assoc, 1998, 5(2): 211-220.
- [17] Wilson J T, Helms R, Pickering B D, et al. Acetaminophen controlled-release sprinkles versus acetaminophen immediate-release elixir in febrile children [J]. J Clin Pharmacol, 2000, 40(4): 360-369.
- [18] Nielsen J C, Bjerring P, Arendtnielsen L. A comparison of the hypoalgesic effect of paracetamol in slow-release and plain tablets on laser-induced pain [J]. Br J Clin Pharmacol, 1991, 31(3): 267-270.
- [19] Nielsen J C, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, et al. Analgesic efficacy of immediate and sustained release paracetamol and plasma concentration of paracetamol. Double blind, placebo-controlled evaluation using painful laser stimulation [J]. Eur J Clin Pharmacol, 1992, 42(3): 261-264.
- [20] 赵映, 方渡, 陈林明, 等. 对乙酰氨基酚的肝毒性研究进展 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 26(15): 1284-1286.
- [21] McGregor A H, More L J, Simpson K J, et al. Liver death and regeneration in paracetamol toxicity [J]. Human Exp Toxicol, 2003, 22(4): 221-227.
- [22] Chiew A L, Isbister G K, Page C B, et al. Modified release paracetamol overdose: A prospective observational study (ATOM-3) [J]. Clin Toxicol, 2018, 56(9): 810-819.
- [23] Bizovi K E, Aks S E, Paloucek F, et al. Late increase in acetaminophen concentration after overdose of Tylenol Extended Relief [J]. Ann Emerg Med, 1996, 28(5): 549-551.
- [24] Graudins A, Aaron C K, Linden C H. Overdose of extended-release acetaminophen [J]. New Eng J Med, 1995, 333(3): 196.
- [25] Graudins A, Chiew A, Chan B. Overdose with modified-release paracetamol results in delayed and prolonged absorption of paracetamol [J]. Int Med J, 2010, 40(1): 72-76.
- [26] Cetaruk E W, Dart R C, Hurlbut K M, et al. Tylenol extended relief overdose [J]. Ann Emerg Med, 1997, 30(1): 104-108.

- [27] Hyup L J, Lee C S, Group U E S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride / acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain [J]. *Clin Therap*, 2013, 35(11): 1830-1840.
- [28] Lasko B, Levitt R J, Rainsford K D, et al. Extended-release tramadol/paracetamol in moderate-to-severe pain: a randomized, placebo-controlled study in patients with acute low back pain [J]. *Curr Med Res Opin*, 2012, 28(5): 847-857.
- [29] Yi S, Chung Y J, Kim T E, et al. Pharmacokinetics of extended-release versus conventional tramadol / acetaminophen fixed-dose combination tablets: an open-label, 2-treatment, multiple-dose, randomized-sequence crossover study in healthy Korean male volunteers [J]. *Clinic Therap*, 2011, 33(6): 728-737.
- [30] Liu D J, Collaku A . Bioequivalence and safety of twice-daily sustained-release paracetamol (acetaminophen) compared with 3 - and 4-times-daily paracetamol: A repeat-dose, crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers [J]. *Clinic Pharmacol Drug Develop*, 2018, 7 (1): 77-86.
- [31] Stork C M, Rees S, Howland M A, et al. Pharmacokinetics of extended relief vs regular release Tylenol in simulated human overdose [J]. *Clinic Toxicol*, 1996, 34(2): 157-162.
- [32] Douglas D R, Sholar J B, Smilkstein M J. A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol Extended Relief vs regular Tylenol) [J]. *Acad Emerg Med*, 1996, 3(8): 740-744.
- [33] Tan C, Graudins A. Comparative pharmacokinetics of Panadol Extend and immediate-release paracetamol in a simulated overdose model [J]. *Emerg Med Austr*, 2006, 18(4): 398-403.
- [34] Chiew A, Day P, Salonikas C, et al. The comparative pharmacokinetics of modified-release and immediate-release paracetamol in a simulated overdose model [J]. *Emerg Med Austr Em*, 2010, 22(6): 548-555.
- [35] White S J, Rumack B H. The acetaminophen toxicity equations: "solutions" for acetaminophen toxicity based on the Rumack-Matthew nomogram [J]. *Ann Emerg Med*, 2005, 45(5): 563-564.
- [36] 蔡皓东. 系列问答141——对乙酰氨基酚缓释剂中毒与常释剂中毒的解救有何不同?[J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(4): 295.