



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

เรื่อง การใช้ยาพาราเซตามอลอย่างสมเหตุผลและการรักษาภาวะพิษจากยา

รหัส: 1013-1-000-005-07-2564

จำนวน: 3 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 12 กรกฎาคม 2564

วันที่หมดอายุ: 11 กรกฎาคม 2565

เรียบเรียงโดย: พญ.เมษญา ชาตีกุล

บทคัดย่อ

ยาพาราเซตามอลเป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่ได้รับความนิยมและใช้กันมาก มีประวัติการใช้มายาวนาน มีฤทธิ์อ่อนในการต้านการอักเสบ โดยยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน แต่เชื่อว่า พาราเซตามอลออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ในระบบประสาทส่วนกลาง และเพิ่มระดับกันความเจ็บปวด ส่วนฤทธิ์ลดไข้ จะผ่านกลไกยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่งของพรอสตาแกลนดินในระบบประสาทส่วนกลางเช่นกัน พร้อมกับยับยั้งศูนย์ควบคุมอุณหภูมิร่างกายที่ไฮโปธาลามัส (hypothalamus) โดยยาถูกดูดซึมได้ดีอย่างรวดเร็วผ่านทางเดินอาหารเกือบทั้งหมด และขับออกส่วนใหญ่ในปัสสาวะ ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพของยาพาราเซตามอลในข้อบ่งใช้แก้ปวดลดไข้และแก้ปวดสำหรับในผู้ใหญ่และเด็ก ทั้งชนิดเม็ดและน้ำ คือ 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง หลังรับประทานยาควรดื่มน้ำตาม สามารถรับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตที่สำคัญของยาพาราเซตามอล ได้แก่ พิษต่อตับ โดยอาจเกิดจากการได้รับยาเกินขนาดแบบฉับพลัน หรือจากการได้รับยาอย่างต่อเนื่องในปริมาณสูง การรักษากรณีเกิดพิษแบบเฉียบพลัน ได้แก่ การให้ผงถ่านกัมมันต์เพื่อลดการดูดซึมพาราเซตามอลผ่านทางเดินอาหาร และการให้ยาต้านพิษแอสีทิลซิสทีน (N-acetylcysteine) ทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น ภาวะเป็นพิษต่อตับอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ผู้ใช้ยาควรมีความรู้ความเข้าใจและเลือกใช้อย่างเหมาะสมเพื่อได้รับประโยชน์จากยาโดยไม่มีผลเสียต่อสุขภาพ

วัตถุประสงค์

1. ให้ความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาพาราเซตามอลในรูปแบบต่างๆ รวมถึงชนิดเม็ดออกฤทธิ์เน้นอย่างเหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงของการใช้ยาพาราเซตามอลเกินขนาด
2. ให้ความรู้การจัดการหากได้รับยาพาราเซตามอลเกินขนาด (Overdose)

คำสำคัญ: พาราเซตามอล, อะเซตามิโนเฟน, การได้รับยาเกินขนาด, ภาวะพิษจากยา

Keyword: Paracetamol, Acetaminophen, Overdose, Toxicity

บทนำ

พาราเซตามอล (ชื่อทางยุโรป) หรือ อะเซตามิโนเฟน (ชื่อทางอเมริกา) หรือ N-acetyl-para-aminophenol เป็นยาแก้ปวดที่ได้รับความนิยมและใช้กันมากที่สุดชนิดหนึ่ง สามารถจำหน่ายโดยไม่ต้องมีใบสั่งยาและเนื่องจากมีการใช้อย่างแพร่หลายและหาซื้อได้ง่าย ทำให้มีการใช้ยานี้อย่างไม่ถูกต้องเกิดขึ้นทั้งจากที่ตั้งใจและไม่ตั้งใจ เอกสารการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลนี้จึงถูกจัดทำขึ้นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดพิษจากการใช้ยาอย่างผิดวิธี

ประวัติของยา

ยานี้มีประวัติการใช้มายาวนาน ถูกพบโดยบังเอิญ โดยแพทย์ Arnold Chan และ Paul Heppa จากมหาวิทยาลัย Strasburg ได้จ่ายอะเซตามิโนเฟน (acetanilide) ให้กับผู้ป่วยเพื่อกำจัดพยาธิแทนยาแนฟทาไลน์ (naphthalene) โดยไม่ได้เจตนา พวกเขาสังเกตเห็นว่ายามีผลเล็กน้อยต่อพยาธิในลำไส้ แต่กลับสามารถลดไข้ได้อย่างมีนัยสำคัญ หลังจากมีการเผยแพร่สิ่งที่ค้นพบทำให้อะเซตามิโนเฟนถูกนำเข้าสู่การแพทย์ในปี พ.ศ. 2429 ภายใต้ชื่อ แอนติเฟบริน ซึ่งการผลิตยานี้มีราคาสูงมากแต่ในไม่ช้าก็ปรากฏว่าแม้จะสามารถใช้เป็นยาลดไข้ได้ แต่อะเซตามิโนเฟนมีความเป็นพิษสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia สิ่งนี้ทำให้เกิดการวิจัยเกี่ยวกับอนุพันธ์ของอะเซตามิโนเฟนที่มีความเป็นพิษน้อย ในปี พ.ศ. 2421 Harmon Northrop Morse ได้พบสารประกอบ 2 ตัว คือ Phenacetin และ N-acetyl-p-aminophenol การทดลองทางคลินิกครั้งแรกกับอนุพันธ์สองตัวนี้ดำเนินการโดยนักเภสัชวิทยาชาวเยอรมันชื่อ Joseph von Mering จากผลการศึกษา Phenacetin กลายเป็นอนุพันธ์ตัวแรกที่นำมาใช้ทางการแพทย์ในปี พ.ศ. 2430¹ จากนั้นพบรายงานว่าการใช้ยา Phenacetin ในระยะยาวเป็นสารก่อมะเร็งและเกิดความผิดปกติของระบบไต² ยานี้จึงได้ถูกถอนชื่อจากตลาดในปี พ.ศ. 2526³ ส่วน N-acetyl-p-aminophenol ได้มีข้อมูลการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2491 และได้มีการพัฒนาเรื่อยมาจนเข้าสู่ตลาดในปี พ.ศ. 2498 โดย McNeil Laboratories ซึ่งเป็นยาแก้ปวดลดไข้ในเด็กชื่อ Tylenol Children's Elixir และได้เพิ่มรูปแบบของยาเรื่อยมาจนเป็นยาเม็ดและยาน้ำในปัจจุบัน

1. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological Properties)

1.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic properties)

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

พาราเซตามอลมีคุณสมบัติลดไข้และบรรเทาอาการปวด ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนในการต้านการอักเสบ โดยยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน แต่เชื่อว่า พาราเซตามอลออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินในระบบประสาทส่วนกลาง และเพิ่มระดับกั้นความเจ็บปวด (pain threshold) นอกจากนี้พาราเซตามอล ยังสามารถเหนี่ยวนำฤทธิ์บรรเทาอาการปวดได้โดยการยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนส (cyclooxygenase) โดยเฉพาะชนิดที่ 2 แต่มีฤทธิ์อ่อนและยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสแบบผันกลับได้ นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นๆ ที่สามารถยับยั้งอาการปวด ได้แก่ การกระตุ้นตัวรับแคนนาบินอยด์ (cannabinoid) ทางอ้อมชนิดที่ 1, มีผลต่อวิถีโรโทนิน (serotonin) และโอปิออยด์ (opioid) ยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) และยับยั้ง Substance P

ที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะรู้สึกเจ็บมากกว่าปกติได้ แต่การยับยั้งเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสชนิดที่ 1 นั้นน้อยมาก จึงไม่มีผลต่อการยับยั้งเกล็ดเลือด^{1,4,5}

พาราเซตามอลลดไข้ โดยยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่งของพรอสตาแกลนดินในระบบประสาทส่วนกลาง และยับยั้งศูนย์ควบคุมอุณหภูมิร่างกายที่ไฮโปทาลามัส ทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายและเพิ่มการไหลเวียนเลือด^{1,4, 5}

1.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic properties)

ก. การดูดซึมยา :

ยาถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วผ่านทางเดินอาหารเกือบทั้งหมด มีบางส่วนที่ถูกดูดซึมผ่านทางกระเพาะอาหาร โดยส่วนใหญ่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กมีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ประมาณร้อยละ 85-98⁴ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุด ของยารูปแบบออกฤทธิ์ทันที ซึ่งในผู้ใหญ่จะพบภายใน 60 นาทีและ เด็กภายใน 30 นาที ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงเวลาที่ระดับยาในพลาสมาสูงสุดของยาเม็ดชนิดเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น ซึ่งในผู้ใหญ่จะพบภายใน 30-180 นาที

อิทธิพลของอาหารต่อค่าพารามิเตอร์ที่วัดได้

พาราเซตามอลอาจรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ แต่การรับประทานพร้อมอาหารอาจทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดช้าออกไป แต่ไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของยา⁴

ข. การกระจายยา :

ปริมาตรการกระจายยา (Volume of Distribution) ในผู้ใหญ่ 0.7-1 ลิตรต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ในเด็ก 0.7-1.2 ลิตรต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม การจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณร้อยละ 10-25⁴

ความเข้มข้นของยาในเนื้อเยื่อและ/หรือในพลาสมา

- พาราเซตามอลสามารถแพร่ผ่านตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมองได้ เนื่องจากมี น้ำหนักโมเลกุลน้อย และการจับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ จึงเข้าสู่สมองและน้ำไขสันหลังได้ภายใน 15-45 นาที และความเข้มข้นของยาสูงสุดในน้ำไขสันหลังจะอยู่ที่ 2-4 ชั่วโมง⁴

- พาราเซตามอลสามารถแพร่ผ่านรก และเข้าสู่ระบบไหลเวียนของทารกในครรภ์ได้ ภายใน 30 นาที หลังจากรับประทานยา โดยความเข้มข้นของพาราเซตามอลในเลือดของทารกในครรภ์จะใกล้เคียงกับของแม่ คือ 7.9 และ 5.9 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ⁴

ค. การเปลี่ยนแปลงยา :

พาราเซตามอลถูกกำจัดที่ตับเป็นหลัก เมื่อใช้ยาในขนาดการรักษา ผ่านกระบวนการสังยุค (conjugate) ด้วยกลูคูโรไนด์ (glucuronide) หรือซัลเฟต (sulfate) และมีส่วนน้อย (ร้อยละ 5-15) ที่ผ่านกระบวนการออกซิเดชัน (oxidation) ด้วยเอนไซม์ Cytochrome P450 โดยเฉพาะ CYP2E1 และ CYP3A4 ได้สารเมแทบอไลต์ (metabolite) ที่เป็นพิษ คือ NAPQI ซึ่งจะไปสังยุคกับสารกลูตาไธโอน (glutathione) เพื่อเปลี่ยนเป็นซิสทีอีน (cysteine) และกรดเมอร์แคปทิวริก (mercapturic) การใช้ยาในขนาดที่เกิดพิษ เช่น มากกว่า 4 กรัมต่อวัน อาจทำให้การสังยุคกับกลูตาไธโอนไม่เพียงพอที่จะทำลายสาร NAPQI ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับได้^{4,6}

ง. การกำจัดยา :

ค่าครึ่งชีวิต

- ผู้ใหญ่: หลังจากรับประทานยารูปแบบออกฤทธิ์ทันทีในขนาดปกติมีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง⁴
- ผู้ใหญ่: หลังจากรับประทานยารูปแบบออกฤทธิ์เนิ่นขนาดปกติมีค่าครึ่งชีวิต 3 ชั่วโมง⁴
- เด็กทารก: 4.2 ชั่วโมง⁴
- เด็ก: 3 ชั่วโมง⁴

อวัยวะที่ขับยาออกทั้งยาที่อยู่ในรูปเดิมและในรูปเมแทบอไลต์

- ยาถูกขจัดออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 5⁴ นอกเหนือจากนั้น เป็นการขับออกในรูปที่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 95 ได้แก่ การสังยุคกับกลูคูโรไนด์ร้อยละ 60- 80, การขับออกในรูปสังยุคกับซัลเฟตร้อยละ 20-30, และการขับออกในรูปซิสทีอีน/กรดเมอร์แคปทิวริกร้อยละ 8

- ยาบางส่วนถูกขจัดออกทางน้ำดีเพียงร้อยละ 2.64

2. อาการไม่พึงประสงค์ (Undesirable effects)⁴

พาราเซตามอลอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตที่สำคัญ ได้แก่ พิษต่อตับ รุนแรงที่เกิดจากการได้รับยาเกินขนาดแบบฉับพลัน หรือจากการได้รับยาอย่างต่อเนื่องในปริมาณสูง และอาจเกิดปฏิกิริยาต่อผิวหนังชนิดรุนแรงที่สำคัญ คือ กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน (Steven-Johnson syndrome) การตายแยกสลายของหนังกำพืด (toxic epidermal necrolysis) และตุ่มหนองทั่วร่างกาย (acute generalized exanthematous pustulosis)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย (พบตั้งแต่ 1:100 แต่ไม่ถึง 1:10 ของผู้ได้รับยา) (common) ไปจนถึงพบได้บ่อยมาก (มากกว่า 1:10 ของผู้ที่ได้รับยา) (very common)

-ระบบผิวหนัง: อาการคัน 5% หรือมากกว่า

-ระบบทางเดินอาหาร: อาการท้องผูก 5% หรือมากกว่า, คลื่นไส้ ผู้ใหญ่ 34%, เด็ก 5% หรือมากกว่า

อาเจียน ผู้ใหญ่ 15%, เด็ก 5% หรือมากกว่า

-ระบบประสาท: ปวดหัว 1% ถึง 10%, นอนไม่หลับ 1% ถึง 7%

-ระบบจิตเวช: ความปั่นป่วน 5% หรือมากกว่า

-ระบบทางเดินหายใจ: ปอดแฟบ (Atelectasis) 5% หรือมากกว่า

3. คุณสมบัติทางคลินิก (Clinical Particulars)

3.1 ข้อบ่งใช้ (Therapeutic Indication)⁴

1) ใช้บรรเทาอาการปวดในระดับน้อยถึงปานกลาง เช่น ปวดศีรษะ (เช่น ปวดจากความเครียด หรือไมเกรน) ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง ปวดกระดูกสันหลังปฐมภูมิปวดประสาท (neuralgia) ปวดหลังจากการผ่าตัด ปวดเนื่องจากโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อม โรคข้ออักเสบ รวมทั้งอาการปวดที่เกิดจากโรคหัด ไข้หวัดใหญ่ เป็นต้น

2) ใช้บรรเทาอาการไข้

3.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา (Posology and method of administration)⁷

ขนาดยาที่มีประสิทธิภาพของยาพาราเซตามอลในข้อบ่งใช้แก้ปวดลดไข้และแก้ปวดสำหรับในผู้ใหญ่และเด็ก ทั้งชนิดเม็ดและน้ำ คือ 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง แต่ละครั้้งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้หรือรับประทานยาขนาดยาสูงสุด 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือ สำหรับผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี ไม่เกิน 4 กรัมต่อวัน สำหรับเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี ไม่เกิน 2.6 กรัมต่อวัน (สำหรับชนิดเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นจะแตกต่างออกไป ให้ดูรายละเอียดการใช้ยานี้ในลำดับถัดไป)

3.2.1 ขนาดยาที่แนะนำ (Recommended dose) สำหรับยาเม็ด

ยาเม็ด 325 มิลลิกรัม

ขนาดยาและวิธีใช้สำหรับผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาเม็ด 325 มิลลิกรัม

น้ำหนักตัว	ขนาดและวิธีใช้ยา
ตั้งแต่ 22 - 33 กิโลกรัม	รับประทานยาครั้งละ 325 มิลลิกรัม (1 เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
มากกว่า 33 - 44 กิโลกรัม	รับประทานยาครั้งละ 487.5 มิลลิกรัม (1½ เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
มากกว่า 44 กิโลกรัม	รับประทานยาครั้งละ 650 มิลลิกรัม (2 เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

ยาเม็ด 500 มิลลิกรัม

ขนาดยาและวิธีใช้ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาเม็ด 500 มิลลิกรัม

น้ำหนักตัว	ขนาดและวิธีใช้ยา
ตั้งแต่ 34 - 50 กิโลกรัม	รับประทานยาครั้งละ 500 มิลลิกรัม (1 เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
มากกว่า 50 - 67 กิโลกรัม	รับประทานยาครั้งละ 750 มิลลิกรัม (1½ เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง
มากกว่า 67 กิโลกรัม ขึ้นไป	รับประทานยาครั้งละ 1,000 มิลลิกรัม (2 เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

ยาเม็ด 650 มิลลิกรัม

ขนาดยาและวิธีใช้ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาเม็ด 650 มิลลิกรัม

น้ำหนักตัว	ขนาดและวิธีใช้ยา
ตั้งแต่ 44 กิโลกรัม ขึ้นไป	ใช้ยาครั้งละ 650 มิลลิกรัม (1 เม็ด) แต่ละครึ่งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

ยาเม็ด 650 มิลลิกรัม ชนิดเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น

ใน 1 เม็ดมีตัวยาพาราเซตามอล 650 มิลลิกรัม ประกอบขึ้นเป็น 2 ชั้น ชั้นละ 325 มิลลิกรัม ชั้นแรกจะแตกตัวและดูดซึมภายใน 30 นาที ต่อมาในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยาชั้นที่สองจะค่อยๆ ปลดปล่อยและถูกดูดซึมอย่างช้าๆ ไปสมทบกับยาส่วนแรก เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ยาวนาน

ขนาดยาและวิธีใช้ในผู้ใหญ่

- ผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 43.3 กิโลกรัมขึ้นไป รับประทานครั้งละ 2 เม็ด แต่ละครั้่ง ห่างกันอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้

- ผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 43.3 กิโลกรัมขึ้นไปหรือผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปีไม่ให้ใช้ยานี้เพราะจะได้รับยาเกินขนาดที่แนะนำซึ่งอาจทำให้เกิดพิษต่อตับได้

หรือรับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาเม็ด 650 มิลลิกรัม ชนิดเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น

น้ำหนักตัว	ขนาดและวิธีใช้ยา
ตั้งแต่ 43.3 กิโลกรัมขึ้นไป	ใช้ยาครั้งละ 1,300 มิลลิกรัม (2 เม็ด) แต่ละครั้่ง ห่างกันอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้

หมายเหตุ

- การศึกษาทดลองในมนุษย์ออกแบบมาเพื่อใช้ครั้งละ 2 เม็ด เท่านั้น ทำให้ไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้เมื่อใช้ครั้งละ 1 เม็ด จึงต้องใช้ยานี้ครั้งละ 2 เม็ด เท่านั้น

- ห้ามหัก เคี้ยว บด แบ่งเม็ดยา หรือนำไปละลายน้ำ เพราะจะทำให้ยาปลดปล่อยออกมาทันทีเม็ดละ 650 มิลลิกรัม ทำให้เสี่ยงต่อการได้รับยาเกินขนาด

- ขนาดยาสูงสุด ผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ไม่เกิน 6 เม็ดต่อวัน (3,900 มิลลิกรัม)

3.2.2 ขนาดยาที่แนะนำ (Recommended dose) สำหรับยาน้ำ

ยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 120 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

รับประทานยาตามที่แนะนำดังนี้

1) เด็กอายุ 2 ถึง 3 เดือน ที่มีน้ำหนักตัว 4 ถึง 6 กิโลกรัม รับประทานครั้งละครึ่งช้อนชา หรือ 2.5 มิลลิลิตร วันละ 1 ครั้ง เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้ หากจำเป็นรับประทานได้อีกครั้ง ห่างจากครั้งแรกไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง ถ้าไม่ดีขึ้นให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

2) เด็กอายุมากกว่า 3 เดือน รับประทานยาเฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้ วันละไม่เกิน 5 ครั้ง แต่ครั้งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง ตามขนาดยาในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 120 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

น้ำหนักตัว	ช้อนชาตวงยา	กระบอกฉีดยา*
ตั้งแต่ 4 ถึง 6 กิโลกรัม	½ ช้อน	2.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 6 ถึง 8 กิโลกรัม	¾ ช้อน	3.75 มิลลิลิตร
มากกว่า 8 ถึง 12 กิโลกรัม	1 ช้อน	5 มิลลิลิตร
มากกว่า 12 ถึง 16 กิโลกรัม	1 ½ ช้อน	7.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 16 ถึง 24 กิโลกรัม	2 ช้อน	10 มิลลิลิตร

*หรือถ้วยตวงยา

วิธีใช้ยา

- เขย่าขวดก่อนใช้ยา

- รินยาด้วยช้อนชาตวงยาหรือถ้วยตวงยา หรือกระบอกฉีดยา(ไซริงค์) เท่านั้น

ยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 160 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

รับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 160 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

น้ำหนักตัว	ช้อนชาตวงยา	กระบอกฉีดยา*
ตั้งแต่ 6 ถึง 8 กิโลกรัม	½ ช้อน	2.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 8 ถึง 11 กิโลกรัม	¾ ช้อน	3.75 มิลลิลิตร
มากกว่า 11 ถึง 16 กิโลกรัม	1 ช้อน	5 มิลลิลิตร
มากกว่า 16 ถึง 22 กิโลกรัม	1 ½ ช้อน	7.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 22 ถึง 32 กิโลกรัม	2 ช้อน	10 มิลลิลิตร

*หรือถ้วยตวงยา

วิธีใช้ยา

- เขย่าขวดก่อนใช้ยา

- รินยาด้วยข้อชนชาตวงยาหรือถ้วยตวงยา หรือกระบอกฉีดยา (ไซริงค์) เท่านั้น

ยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 240 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

รับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 240 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

น้ำหนักตัว	ข้อชนชาตวงยา	กระบอกฉีดยา*
ตั้งแต่ 8 ถึง 12 กิโลกรัม	½ ข้อชน	2.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 12 ถึง 16 กิโลกรัม	¾ ข้อชน	3.75 มิลลิลิตร
มากกว่า 16 ถึง 24 กิโลกรัม	1 ข้อชน	5 มิลลิลิตร
มากกว่า 24 ถึง 32 กิโลกรัม	1 ½ ข้อชน	7.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 32 ถึง 48 กิโลกรัม	2 ข้อชน	10 มิลลิลิตร

*หรือถ้วยตวงยา

วิธีใช้ยา

- เขย่าขวดก่อนใช้ยา

- รินยาด้วยข้อชนชาตวงยาหรือถ้วยตวงยา หรือกระบอกฉีดยา (ไซริงค์) เท่านั้น

ยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 250 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

รับประทานยาตามที่แนะนำดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8: ขนาดและวิธีใช้ยาสำหรับยาน้ำเชื่อม/ยาน้ำแขวนตะกอน 250 มิลลิกรัม ต่อ 5 มิลลิลิตร

น้ำหนักตัว	ข้อชนชาตวงยา	กระบอกฉีดยา*
ตั้งแต่ 9 ถึง 13 กิโลกรัม	½ ข้อชน	2.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 13 ถึง 17 กิโลกรัม	¾ ข้อชน	3.75 มิลลิลิตร
มากกว่า 17 ถึง 25 กิโลกรัม	1 ข้อชน	5 มิลลิลิตร
มากกว่า 25 ถึง 34 กิโลกรัม	1 ½ ข้อชน	7.5 มิลลิลิตร
มากกว่า 34 ถึง 50 กิโลกรัม	2 ข้อชน	10 มิลลิลิตร

*หรือถ้วยตวงยา

วิธีใช้ยา

- เขย่าขวดก่อนใช้ยา

- รินยาด้วยข้อหลอดยางหรือถ้วยตวงยา หรือกระบอกฉีดยา (ไซริงค์) เท่านั้น

ยาน้ำเชื่อมเข้มข้น/ยาน้ำแขวนตะกอนเข้มข้น 100 มิลลิกรัม ต่อ 1 มิลลิลิตร

เด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี รับประทานยาตามที่แนะนำดังนี้

เด็กอายุ 2 ถึง 3 เดือน ที่มีน้ำหนักตัว 4 ถึง 6 กิโลกรัม รับประทานครั้งละ 0.6 มิลลิลิตร วันละ 1 ครั้ง เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้หากจำเป็นรับประทานได้อีกครั้ง ห่างจากครั้งแรกไม่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง ถ้าไม่ดีขึ้นให้ปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร

เด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 6 ถึง 9 กิโลกรัม รับประทานยาครั้งละ 0.9 มิลลิลิตร เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้วันละไม่เกิน 5 ครั้ง แต่แต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

เด็กที่มีน้ำหนักตัวมากกว่า 9 ถึง 10 กิโลกรัม รับประทานยาครั้งละ 1 มิลลิลิตร เฉพาะเวลาปวดหรือมีไข้วันละไม่เกิน 5 ครั้ง แต่แต่ละครั้งห่างกันอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

วิธีใช้ยา

1) เขย่าขวดก่อนใช้ยา

2) ตวงยาและป้อนยาด้วยกระบอกฉีดยา (ไซริงค์)

ถ้าต้องการใช้ข้อความ “ตวงยาด้วยหลอดหยดตวงยาที่มาพร้อมกับยานี้หรือกระบอกฉีดยา (ไซริงค์)” ต้อง ยืนยันหลักฐานพิสูจน์ว่า หลอดหยดได้มาตรฐาน

ขนาดยาสูงสุด

1 ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี

ขนาดยาสูงสุดต่อครั้ง 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง แต่ไม่เกิน 1,000 มิลลิกรัม

ขนาดยาสูงสุดต่อวัน 4 กรัม

2 เด็กอายุไม่เกิน 12 ปี

ขนาดยาสูงสุดต่อครั้ง 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง แต่ไม่เกิน 500 มิลลิกรัม/ครั้ง

ขนาดยาสูงสุดต่อวัน 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แต่ไม่เกิน 2,600 กรัม/วัน

3.3 ขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ

ในผู้สูงอายุอาจมีค่าครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา^{8,9}

ผู้มีการทำงานของตับบกพร่อง

ควรระวังและปรับลดขนาดยาต่อวันโดยให้ยาในขนาดรักษาที่ต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น¹⁰

ผู้ป่วยที่เป็นโรคติดสุราเรื้อรัง (chronic alcoholic) ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 2 กรัมต่อวัน¹¹

ผู้มีการทำงานของไตผิดปกติ^{4,12}

ระดับปานกลาง การชำระครีเอตินิน 10-50 มิลลิตรต่อนาที

ผู้ใหญ่ ปรับช่วงระยะเวลาในการให้ยาเป็นทุก 6 ชั่วโมง

เด็ก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ระดับมาก การชำระครีเอตินิน น้อยกว่า 10 มิลลิตรต่อนาที

ผู้ใหญ่ ปรับช่วงระยะเวลาในการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง

เด็ก ปรับช่วงระยะเวลาในการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง

สำหรับผู้ป่วยที่ทำการแยกสารผ่านเลือด (Intermittent hemodialysis) หรือเยื่อช่องท้อง (peritoneal dialysis)

ผู้ใหญ่ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

เด็ก ปรับช่วงระยะเวลาในการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง

สำหรับผู้ป่วยที่ทำการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (Continuous renal replacement therapy; CRRT)

ผู้ใหญ่ ปรับช่วงระยะเวลาในการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง

เด็ก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

3.4 วิธีการบริหารยา (Mode of Administration)

ควรดื่มน้ำตาม 1 แก้ว (250 มิลลิลิตร) หลังรับประทานยา รับประทานก่อนหรือหลังอาหารก็ได้⁵ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า การรับประทานพร้อมกับอาหารอาจลดประสิทธิภาพของยา เนื่องจากระยะเวลาความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดถูกยับยั้งให้ช้าออกไป ส่งผลให้การออกฤทธิ์ของยาช้าลง และเนื่องจากประสิทธิภาพที่ลดลง จะทำให้เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะเพิ่มยาหรือหายาแก้ปวดชนิดอื่นๆ เพิ่ม¹³

3.5 ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้พาราเซตามอลหรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ

3.6 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ (Interactions with other medicinal products and other forms of interactions)

พาราเซตามอลเป็นซับสเตรตของ CYP1A2 (minor), CYP2A6 (minor), CYP2D6 (minor), CYP2E1 (minor) CYP3A4 (minor)¹⁴

3.6.1 อันตรกิริยากับยา

imatinib:

การใช้ imatinib ร่วมกับพาราเซตามอลขนาดสูง หรือใช้อย่างต่อเนื่อง สามารถเพิ่มระดับพาราเซตามอล และเพิ่มความเป็นพิษต่อตับได้ เนื่องจาก imatinib สามารถยับยั้งเอนไซม์ Uridine-diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) จากการศึกษาพบว่า การให้ imatinib ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับพาราเซตามอล สามารถเพิ่มพื้นที่ใต้เส้นโค้งของพาราเซตามอลได้ร้อยละ 22 ดังนั้นหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด หากมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นควรหยุดพาราเซตามอลทันที¹⁵

warfarin:

การใช้ยาร่วมกันอาจเพิ่มฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือดของวอร์ฟารินได้เนื่องจากพาราเซตามอลอาจ ยับยั้งการทำลายวอร์ฟาริน หรือพาราเซตามอลอาจไปรบกวนการทำงานของปัจจัยแข็งตัวของเลือด การได้รับพาราเซตามอลขนาดปานกลาง-สูง (2-4 กรัมต่อวัน) ต่อเนื่อง 1-2 สัปดาห์สามารถเพิ่มค่าการแข็งตัวของเลือดมาตรฐาน (INR) ได้จึงควรเตือนผู้ป่วยให้จำกัดการใช้พาราเซตามอล และควรติดตามค่าการแข็งตัวของเลือดมาตรฐาน (prothrombin time; PT/international normalized ratio; INR) ทุก 2-3 สัปดาห์เมื่อมีการใช้ หรือ หยุดใช้พาราเซตามอล โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดสูง (มากกว่า 1.3 กรัมต่อวัน) เป็นเวลานาน (10-14 วัน)^{7, 16, 17}

acenocoumarol:

ผู้ป่วยที่ได้รับ acenocoumarol ควรได้รับการเตือนให้จำกัดปริมาณของพาราเซตามอล ง่ายๆ คือ ใช้พาราเซตามอลไม่เกิน 2 กรัมต่อวัน เป็นเวลาไม่เกินสองสามวัน ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับประทานยา พาราเซตามอลในปริมาณที่มากขึ้น (หรือเป็นระยะเวลานาน) ควรมีการตรวจติดตามค่าการแข็งตัวของเลือด prothrombin อย่างเพื่อประเมินผลต่อการตอบสนองของยาต้านการแข็งตัวของเลือดฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากฤทธิ์ของ acenocoumarol อาจเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับพาราเซตามอล จากการศึกษา ผู้ป่วยชายอายุ 72 ปีได้รับ acenocoumarol ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า เมื่อเริ่มใช้มีค่า INR อยู่ที่ 2.46 เท่า หลังจากหยุดพาราเซตามอล 2 สัปดาห์พบว่าค่า INR ลดลงเหลือ 1.62 เท่า¹⁸

carbamazepine:

มีความเสี่ยงในการเป็นพิษต่อดับหากได้รับยา carbamazepine ร่วมกับพาราเซตามอลเกินขนาดที่แนะนำ โดยเฉพาะผู้ที่มีการะทุพโภชนาการ¹⁹ อย่างไรก็ตามอาจไม่จำเป็นต้องติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกันเมื่อให้ในขนาดการรักษา²⁰

phenytoin และ fosphenytoin:

phenytoin และ fosphenytoin (Prodrug ของ phenytoin) สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ได้มากกว่าร้อยละ 40 ซึ่งแปรสภาพพาราเซตามอลไปเป็นสารที่เป็นพิษต่อดับ และลดค่าครึ่งชีวิตของพาราเซตามอลลงร้อยละ 25 ทำให้ประสิทธิภาพของยาอาจลดลงได้ ดังนั้นหากจำเป็นต้องได้รับยาร่วมกัน ไม่ควรใช้พาราเซตามอลในขนาดสูง หรือใช้อย่างต่อเนื่อง และต้องติดตามการทำงานของตับอย่างสม่ำเสมอ²¹

isoniazid:

ใช้ความระมัดระวังในการบริหารร่วมกันเนื่องจาก isoniazid มีศักยภาพในการกระตุ้นให้เกิด CYP2E1 ซึ่งอาจเพิ่มเมแทบอลิไต์ที่เป็นพิษของพาราเซตามอล ควรหลีกเลี่ยงการใช้พาราเซตามอลหรือใช้ในขนาดรักษาต่ำที่สุด และระยะเวลาสั้นที่สุด ในผู้ป่วยที่รับประทาน isoniazid^{22, 23}

3.6.2 อันตรกิริยาอื่นๆ

เอทานอล (ethanol):

การใช้เอทานอลร่วมกับพาราเซตามอลเพิ่มการแปรรูปพาราเซตามอลผ่านเอนไซม์ CYP2E1 ซึ่งจะได้เมตาบอลิไต์ที่เป็นพิษต่อดับ คือ NAPQI จึงควรแนะนำผู้ป่วยใช้ในขนาดรักษาต่ำที่สุด และระยะเวลาสั้นที่สุด รวมทั้งไม่ดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 3 ดื่มมาตรฐาน (ดริงก์) ขึ้นไปต่อวัน ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำไม่ให้ได้รับพาราเซตามอลเกิน 4 กรัมต่อวัน ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ เมื่อรับประทานพาราเซตามอลเกินขนาด จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อดับมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์^{24, 25, 26}

3.7 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร (Pregnancy and lactation)

สตรีมีครรภ์

พาราเซตามอลข้ามผ่านรกได้ มีการศึกษาชี้ให้เห็นถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของผลการพัฒนาระบบประสาทที่ไม่พึงประสงค์จากได้รับพาราเซตามอลก่อนคลอด²⁷ แต่ยังไม่มีการศึกษาวิจัยชนิดควบคุมในสตรีมีครรภ์ ดังนั้นหลักฐานที่มีอยู่ไม่สามารถสรุปได้ หรือ ไม่เพียงพอสำหรับการระบุความเสี่ยงของทารกในครรภ์ เมื่อใช้ในสตรีมีครรภ์ หรือ สตรีที่มีบุตรยาก แนะนำให้ชั่งน้ำหนักประโยชน์ที่เป็นไปได้ของการรักษาด้วยยากับความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นก่อนสั่งยาในระหว่างตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามพาราเซตามอลยังคงเป็นยาตัวแรกสำหรับสตรีมีครรภ์ที่ต้องใช้ยาแก้ปวดง่ายๆ เมื่อการรักษาที่ไม่ใช้ยาไม่ได้ผล ปริมาณที่แนะนำไม่ควรเกิน 4 กรัมต่อวันและไม่ควรใช้เป็นเวลานาน²⁸

สตรีระหว่างคลอดบุตร (Labor and delivery)

ไม่มีข้อมูล

สตรีระหว่างให้นมบุตร (Nursing mothers)

พาราเซตามอลถูกขับออกทางน้ำนมได้ในปริมาณที่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ปริมาณยาในน้ำนมมีความเข้มข้น 0.1% - 1.85% ของขนาดยาที่มารดาได้รับประทาน^{29, 30} หลักฐานที่มีในปัจจุบันไม่พบว่า พาราเซตามอลห้ามใช้ในสตรีให้นมบุตร

3.8 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา (Special warning and precautions for use)⁷

ความเป็นพิษของพาราเซตามอลเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา เมื่อใช้ในขนาดรักษาพาราเซตามอลจะเมแทบอลิซึมผ่านการสังยุค (conjugation) คู่กับซัลเฟตและกลูคูโรไนด์เป็นสำคัญ โดยพาราเซตามอลส่วนน้อย (ร้อยละ 5-15) จะเมแทบอลิซึม (oxidation) ผ่านทาง CYP450 โดยเฉพาะ CYP2E1 และ CYP3A4 ได้เมแทบอลิต์ที่เป็นพิษ คือ N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งสังยุคกับกลูตาไธโอน แล้วได้ซิสทีอิน และกรดเมอร์แคปทิลิก ซึ่งกำจัดออกทางปัสสาวะหรือน้ำดีได้ หากสังยุคไม่หมด NAPQI จะจับกับเซลล์ตับ และทำให้เซลล์ตับถูกทำลาย โดยทั่วไปการเมแทบอลิซึมจะได้ NAPQI เล็กน้อย ขณะที่ร่างกาย มีกลูตาไธโอนอย่างเพียงพอ ดังนั้นโดยทั่วไปการใช้พาราเซตามอลจึงมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามหากใช้ พาราเซตามอลเกินขนาด หรือ บางครั้งใช้ในขนาดปกติ แต่ร่างกายไม่สามารถขจัดพิษได้อย่างเพียงพอ เช่น ภาวะทุพโภชนาทำให้ปริมาณกลูตาไธโอนลดลง หรือ เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรือ การดื่มสุราอย่างเรื้อรัง การสะสม NAPQI ก็อาจมากขึ้นจนทำลายเซลล์ตับได้

3.9 ข้อควรระวังในการใช้ยา

พิษต่อดัป:

-พาราเซตามอลอาจทำให้เกิดพิษต่อดัปอย่างรุนแรงได้ทั้งจากการได้รับยาเกินขนาดแบบฉับพลัน หรือ จากการได้รับยาอย่างต่อเนื่องในปริมาณสูง พิษต่อดัปมักเกิดขึ้นจากการได้รับยาในขนาดสูงเกินกว่า 4 กรัมต่อวันในผู้ใหญ่ มีรายงานการพิษต่อดัปจากการใช้ยาซ้ำซ้อนโดยไม่ตั้งใจเป็นจำนวนมาก เนื่องจากมียาสูตรผสมที่มีส่วนประกอบของพาราเซตามอลหลายชนิดที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เช่น ยาบรรเทาอาการ ไข้หวัด ยาคลายกล้ามเนื้อ เป็นต้น จึงควรตรวจสอบก่อนสั่งใช้ และเตือนผู้ป่วยให้ระมัดระวังเพื่อลดความเสี่ยงจากการได้รับยาเกินขนาด และควรใช้พาราเซตามอลด้วยความระมัดระวังในผู้ที่มีภาวะทูปโภคนาการ มีน้ำหนักตัวน้อย ดื่มสุราเป็นประจำรวมทั้งผู้ที่ใช้ยาบางชนิดอยู่ก่อนแล้ว เช่น ยากันชัก (เช่น carbamazepine, phenytoin) ยารักษาวัณโรค (เช่น isoniazid) และยาอื่น ๆ เช่น zidovudine เป็นต้น

-พิษต่อดัปในเด็ก: เนื่องจากมีรายงานการเกิดพิษต่อดัปรุนแรง และเสียชีวิตในเด็กที่ได้รับพาราเซตามอลเกินขนาดที่แนะนำ จึงควรเตือนผู้ปกครองหรือพี่เลี้ยงให้ใช้ยาในขนาดที่แนะนำโดยคำนวณตามน้ำหนักตัวเด็ก และให้ยาโดยใช้อุปกรณ์ตวงยาที่ได้มาตรฐาน หรือ กระบอกชีดยาเท่านั้น และระมัดระวังการใช้ยาสูตรผสมที่มี พาราเซตามอลเป็นส่วนประกอบซึ่งหาซื้อได้ง่าย เช่น ยาแก้ไข้หวัด ยาแก้ไอ เป็นต้น เพื่อลดความเสี่ยงจากการได้รับ ยาเกินขนาด รวมทั้งเตือนให้ทราบว่า ยาน้ำพาราเซตามอลที่มีจำหน่ายมีความแรงหลากหลาย จึงต้องเลือกใช้ ด้วยความระมัดระวัง

-การจำกัดขนาดยา: ควรจำกัดปริมาณพาราเซตามอลใน 1 วันที่ผู้ป่วยได้รับจากทุกแหล่ง (ยาที่จ่ายโดยแพทย์ยาที่ผู้ป่วยซื้อใช้เอง และยาสูตรผสม) และจากทุกวิธีการให้ยา (วิธีให้ยาทางปาก ชีด และเหน็บทวาร) โดยไม่ให้เกิน 4 กรัมต่อวันในผู้ใหญ่ หรือไม่ให้เกิน 2.6 กรัมต่อวันในเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี

-การดื่มแอลกอฮอล์: ใช้พาราเซตามอลด้วยความระมัดระวังกับผู้ป่วยเป็นโรคตับจากพิษสุราเรื้อรัง และผู้ที่ดื่มสุราตั้งแต่ 3 ดัมมาตรฐาน (3 ดริงก์) ต่อวัน เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อดัป ควรเตือนให้ผู้ป่วย งดการดื่มสุรา ระหว่างการใช้นี้ หรือ จำกัดการดื่มสุราไม่ให้เกิน 3 ดัมมาตรฐาน (3 ดริงก์) ต่อวัน

โดย 1 ดัมมาตรฐานเทียบเท่ากับปริมาณแอลกอฮอล์ 10 กรัม สามารถคำนวณได้ ดังนี้

1. คำนวณปริมาณแอลกอฮอล์ในเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

ปริมาณของเครื่องดื่ม x ร้อยละ (ดีกรี) ของแอลกอฮอล์ต่อหนึ่งหน่วยบริโภค = แอลกอฮอล์บริสุทธิ์(มิลลิลิตร)

2. เปลี่ยนมิลลิลิตรให้เป็นกรัม (ค่าความถ่วงจำเพาะของแอลกอฮอล์)

(แอลกอฮอล์บริสุทธิ์ (มิลลิลิตร) x 0.789)

3. เปลี่ยนปริมาณแอลกอฮอล์จากกรัมเป็นดัมมาตรฐานโดยหาร 10

ตารางที่ 9: ตัวอย่างเครื่องดื่มชนิดต่างๆ และปริมาณ เทียบเท่ากับปริมาณดื่มมาตรฐาน

ชนิด เครื่องดื่ม	ดีกรีของแอลกอฮอล์ (%)	ปริมาณ	เทียบเท่ากับ (ดื่มมาตรฐาน)
เหล้า เหล้าแดง เหล้าขาว	35 - 40	2 ฝาใหญ่ หรือ 30 มิลลิลิตร	1
		1 เป๊ก หรือ 50 มิลลิลิตร	1.5
		1 แบน หรือ 350 มิลลิลิตร	12
		1 ขวด หรือ 700 มิลลิลิตร	24
เบียร์	5	3/4 กระป๋อง/ขวดเล็ก	1
		1 ขวดใหญ่ หรือ 660 มิลลิลิตร	2.5
เบียร์	6.4	1/2 กระป๋อง หรือ 1/3 ขวดใหญ่	1
ไวน์	12	1 แก้ว หรือ 100 มิลลิลิตร	1
ไวน์คูลเลอร์	5	1 ขวด หรือ 275 มิลลิลิตร	1
สาโท สุราแช่ สุราพื้นเมือง	6	4 เป๊ก/ตอง/ก๊ง หรือ 200 มิลลิลิตร	1

- การใช้พาราเซตามอลในผู้ป่วยที่ได้รับวอร์ฟารินและมีค่า INR (International normalized ratio, ระดับการต้านการแข็งตัวของเลือด) คงที่จะเพิ่มค่า INR ได้ภายใน 1 – 2 สัปดาห์หลังเริ่มใช้พาราเซตามอลอย่างต่อเนื่อง ในขนาดยาปกติ (2 – 4 กรัมต่อวัน) จึงควรพิจารณาติดตามค่า INR เร็วขึ้นและบ่อยขึ้นเป็นเวลาหลายสัปดาห์เมื่อมีการให้หรือหยุดพาราเซตามอล

- พาราเซตามอลยังเป็นยาที่ควรเลือกใช้ในการลดไข้บรรเทาปวด สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวอร์ฟาริน หากแพทย์จำกัดขนาดพาราเซตามอลไม่ให้เกิน 1.3 กรัมต่อวัน ติดต่อกันไม่เกิน 14 วัน

- การแพ้ยาและแอนาฟิแล็กซิส: ผู้ใช้พาราเซตามอลอาจเกิดอาการแพ้ยาอย่างฉับพลันได้ควรเตือนให้ผู้ป่วยสังเกตและหยุดยาทันทีเมื่อมีอาการแพ้ยาอย่างรุนแรงเกิดขึ้น

- ปฏิกริยาต่อผิวหนังชนิดรุนแรง: ผลข้างเคียงนี้หมายถึงถึงกลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน (Steven Johnson syndrome) การตายแยกสลายของหนังกำพืด (toxic epidermal necrolysis) และตุ่มหนองทั่วร่างกาย (acute generalized exanthematous pustulosis) เป็นผลข้างเคียงที่พบบได้น้อย แต่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต ควรเตือนให้ผู้ป่วยสังเกต และหยุดยาทันทีเมื่อมีปฏิกริยาต่อผิวหนังชนิดรุนแรงเกิดขึ้น

-ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD: ระวังการใช้น้ำในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เนื่องจากมีรายงานการเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงสลาย (hemolysis) ในผู้ป่วยที่ได้รับพาราเซตามอลเกินขนาด แต่ยังไม่มียารายงานในผู้ที่ใช้พาราเซตามอลในขนาดที่ใช้รักษา

-ภาวะตับบกพร่อง: ใช้ด้วยความระมัดระวังกับผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง หรือ เป็นโรคตับรุนแรงที่ยังดำเนินอยู่

-ภาวะไตเสื่อม (Renal impairment): ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่มีไตเสื่อมขั้นรุนแรง ควรพิจารณาปรับขนาดยา

-การแพ้ยาด้วยตนเอง: ผู้ใช้ยาควรได้รับการเตือนให้พบแพทย์ถ้ามีไข้สูง (อุณหภูมิสูงกว่า 39.5 องศาเซลเซียส) หรือ เมื่อเป็นไข้ต่อเนื่องนานกว่า 3 วัน หรือ เมื่อมีไข้เป็น ๆ หาย ๆ หรือ อาการปวดไม่ดีขึ้นใน 10 วัน ในผู้ใหญ่ หรือ 5 วันในเด็ก

-สารไฮโดรคาร์บอน (polycyclic aromatic hydrocarbons) จากการสูบบุหรี่ชักนำการเมแทบอลิซึมของพาราเซตามอลผ่าน CYP1A2 ซึ่งอาจลดฤทธิ์ของพาราเซตามอลลงได้ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่ ระหว่างการใช้พาราเซตามอล

4. การได้รับยาเกินขนาด (Overdose)

4.1 ขนาดยาที่อาจเกิดพิษ

การได้รับยาเกินขนาดชนิดเฉียบพลัน ในผู้ใหญ่การรับประทานพาราเซตามอล 10-15 กรัมต่อวัน เป็น เวลา 1-2 วัน อาจทำให้เซลล์ตับ และเซลล์ท่อไตถูกทำลาย ควรปรึกษาแพทย์ทันทีแม้ว่าจะไม่พบอาการผิดปกติใด ๆ ก็ตาม ดังนั้นความเสี่ยงในการเป็นพิษต่อตับอาจเพิ่มขึ้น เมื่อรับประทานพาราเซตามอลมากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม หรือ มากกว่า 12 กรัม

ในผู้ใหญ่การรับประทานพาราเซตามอลตั้งแต่ 10 กรัม ขึ้นไปอาจทำลายตับ ในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงการรับประทานยาตั้งแต่ 5 กรัม ขึ้นไปอาจทำลายตับได้ เช่น การได้รับยาที่เหนียวน้ำเอนไซม์ตับ การดื่มแอลกอฮอล์ เกิน 3 ครั้งต่อวัน ผู้ที่มีภาวะพร่องกลูตาไธโอน ใน ผู้ป่วย HIV ผู้ป่วยทูปโภชนาการ เป็นต้น

ในเด็ก ความเป็นพิษต่อตับจะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาเกินขนาดที่แนะนำ คือ 10-15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อครั้ง และมากกว่า 5 ครั้งต่อวัน โดยการได้รับยาเกินขนาดในเด็กอาจเนื่องมาจากการคำนวณขนาดยาผิด การใช้ความแรงผิด หรือ การเพิ่มขนาดยาเนื่องจากขนาดยาที่ใช้เดิมไม่เห็นผลในการรักษา

เกณฑ์การพิจารณาว่าผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดหรือไม่ แสดงอยู่ในเอกสารคำแนะนำเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะพาราเซตามอลเกินขนาด

4.2 กลไกการเกิดพิษของยา

ความเป็นพิษของพาราเซตามอลเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา เมื่อใช้ในขนาดรักษาพาราเซตามอลจะเมแทบอลิซึมผ่านการสังยุค (conjugation) คู่กับซัลเฟตและกลูคูโรนิกเป็นสำคัญ โดยพาราเซตามอลส่วนน้อย (ร้อยละ 5-15) จะเมแทบอลิซึม (oxidation) ผ่านทาง CYP450 โดยเฉพาะ CYP2E1 และ CYP3A4 ได้เมแทบอลิต์ที่เป็นพิษ คือ N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งสังยุคกับกลูตาไธโอน แล้วได้ซีสทีน และกรดเมอร์แคปโทพิริค ซึ่งกำจัดออกทางปัสสาวะหรือน้ำดีได้หากสังยุคไม่หมด NAPQI จะจับกับเซลล์ตับ และทำให้เซลล์ตับถูกทำลาย โดยทั่วไปการเมแทบอลิซึมจะได้ NAPQI เล็กน้อย ขณะที่ร่างกาย มีกลูตาไธโอนอย่างเพียงพอ ดังนั้นโดยทั่วไปการใช้พาราเซตามอลจึงมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตามหากใช้ พาราเซตามอลเกินขนาด หรือบางครั้งใช้ในขนาดปกติแต่ร่างกายไม่สามารถขจัดพิษได้อย่างเพียงพอ เช่น ภาวะทุพโภชนาทำให้ปริมาณกลูตาไธโอนลดลง หรือ เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา หรือ การดื่มสุราอย่างเรื้อรัง การสะสม NAPQI ก็อาจมากขึ้นจนทำลายเซลล์ตับได้

4.3 อาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดชนิดเฉียบพลัน

ความเป็นพิษของพาราเซตามอลมี 4 ระยะ คือ

ระยะที่ 1 เกิดภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานพาราเซตามอล และมักหายไปเองภายใน 24 ชั่วโมง มักแสดงภาวะเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกไม่สบาย และอาจเกิดภาวะเหงื่อท่วม

ระยะที่ 2 เกิดภายใน 24-36 ชั่วโมงหลังรับประทานพาราเซตามอล มักแสดงอาการปวดเกร็งท้อง บริเวณด้านขวาบน ตับโต การเพิ่มขึ้นของบิลิรูบินและเอนไซม์ตับ prothombin time นานขึ้น และอาจเกิดภาวะปัสสาวะน้อย

ระยะที่ 3 เกิดภายใน 72-96 ชั่วโมงหลังรับประทานพาราเซตามอล มักแสดงภาวะเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกไม่สบาย (เกิด 3-5 วันหลังจากที่มีอาการเริ่มแรก) มีอาการที่แสดงถึงภาวะตับล้มเหลว เช่น ภาวะเลือดเป็นกรด สมองบวม เลือดออกในสมอง ความดันเลือดต่ำ ติดเชื้อ ดีซ่าน เอนไซม์ตับมักมีค่ามากกว่า 10,000 ยูนิตต่อลิตร ภาวะไตล้มเหลว ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ encephalopathy และ cardiomyopathy

ระยะที่ 4 ผู้ป่วยอาจกลับสู่ภาวะปกติหรืออาจเกิดตับวายจนเสียชีวิตได้

4.4 วิธีการกรณีเกิดพิษแบบเฉียบพลัน

1. ผงถ่านกัมมันต์ขนาด 50 กรัม (หรือ 1 กรัม/1 กิโลกรัม ของน้ำหนักตัวเด็ก) เพื่อลดการดูดซึมพาราเซตามอลผ่านทางเดินอาหาร เมื่อรับประทานพาราเซตามอลเกิน 150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ไม่เกิน 1 ชั่วโมง

2. การล้างกระเพาะอาหาร มีบางการศึกษาพบว่า วิธีนี้อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่รับประทานยาเกินขนาด ภายในระยะเวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง

3. การให้ยาต้านพิษ ควรให้ยาต้านพิษที่แนะนำ คือ ยาฉีดแอซีทิลซิสทีน ได้ 2 วิธี คือทางการรับประทานและทางหลอดเลือดดำ

- ทางการรับประทาน: เริ่มด้วยขนาด 140 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ครั้งแรกและ ตามด้วย 70 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทุกๆ 4 ชั่วโมง อีก 17 ครั้ง

- ทางหลอดเลือดดำ ดังต่อไปนี้

สำหรับผู้ใหญ่

ขวดแรก: แอซีทิลซิสทีน 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 200 มิลลิลิตร ให้ในเวลา 1 ชั่วโมง

ขวดที่สอง: แอซีทิลซิสทีน 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 500 มิลลิลิตร ให้ในเวลา 4 ชั่วโมง

ขวดที่สาม: แอซีทิลซิสทีน 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 1000 มิลลิลิตร ให้ในเวลา 16 ชั่วโมง

สำหรับเด็ก น้ำหนักตัว < 20 กิโลกรัม

ขวดแรก: แอซีทิลซิสทีน 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 3 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ให้ในเวลา 30 นาที

ขวดที่สอง: แอซีทิลซิสทีน 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 7 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ให้ในเวลา 4 ชั่วโมง

ขวดที่สาม: แอซีทิลซิสทีน 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 14 มิลลิลิตร/กิโลกรัม ให้ในเวลา 16 ชั่วโมง

สำหรับเด็ก น้ำหนักตัว 20 - 40 กิโลกรัม

ขวดแรก: แอซีทิลซิสทีน 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 100 มิลลิลิตร ให้ในเวลา 30 นาที

ขวดที่สอง: แอซีทิลซิสทีน 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 250 มิลลิลิตร ให้ในเวลา 4 ชั่วโมง

ขวดที่สาม: แอซีทิลซิสทีน 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในสารน้ำ 5%DW 500 มิลลิลิตร ให้ในเวลา 16 ชั่วโมง

บทสรุป

พาราเซตามอลเป็นยาที่มีใช้มานานและมีประสิทธิภาพดีในการแก้ปวดลดไข้ ซึ่งมีตำรับยาทั้งยาน้ำ ยาเม็ด และยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่น ขนาดของยาที่แนะนำขึ้นกับน้ำหนักตัว คือ 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้ง โดยยาเม็ดปกติสามารถหัก เคี้ยว บด แบ่งเม็ดยา หรือนำไปละลายน้ำ เพื่อให้ได้ขนาดตามต้องการได้ ส่วนยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่นนั้นใช้ได้กับผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 43.3 กิโลกรัมขึ้นไปเท่านั้น ซึ่งยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่นนี้ใช้ยาครั้งละ 1,300 มิลลิกรัม (2 เม็ด) แต่ละครั้่งห่างกันอย่างน้อย 8 ชั่วโมง และห้ามหัก เคี้ยว บด แบ่งเม็ดยา หรือนำไปละลายน้ำ เพราะจะทำให้เสียคุณสมบัติการออกฤทธิ์เนิ่นและยาจะปลดปล่อยออกมาทันที ทำให้เสี่ยงต่อการได้รับยาเกินขนาด พาราเซตามอลมีการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ เมแทบอลิต์ได้สารที่ไม่เป็นพิษเป็นส่วนมาก และส่วนน้อยได้เมแทบอลิต์ที่เป็นพิษ คือ N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ซึ่งการใช้ยาในขนาดรักษา NAPQI นี้จะส่้่งยู่กั้บกลูตาไ้ธไ้โอนและทำให้ไม่เกิดพิษ แต่หากได้รับยาเกินขนาด มีการทำงานของตับผิดปกติ มีการรับประท่านยาบางชนิดรวม หรือ มีภาวะพร่องกลูตาไ้ธไ้โอน สามารถส่้่งผลให้เกิด NAPQI มากเกินกว่าที่จะส่้่งยู่กั้บกลูตาไ้ธไ้โอนได้ นำไปสู่ส่้่งภาวะเป็นพิษต่อดั้บ และอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ผู้ใช้ยาควรมีความรู้ความเข้าใจและเลือกใช้ยาอย่างเหมาะสม เพื่อได้รับประโยชน์จากยาโดยไม่มีผลเสียต่อสุขภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. JóŹwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm. 2014;71(1):11-23.
2. Tan GH, Rabbino MD, Hopper J Jr. Is Phenacetin a nephrotoxin? A report on twenty-three users of the drug. Calif Med. 1964;101(2):73-77.
3. "Phenacetin; Approval withdrawn," 48 Federal Register 194 (5 october 1983), pp.45466.
4. Acetaminophen DRUGDEX Evaluations. Micromedex Solutions. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics. <http://micromedex.com/>. Updated February 23, 2021. Accessed February 26, 2021.
5. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006;12(3-4):250-275.
6. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin Pharmacokinet. 1982;7(2):93-107.
7. คำสั่งกระทรวงสาธารณสุข เรื่องแก้ไขทะเบียนตำรับยาที่มีพาราเซตามอลเป็นส่วนประกอบ พ.ศ. 2560. (2560, 4 เมษายน). ราชกิจจานุเบกษา. เล่ม 134 ตอนพิเศษ 97 ง. หน้า 42-43
8. Triggs EJ, Nation RL, Long A, Ashley JJ. Pharmacokinetics in the elderly. Eur J Clin Pharmacol. 1975;8(1):55-62.
9. Divoll M, Abernethy DR, Ameer B, Greenblatt DJ. Acetaminophen kinetics in the elderly. Clin Pharmacol Ther. 1982;31(2):151-156.

10. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther.* 2005;12(2):133-141.
11. Imani F, Motavaf M, Safari S, Alavian SM. The therapeutic use of analgesics in patients with liver cirrhosis: a literature review and evidence-based recommendations. *Hepat Mon.* 2014;14(10):e23539. Published 2014 Oct 11.
12. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33(3):311-322.
13. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs - a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):381-388.
14. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics.* 2015;25(8):416-426.
15. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(6):917-920.
16. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica.* 2006;91(12):1621-1627.
17. Launiainen T, Sajantila A, Rasanen I, Vuori E, Ojanperä I. Adverse interaction of warfarin and paracetamol: evidence from a post-mortem study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(1):97-103.
18. Bagheri H, Bernhard NB, Montastruc JL. Potentiation of the acenocoumarol anticoagulant effect by acetaminophen. *Ann Pharmacother.* 1999;33(4):506.
19. Young CR, Mazure CM. Fulminant hepatic failure from acetaminophen in an anorexic patient treated with carbamazepine. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(11):622.
20. Perucca E, Richens A. Paracetamol disposition in normal subjects and in patients treated with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(2):201-206.
21. Miners JO, Attwood J, Birkett DJ. Determinants of acetaminophen metabolism: effect of inducers and inhibitors of drug metabolism on acetaminophen's metabolic pathways. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(4):480-486.
22. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Acetaminophen, isoniazid, and hepatic toxicity. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):431.
23. Murphy R, Swartz R, Watkins PB. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid [published correction appears in *Ann Intern Med* 1991 Feb 1;114(3):253]. *Ann Intern Med.* 1990;113(10):799-800.
24. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(4):291-301.
25. McClain CJ, Kromhout JP, Peterson FJ, Holtzman JL. Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by alcohol. *JAMA.* 1980;244(3):251-253.
26. Barker JD Jr, de Carle DJ, Anuras S. Chronic excessive acetaminophen use and liver damage. *Ann Intern Med.* 1977;87(3):299-301.

27. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag CG, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav.* 2018;101:125-147
28. Black E, Khor KE, Kennedy D, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875-899.
29. Bitzén PO, Gustafsson B, Jostell KG, Melander A, Wåhlin-Boll E. Excretion of paracetamol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(2):123-125.
30. 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(1):63-67.