

Czy paracetamol jest główną przyczyną
serii epidemii wśród dzieci na świecie?

dr n. med. William Shaw
Dyrektor, Laboratorium Great Plains

Evidence that Increased Acetaminophen use in Genetically Vulnerable Children Appears to be a Major Cause of the Epidemics of Autism, Attention Deficit with Hyperactivity, and Asthma

William Shaw, PhD^a

Journal of Restorative Medicine 2013; 2:

©2013, William Shaw, PhD
Journal Compilation ©2013, AARM
DOI 10.14200/jrm.2013.2.0101

ABSTRACT

It appears that the marked increase in the rate of autism, asthma, and attention deficit with hyperactivity throughout much of the world may be largely caused by the marked increase in the use of acetaminophen in genetically and/or metabolically susceptible children, and the use of acetaminophen by pregnant women. Toxicity of acetaminophen may cause autism by overloading the defective sulfation pathway catalyzed by phenolsulfotransferase, which is deficient in autism, leading to overproduction of the toxic metabolite *N*-acetyl-

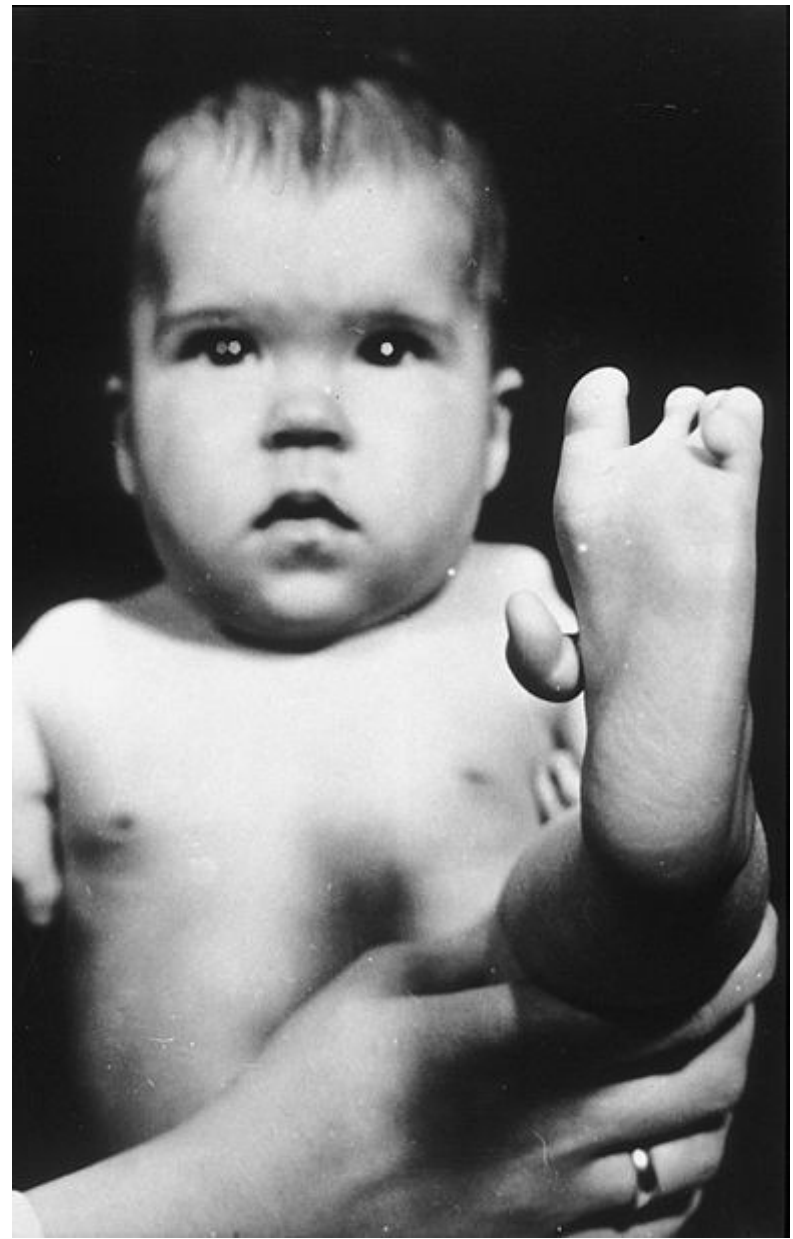
Źródła toksycznych substancji chemicznych

- Insektycydy
- Środki chwastobójcze
- Rozpuszczalniki
- Środki czyszczące
- Mydło
- Tworzywa sztuczne
- Dywany, zasłony, odzież
- Środki bakteriobójcze
- Materiały opakowaniowe
- Leki
- Rośliny
- Żywność
- Woda
- Powietrze
- Przemysł
- Środki gryzoniobójcze
- Środki grzybobójcze

Talidomid



- Wprowadzony w roku 1956 jako środek uspokajający (nasenny) oraz stosowany w celu zmniejszenia mdłości i wymiotów w czasie ciąży
- Okazał działać teratogennie u człowieka, powodując brak kończyn lub deformacje kończyn u noworodków
- 10 000 dzieci dotkniętych jego działaniem, głównie w Europie
- Skutkiem było opracowanie nowych zasad badania leków przez FDA



Przyczyny malformacji

- Wycofanie w roku 1961, 5 lat po wprowadzeniu
- Niemiecki lekarz podróżował po kraju, prowadząc rozmowy z dziećmi, u których występowały deformacje
- Narażenie rozwijającego się płodu od 32-50 dnia po poczęciu na talidomid stosowany przez matkę powodowało malformacje
- Dużo mniejsza częstość występowania defektów urodzeniowych w USA, gdzie wstrzymano rejestrację ze względu na podejrzenie, że talidomid jest winny
- Jedynie te kobiety w USA, które otrzymały talidomid za granicą, rodziły dzieci z deformacjami
- Dowodem na teratogenne działanie talidomidu było to, że u matek, które go nie stosowały, dzieci nie miały malformacji

Przyczyny autyzmu

Chociaż podłoże autyzmu może być wieloczynnikowe, czy może istnieć *pojedynczy czynnik*, który jest znacznie ważniejszy niż inne, podobnie jak w przypadku talidomidu?

Jeśli tak, czy istnieje kraj, w którym częstość występowania autyzmu jest niska, co mogłoby stanowić klucz do zagadki?



Unikatowa sytuacja na Kubie

- Odizolowana od reszty świata ze względu na silne embargo USA od czasu rewolucji Fidela Castro, objęta dyktaturą komunistyczną
- W ostatnich latach dodatkowo deprywacja ekonomiczna od czasu zakończenia pomocy finansowej ze strony Rosji po rozpadzie ZSRR
- Dochód na głowę jest około 8 razy niższy niż w USA
- W jednym z badań ankietowych 50% osób dorosłych uważa się za biednych
- Wiele samochodów z lat 50. XX wieku nadal jest w użyciu

Porównanie autyzmu

Częstość występowania w USA i na Kubie

- Najwyżej oszacowana całkowita częstość występowania autyzmu na Kubie to 185 przypadków na populację 11 000 000, co daje odsetek 0,00168% populacji.
- Źródło: Analiza niepełnosprawności raportów stanowych oceniona przez Komisję ds. Praw Dziecka (Committee on the Rights of the Child, CRC) w ramach przedsesyjnej grupy roboczej, 55. sesja (4 października - 8 października 2010), str. 8, publikacja: International Disability Alliance
- Najwyżej oszacowana częstość występowania to 1,5 miliona osób w całej populacji USA liczącej 300 milionów, co daje odsetek 0,50%.
- Źródło: Strona internetowa Amerykańskiego Stowarzyszenia Autyzmu (Autism Society of America): <http://asa.pub30.convio.net/about-autism>
- Tym samym odsetek osób cierpiących na autyzm w USA jest **298 razy** wyższy w USA niż na Kubie.
- Czy jest różnica w odsetku szczypt między Kubą a USA?

Kalendarz szczepień na Kubie

MEDICC Review, Fall 2007, tom 9, nr 1

Całkowita liczba szczepionek do 6. roku życia = 34

Vaccine	Schedule
BCG	At birth
HepB	At birth
DTwP + HB + Hib (pentavalent)	2, 4, and 6 months
Men BC	3 and 5 months
MMR	1 and 6 years
DTwP	18 months
Hib	18 months
DT	6 years
Typhoid	10, 13, and 16 years
Tetanus toxoid (TT)	14 years
OPV (polio campaign)	<1, 1, 2, and 9 years

*Source: Galindo MA. Programa Nacional de Inmunización, Cuba.
PowerPoint presentation at FINSA, November 2006, Havana*

Sklep spożywczy w USA



Paracetamol (acetaminofen) w sklepie spożywczym na Kubie





lek. med. Olympio Roriquiez Santos, alergolog
i wielu innych
Camaguey, Kuba
(rozmowa prywatna)

- Na Kubie nie jest dostępny paracetamol bez recepty
- Paracetamol jest dostępny wyłącznie na receptę i ilość jest ograniczona do maksymalnie 20 tabletek
- Paracetamol nie jest stosowany profilaktycznie razem ze szczepionkami, ani przed szczepionką, ani po
- Jeżeli po szczepieniu dziecko ma gorączkę, musi się udać do lekarza, aby móc uzyskać receptę, o ile dziecko ma gorączkę od dwóch dni
- Jeżeli podawany jest lek przeciwgorączkowy, najczęściej przepisywanym lekiem jest metamizol Jest stosowany w wielu innych krajach.

Nazwy, pod którymi paracetamol jest dostępny w Polsce

- Acenol
- APAP
- Panadol
- Paracetamol
- Codipar
- Dafalgan
- Doreta
- Efferalgan
- Gemipar
- Griplex
- Grippokaps
- Grippostad
- Metafen
- Novo-gesic
- Paralen
- Paramax
- Perfalgan
- Plicet
- Ultracod
- Wiele innych



Review Article

Did Acetaminophen Provoke the Autism Epidemic?

Peter Good

Abstract

Schultz et al (2008) raised the question whether regression into autism is triggered, not by the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine, but by acetaminophen (Tylenol®) given for its fever and pain. Considerable evidence supports this contention.

not the MMR vaccine, but acetaminophen given for its subsequent fever and pain. An online survey of parents yielded 83 children with autism and 80 control children ages 1-18 years. Children with autism had more adverse reactions to the MMR vaccine and were more likely to have been given acetaminophen than ibuprofen for those reactions. Compared to controls, children ages 1-5 years with autism were eight times more likely to have gotten sick after the MMR vaccine, and were six times more likely to have taken acetaminophen. Chil-

Autism. 2008 May;12(3):293-307.

Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder: the results of a parent survey.

Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M.

University of California San Diego, USA. Stephen.schultz@med.navy.mil

Abstract

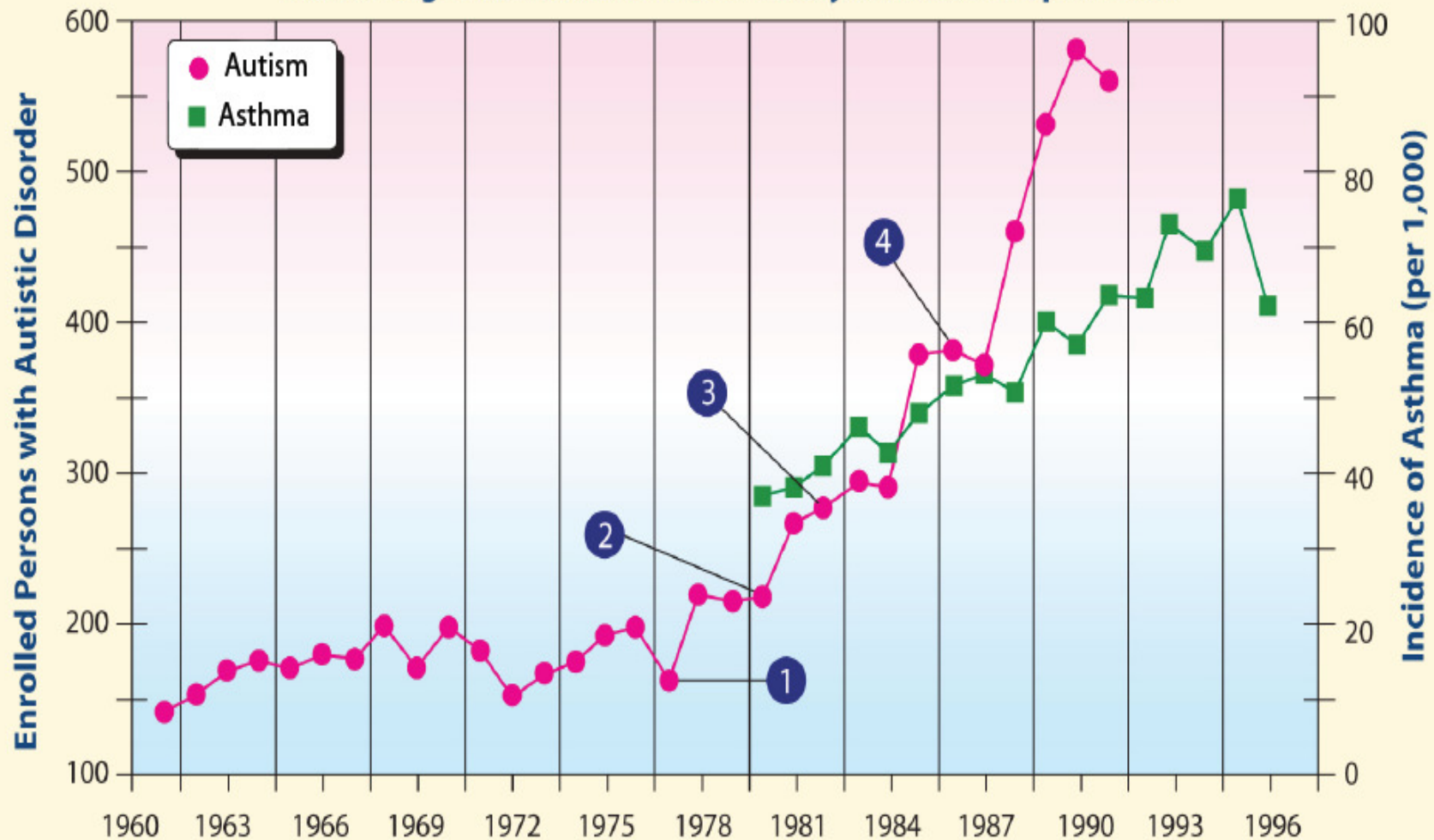
The present study was performed to determine whether acetaminophen (paracetamol) use after the measles-mumps-rubella vaccination could be associated with autistic disorder. This case-control study used the results of an online parental survey conducted from 16 July 2005 to 30 January 2006, consisting of 83 children with autistic disorder and 80 control children.

Acetaminophen use after measles-mumps-rubella vaccination was significantly associated with autistic disorder when considering children 5 years of age or less (OR 6.11, 95% CI 1.42-26.3), after limiting cases to children with regression in development (OR 3.97, 95% CI 1.11-14.3), and when considering only children who had post-vaccination sequelae (OR 8.23, 95% CI 1.56-43.3), adjusting for age, gender, mother's ethnicity, and the presence of illness concurrent with measles-mumps-rubella vaccination.

Ibuprofen use after measles-mumps-rubella vaccination was not associated with autistic disorder. This preliminary study found that acetaminophen use after measles-mumps-rubella vaccination was associated with autistic disorder.

Children with autism had more adverse reactions to the MMR vaccine and were more likely to have been given acetaminophen than ibuprofen for those reactions. Compared to controls, children ages 1-5 years with autism were eight times more likely to have gotten sick after the MMR vaccine, and were six times more likely to have taken acetaminophen.

Number of Enrolled Persons with Autistic Disorder and Asthma by Years of Significant Events in the History of Acetaminophen Use



1. 1977 – Warning labels recommended for acetaminophen products
2. 1980 – Warning of Reye's syndrome risk with children's aspirin use – children's acetaminophen products increase in sales
3. 1982 – First acetaminophen scare: seven murders in Chicago using cyanide-laced acetaminophen
4. 1986 – Second acetaminophen scare: woman murdered in New York using cyanide-laced acetaminophen

Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link

Ann Z Bauer^{1*}

* Corresponding author

Email: Ann_Bauer@student.uml.edu

David Kriebel¹

Email: David_Kriebel@uml.edu

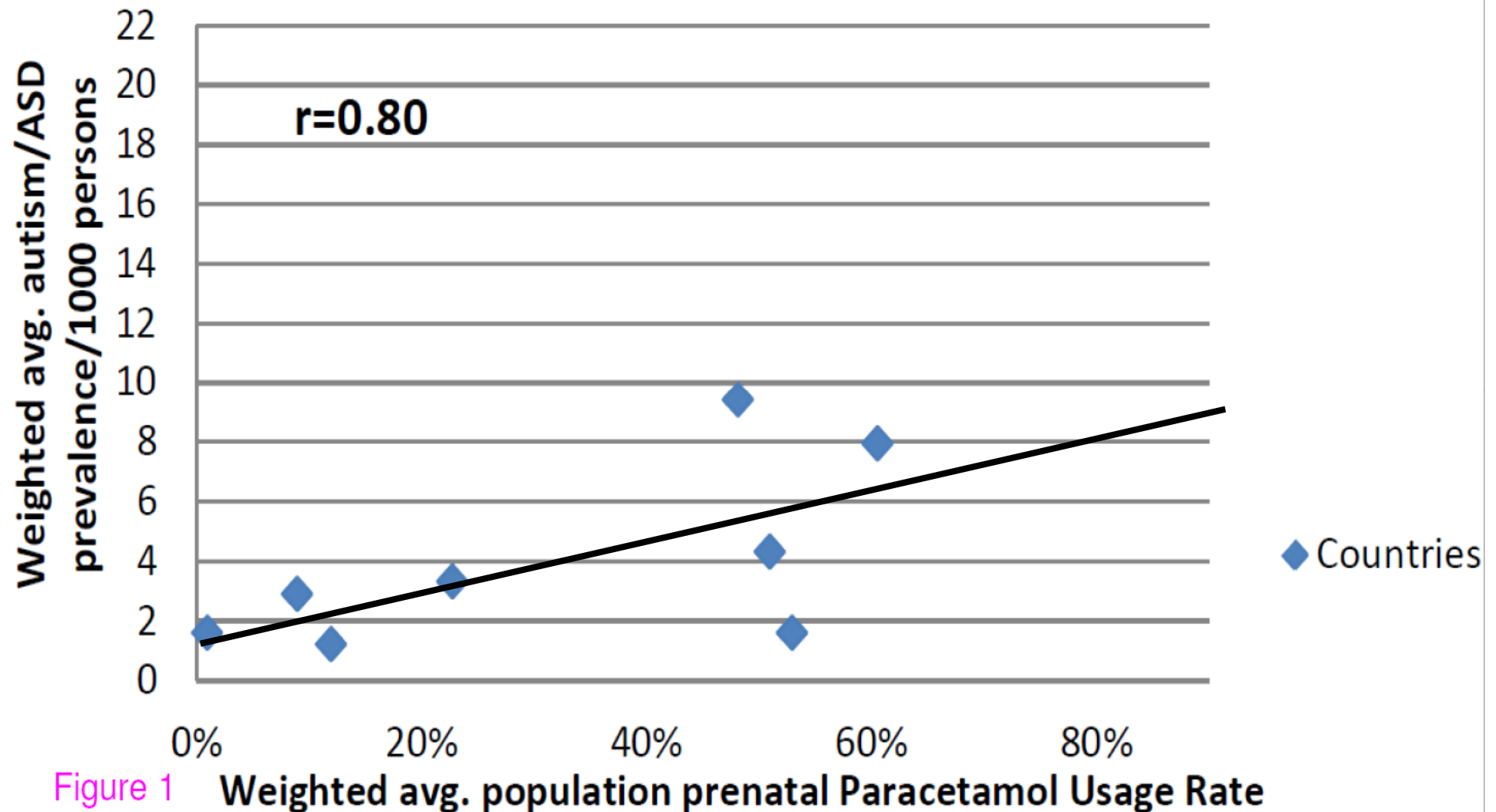
¹ Department of Work Environment, School of Health and Environment,
University of Massachusetts- Lowell, 1 University Avenue, Lowell, MA 01854,
USA

Abstract

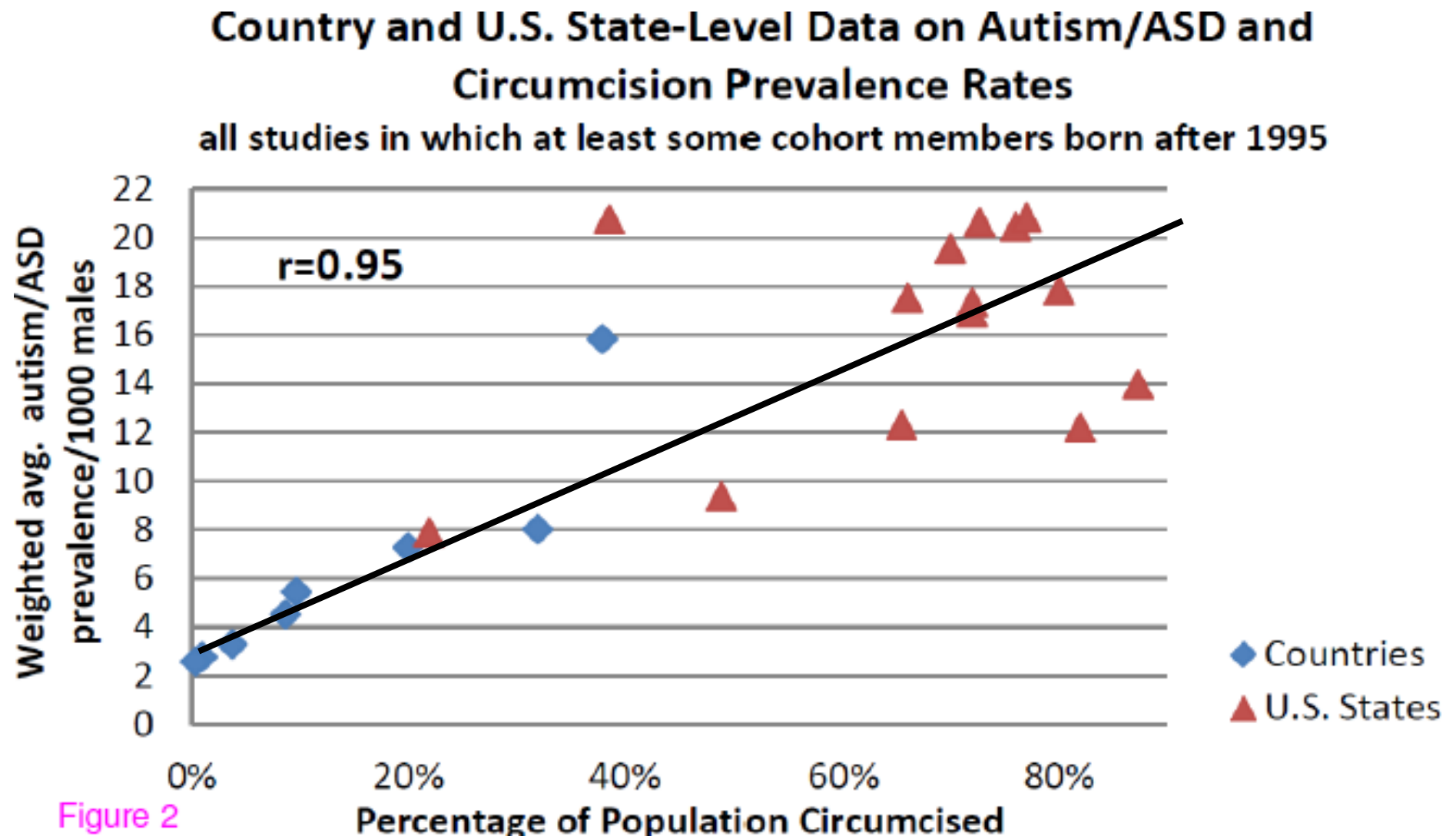
Background

Autism and Autism Spectrum Disorder (ASD) are complex neurodevelopmental disorders. Susceptibility is believed to be the interaction of genetic heritability and environmental factors. The synchronous rises in autism/ASD prevalence and paracetamol (acetaminophen) use, as well as biologic plausibility have led to the hypothesis that paracetamol exposure may increase autism/ASD risk.

Bauer, A i Kriebel, D. Narażenie na leki przeciwbólowe w okresie przed- i okołourodzeniowym a autyzm: powiązanie ekologiczne. *Environmental Health* 2013, **12:41**



Bauer, A i Kriebel, D. Narażenie na leki przeciwbólowe w okresie przed- i okołourodzeniowym a autyzm: powiązanie ekologiczne. *Environmental Health* 2013, **12:41**



Profilaktyczne stosowanie paracetamolu w celu zapobieżenia gorączce związanej ze szczepieniami

- Praktycznie w każdym gabinecie pediatrii znajduje się karta zaleceń, w której zalecany jest paracetamol, często Tylenol® w ramach profilaktycznego leczenia gorączki
- W niektórych placówkach takie leczenie jest zalecane nawet przez pięć dni przed szczepieniem
- W jednym przypadku na Florydzie stwierdzono regresję autystyczną przed szczepieniem po kilku dniach profilaktycznego podawania paracetamolu (lek. med. Kerry Scott Lane, rozmowa prywatna)

Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever but also reduces antibody response

Jason H Homme, Philip R Fischer

Commentary on: **Prymula R**, Siegrist CA, Chlibek R, *et al*. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009;**374**:1339–50.

Although immunisation is one of the great accomplishments of the field of public health¹ and routine vaccination is extremely beneficial for children, families and care providers are well aware that bothersome side effects of immunisation are common. For many providers, it is common practice to suggest that an antipyretic be given preventively at the time of vaccine administration² – even though the value of this practice has not been fully proven.³

of immune protection and reduces resulting postvaccine antibody titres.

The patient selection and vaccination procedures were reasonable and generally representative of routine paediatric care around the world. The study was not blinded, but objective outcomes (temperature, antibody levels) were probably not biased by the lack of blinding. Comparative data were adequate to differentiate intervention effects

Hypothesis

Open Access

Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders?

Anthony R Torres*

Address: 6895 Old Main Hill, Centers for Persons with Disabilities, Utah State University, Logan, Utah 84321-6895, USA

Email: Anthony R Torres* - rtorres@cpd2.usu.edu

* Corresponding author

Published: 02 September 2003

BMC Pediatrics 2003, 3:9

Received: 15 January 2003

Accepted: 02 September 2003

Problemy nadmiernego rozpoznawania i przepisywania w przebiegu ADHD

Autor: lek. med. Daniel F. Connor, | 11 sierpnia 2011 r.

Psychiatric Times. Tom 28 Nr 8

- Przed rokiem 1970 rozpoznanie ADHD występowało stosunkowo rzadko u dzieci szkolnych i praktycznie nie istniało wśród młodzieży i osób dorosłych.
- W latach od 1980 do 2007 stwierdzono prawie 8-krotny wzrost częstości występowania ADHD w Stanach Zjednoczonych w porównaniu ze wskaźnikami sprzed 40 lat.
- Częstość występowania ADHD u amerykańskich dzieci szkolnych wynosiła 1% w latach 70. XX wieku, od 3% do 5% w latach 80. XX wieku i od 4% do 5% od połowy do końca lat 90. XX wieku.
- 9,5% w ostatnim badaniu ankietowym CDC (2007)
- Rok 1980 był także początkiem szybkiego wzrostu stosowania paracetamolu

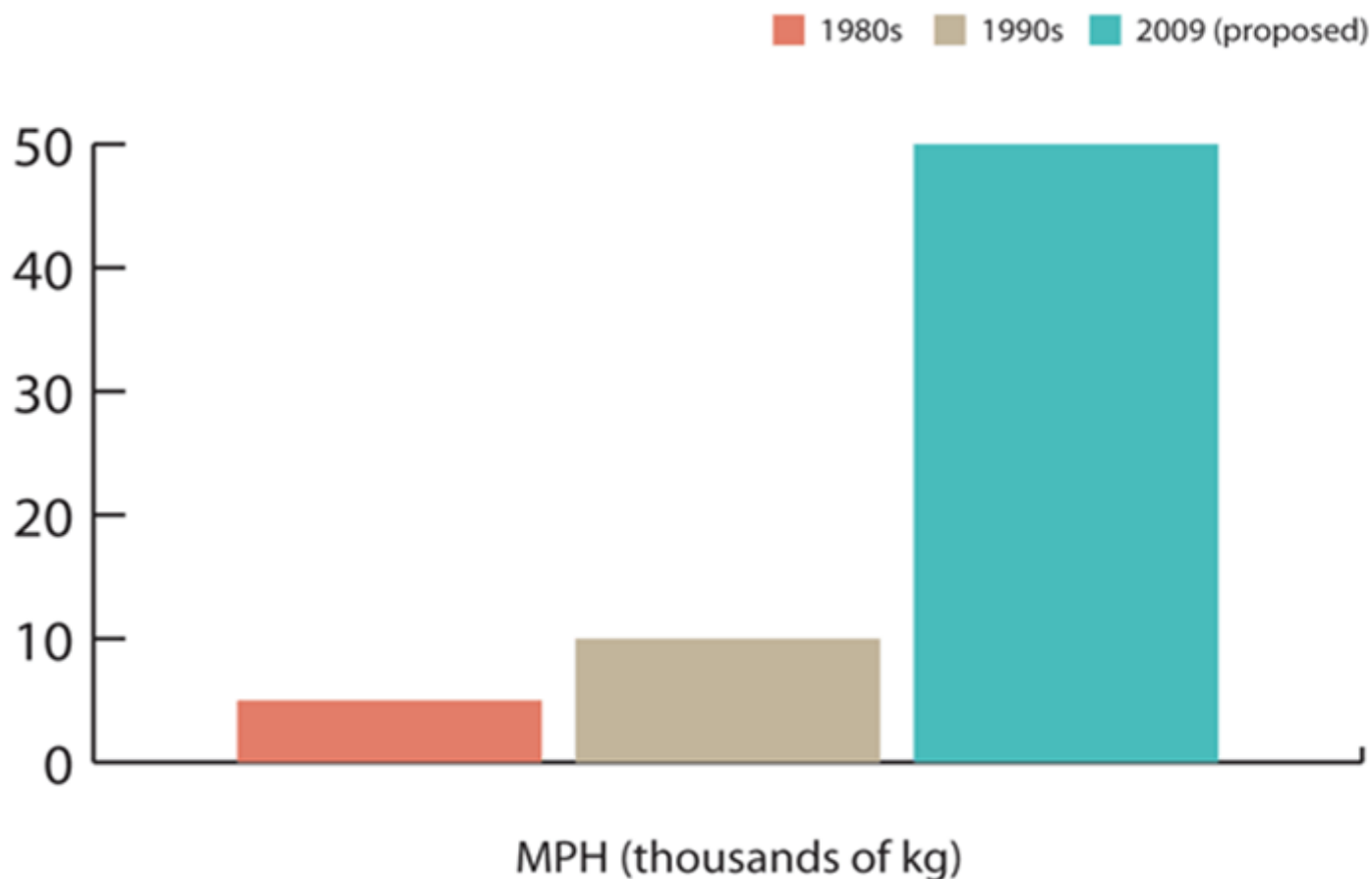
Problemy nadmiernego rozpoznawania i przepisywania w przebiegu ADHD

Autor: lek. med. Daniel F. Connor, | 11 sierpnia 2011 r.

Psychiatric Times. Tom 28 Nr 8

Figure

Trends in methylphenidate (Ritalin) (MPH) production quotas¹²



Czynniki w przebiegu autyzmu związane ze zwiększonymi zdarzeniami niepożądanymi stosowania paracetamolu

- Wzrost zaburzeń układu immunologicznego i alergii związanych z działaniem toksycznym paracetamolu
- Związek z problemem obniżania wysokich ilości toksycznych metabolitów *Clostridia* w przewodzie pokarmowym
- Nieprawidłowo podwyższone stężenie dopaminy w moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym
- Wadliwa sulfacja paracetamolu w przebiegu autyzmu, co prowadzi do nadmiaru wysoce toksycznego NAPQI
- Wzrost częstości występowania autyzmu tymczasowo powiązany ze wzrostem częstości stosowania paracetamolu
- Wysoka częstość występowania zaburzeń mitochondrialnych, co może być spowodowane paracetamolem, oraz autyzmu

Czynniki w przebiegu autyzmu związane ze zwiększonymi zdarzeniami niepożądanymi stosowania paracetamolu

- Wiele różnych toksycznych substancji chemicznych jest związanych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia autyzmu i w celu detoksykacji potrzebny jest glutation
- Niezwykłe niskie wskaźniki autyzmu i astmy w krajach z ograniczonym dostępem do paracetamolu
- Nieprawidłowa charakterystyczna budowa neuroanatomiczna w przebiegu autyzmu zgodna z niedoborem glutationu wywołanym przez paracetamol

Prewalencja stosowania paracetamolu

- W roku 2005 sprzedano 29 miliardów jednostek produktów zawierających paracetamol dostępnych na receptę i bez recepty
- Leki sprzedawane bez recepty zawierają dawki od 325 mg do 500 mg, przy czym zalecana dawka pojedyncza wynosi maksymalnie 1000 mg.
- Szacuje się, że 23% wszystkich dorosłych w USA stosuje paracetamol w każdym tygodniu
- Zużycie paracetamolu w USA jest równe zużyciu w reszcie świata - Tylenol® ma największy udział w rynku

Alternative Medicine Review, tom 14, numer 4 2009

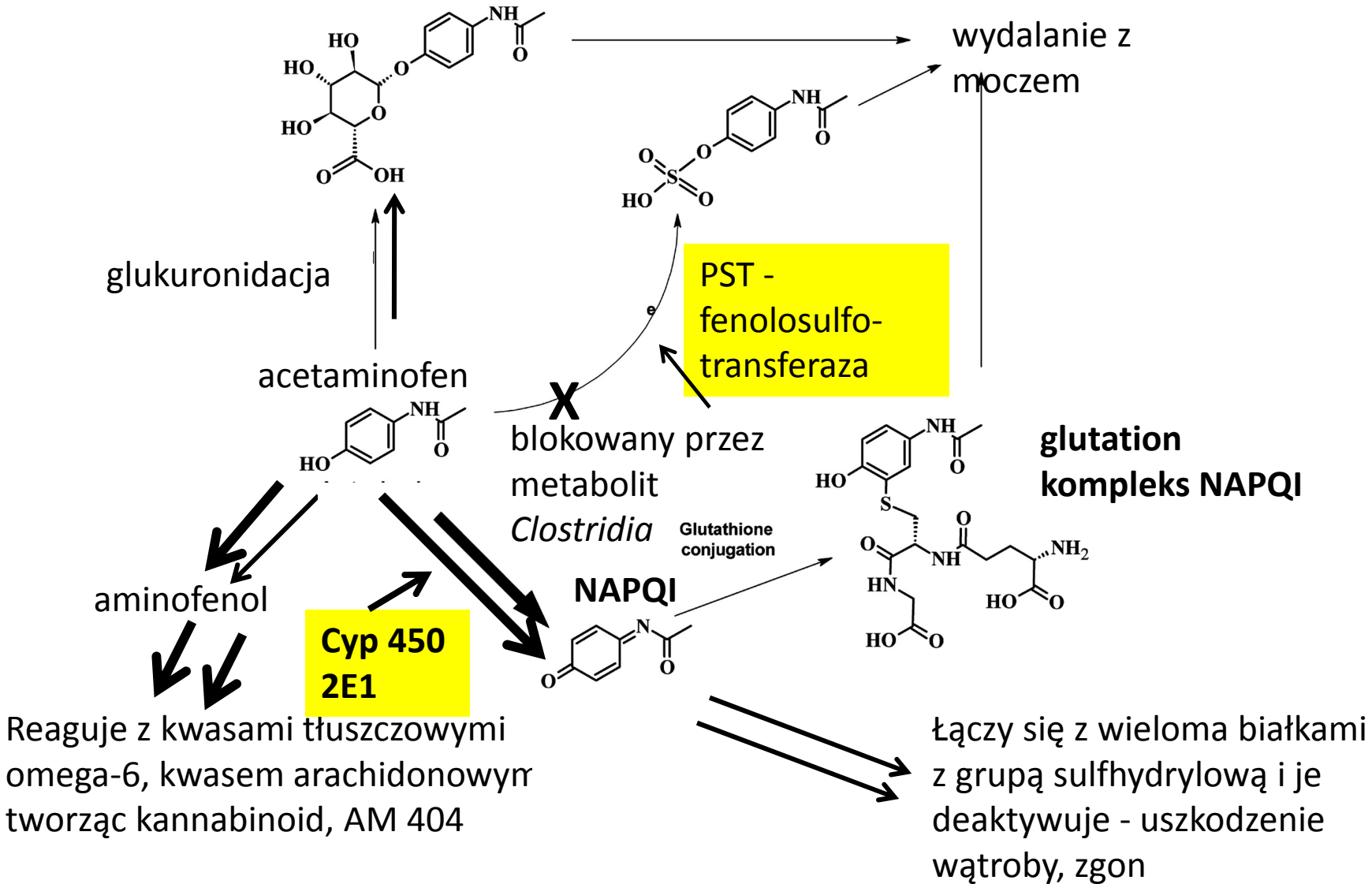
str. 322-323

- Paracetamol, składnik czynny leku Tylenol®, Excedrin® oraz innych leków uśmierzających ból dostępnych bez recepty jest główną przyczyną ostrej niewydolności wątroby w USA.
- Ponad 56 000 wizyt na oddziale pogotowia wiąże się z paracetamolem
- 23 000 hospitalizacji związanych z paracetamolem
- 450 zgonów rocznie jest bezpośrednio związanych z paracetamolem.
- Od czasu połowy lat 90. XX wieku w badaniach wykazano, że paracetamol w połączeniu z nieodpowiednią dietą może powodować uszkodzenie wątroby.
- Osoby cierpiące na objawy grypopodobne (nudności, wymioty, utrata łaknienia) lub ból zębów zwykle przyjmują produkty zawierające paracetamol w trakcie choroby, gdy aminokwasy odpowiedzialne za produkcję glutationu występują w niewielkich ilościach.
- Ponieważ takie osoby nie stosują odpowiedniej diety w trakcie choroby, może wystąpić uszkodzenie wątroby nawet w przypadku stosowania paracetamolu w zalecanych dawkach.

Paracetamol w literaturze medycznej: Przeszukiwanie bazy danych PubMed

- Paracetamol 15 184 cytowań
- Paracetamol toksyczność 2685 cytowań
- Paracetamol mózg 422 cytowań
- Paracetamol autyzm 12 cytowań
- Paracetamol astma 193 cytowań
- Paracetamol alergia 523 cytowań
- Paracetamol odporność 58 cytowań
- Paracetamol mitochondria 185 cytowań

Metabolizm paracetamolu w warunkach toksycznego przedawkowania



Cytochrom p450 2E1

- Cytochrom P450 jest rodziną enzymów zaangażowanych w detoksykację i inne reakcje
- Znanych ponad 100 typów
- Niezwykle istotny, ponieważ jest to enzym przekształcający paracetamol do wysoce toksycznego metabolitu NAPQI
- Jedynie cytochrom P450 2E1 jest zaangażowany w detoksykację paracetamolu, ale wpływa na to ilość innych fenoli poddawanych detoksykacji tym szlakiem.
- Im wyższa ilość cytochromu P450 2E1, tym większa ilość tworzonego toksycznego NAPQI.

Biol Psychiatry. 1999 Aug 1;46(3):420-4.

Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study.

Alberti A, Pirrone P, Elia M, Waring RH, Romano C.

Department of Pediatrics, Oasi Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging (IRCCS), Troina, Italy.

Abstract

BACKGROUND: Parents of autistic children and autism support groups often report that autistic episodes are exacerbated when the children eat certain foodstuffs such as dairy products, chocolates, wheat, corn sugar, apples, and bananas. The hypothesis that autistic behavior might be related to metabolic dysfunctions has led us to investigate in a group of "low functioning" autistic children and in an age-matched control group each made up of 20 subjects, the sulphation capacity available.

METHODS: Utilizing the biochemical characteristics of paracetamol we evaluated by high performance liquid chromatography, the urine paracetamol-sulfate/paracetamol-glucuronide (PS/PG) ratio in all subjects following administration of this drug.

RESULTS: The PS/PG ratio in the group of autistic subjects gave a significantly lower results than the control group with $p < .00002$.

CONCLUSIONS: The inability to effectively metabolize certain compounds particularly phenolic amines, toxic for the CNS, could exacerbate the wide spectrum of autistic behavior.

Czynniki zwiększające ilość cytochromu P450 2E1: główny czynnik sprawiający, że paracetamol jest bardziej toksyczny

- Wcześniej przyjęty paracetamol lub aspiryna
- Palenie
- Chlorek winylu
- Trichloroetylen - jedna z najczęstszych toksyn środowiskowych w zasobach wody komunalnej - środek do czyszczenia chemicznego
- Witamina A - retinol
- Genetyczny polimorfizm lub podtyp cyt p450 2E1, który jest bardziej aktywny niż prawidłowy gen
- Ketony tworzące się w czasie postu lub choroby

Full Paper

Alteration in Metabolism and Toxicity of Acetaminophen Upon Repeated Administration in Rats

Sun J. Kim¹, Min Y. Lee¹, Do Y. Kwon¹, Sung Y. Kim², and Young C. Kim^{1,3,*}

¹*College of Pharmacy, ³Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, San 56-1 Shinrim-Dong, Kwanak-Ku, Seoul 151-742, Korea*

²*College of Pharmacy, Wonkwang University, 344-2 Shinyong-Dong, Iksan 570-749, Korea*

Received May 14, 2009; Accepted August 7, 2009

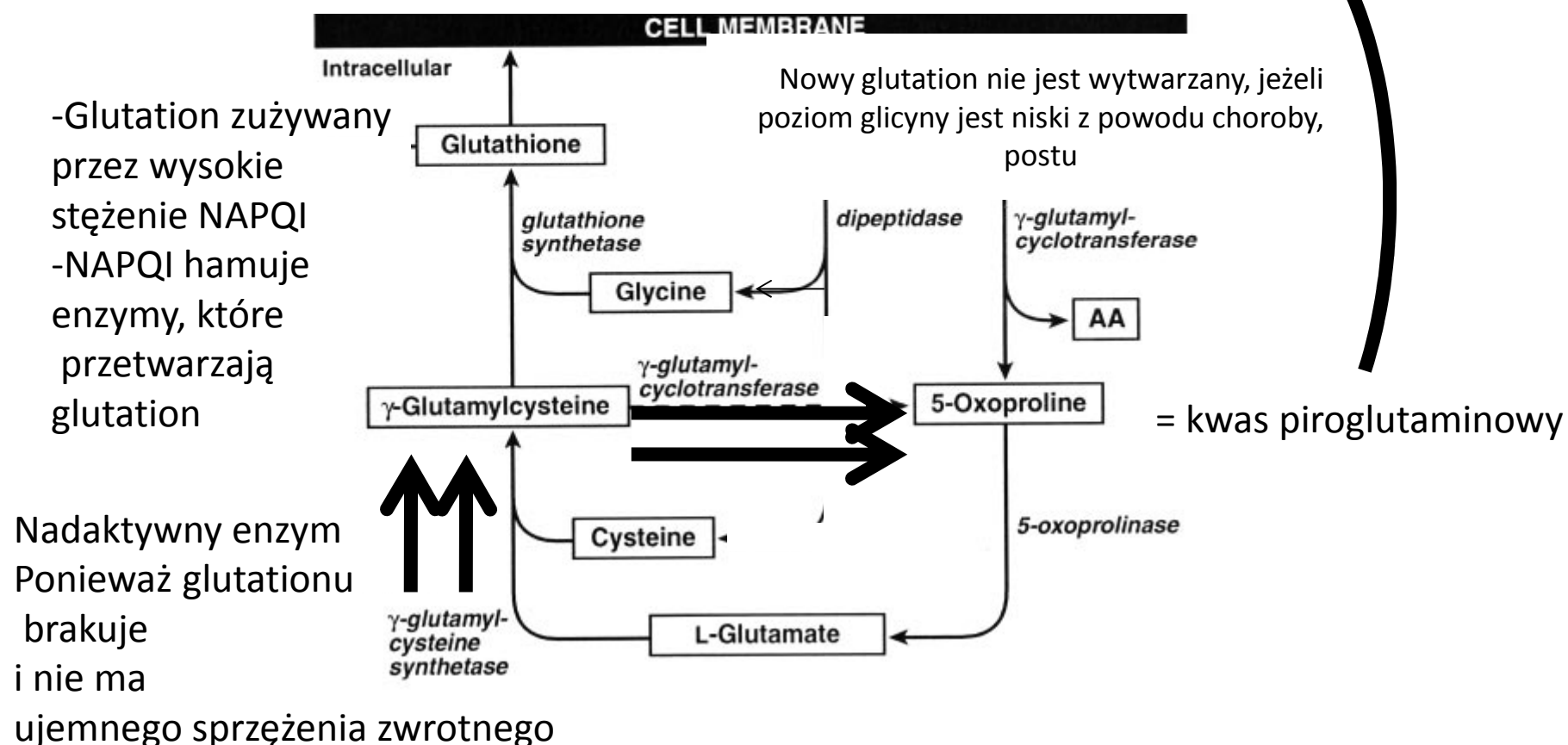
Abstract. Our previous studies showed that administration of a subtoxic dose of acetaminophen (APAP) to female rats increased generation of carbon monoxide from dichloromethane, a metabolic reaction catalyzed mainly by cytochrome P450 (CYP) 2E1. In this study we examined the changes in metabolism and toxicity of APAP upon repeated administration. An intraperitoneal dose of APAP (500 mg/kg) alone did not increase aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, or sorbitol dehydrogenase activity in serum, but was significantly hepatotoxic when the rats had been pretreated with an identical dose of APAP 18 h earlier. The

J Pharmacol Sci 111, 175 – 181 (2009)

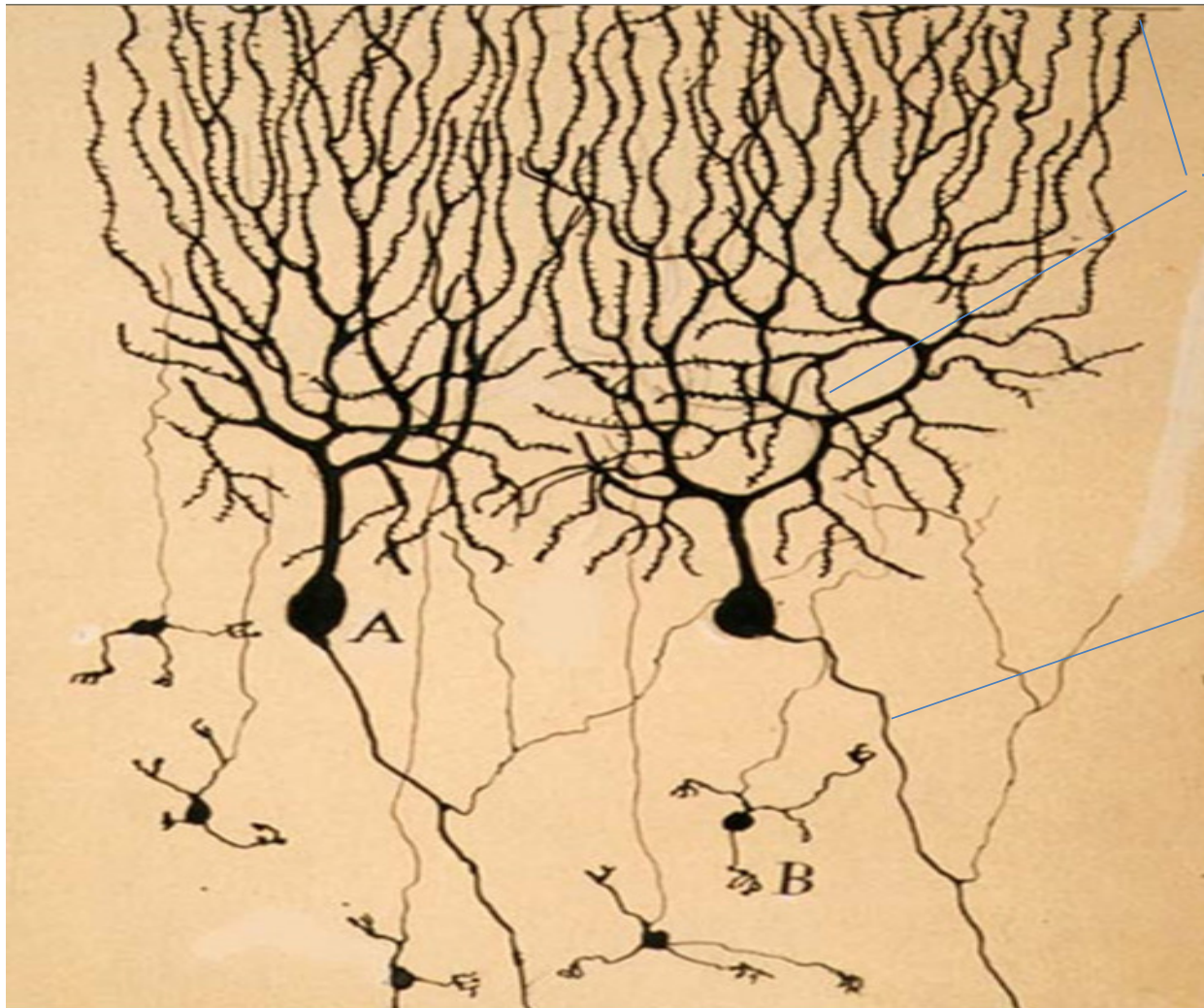
- Podawanie paracetamolu w dawce uważanej za nietoksyczną może skutkować indukcją enzymów wątrobowych zaangażowanych w aktywację metaboliczną tego leku.
- Nietoksyczne dawki tego leku mogą być szkodliwe, jeżeli są przyjmowane *regularnie*.
- Podawanie paracetamolu wpłynęłoby za pośrednictwem indukcji enzymów CYP na konsekwencje toksykologiczne związane z ekspozycją na różne substancje chemiczne, które są aktywowane metabolicznie przez ten sam system enzymów.
- Rozpowszechnione stosowanie paracetamolu u ludzi sugeruje, że można się spodziewać nieoczekiwanych interakcji międzylekowych, zwłaszcza jeżeli paracetamol jest podawany *regularnie u dzieci otrzymujących różne szczepionki lub często chorujących na infekcje uszu*.

Wpływ toksycznego metabolitu paracetamolu (NAPQI) na metabolizm glutationu

Znaczna kwasica piroglutaminowa - 200 razy górna granica normy - kwasica metaboliczna



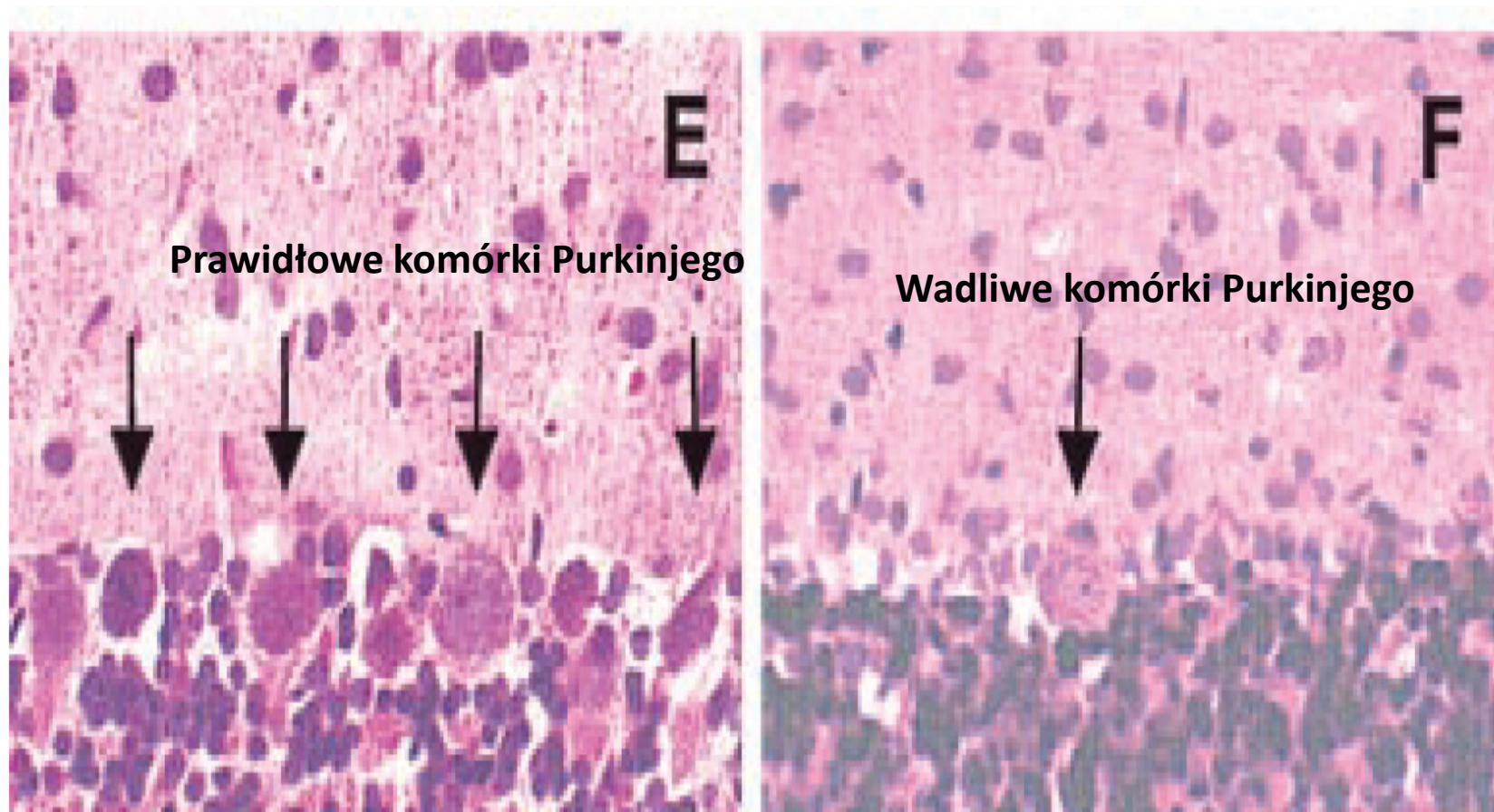
Rysunek komórki Purkinjego



Znacznie
rozgałęzione
dendryty

Akson

Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 paź
12;96(21):12102-7.



Nieprawidłowa neuroanatomia w przebiegu autyzmu

J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2006
lis-gru;9(6):485-99.

- W artykule po raz pierwszy opisano utratę komórek Purkiniego obserwowaną w autyzmie, fizjologię i podatność komórek Purkiniego oraz dowody utraty komórek w okresie postnatalnym.
- Na podstawie badania autorstwa Ritvo *i wsp. (1986)* liczba komórek Purkiniego w robaku mózdzku wynosiła około 15 odchyleń standardowych poniżej średniej i około 8 odchyleń standardowych poniżej średniej dwustronnie w półkulach mózgowych uczestników chorych na autyzm w porównaniu z grupą kontrolną.
- Po drugie w artykule opisano zwiększoną objętość mózgu w przebiegu autyzmu oraz to, jak może się to wiązać z utratą komórek Purkiniego.
- Po trzecie przedstawiono dowody toksyczności i stresu oksydacyjnego oraz omówiono możliwy udział glutationu.
- Główną przyczyną toksyczności paracetamolu jest brak glutationu.

Acetaminophen Induces Apoptosis in Rat Cortical Neurons

Inmaculada Posadas^{1,3,4}, Pablo Santos^{1,3}, Almudena Blanco^{2,4}, Mariangeles Muñoz-Fernández^{2,4}, Valentín Ceña^{1,3,4*}

1 Unidad Asociada Neurodeath, CSIC-Universidad de Castilla-La Mancha, Departamento de Ciencias Médicas, Albacete, Spain, **2** Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, **3** CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, **4** CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Abstract

Background: Acetaminophen (AAP) is widely prescribed for treatment of mild pain and fever in western countries. It is generally considered a safe drug and the most frequently reported adverse effect associated with acetaminophen is hepatotoxicity, which generally occurs after acute overdose. During AAP overdose, encephalopathy might develop and contribute to morbidity and mortality. Our hypothesis is that AAP causes direct neuronal toxicity contributing to the general AAP toxicity syndrome.

Methodology/Principal Findings: We report that AAP causes direct toxicity on rat cortical neurons both *in vitro* and *in vivo* as measured by LDH release. We have found that AAP causes concentration-dependent neuronal death *in vitro* at concentrations (1 and 2 mM) that are reached in human plasma during AAP overdose, and that are also reached in the cerebrospinal fluid of rats for 3 hours following i.p injection of AAP doses (250 and 500 mg/Kg) that are below those required to induce acute hepatic failure in rats. AAP also increases both neuronal cytochrome P450 isoform CYP2E1 enzymatic activity and protein levels as determined by Western blot, leading to neuronal death through mitochondrial-mediated mechanisms that involve cytochrome c release and caspase 3 activation. In addition, *in vivo* experiments show

Can autism be triggered by acetaminophen activation of the endocannabinoid system?

Stephen T. Schultz

Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, IL, USA

Email: stephen.schultz@med.navy.mil

Acetaminophen use in children has been associated with increased autism risk. Recent evidence suggests that acetaminophen's analgesic actions result from activation of the endocannabinoid system, and activation of this system can have neuromodulatory consequences during development. This investigation was performed to determine if there is evidence to support the hypothesis that acetaminophen use can trigger autism by activation of the endocannabinoid system.

Key words: autistic disorder, autism, acetaminophen, cannabinoid receptors, endocannabinoid system

Conversion of Acetaminophen to the Bioactive *N*-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System*

Received for publication, February 8, 2005, and in revised form, June 27, 2005
Published, JBC Papers in Press, June 29, 2005, DOI 10.1074/jbc.M501489200

Edward D. Högestätt^{‡§}, Bo A. G. Jönsson[¶], Anna Ermund[‡], David A. Andersson[‡], Henrik Björk[‡],
Jessica P. Alexander[¶], Benjamin F. Cravatt[¶], Allan I. Basbaum^{**}, and Peter M. Zygmunt^{‡§¶}

*From the Divisions of [‡]Clinical Chemistry and Pharmacology and [¶]Occupational and Environmental Medicine and Psychiatric Epidemiology, Department of Laboratory Medicine, Lund University, SE-221 85 Lund, Sweden, the ^{||}Department of Cell Biology and Chemistry, The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037, and the ^{**}Department of Anatomy, University of California, San Francisco, California 94143*

Acetaminophen (paracetamol) is a popular domestic analgesic and antipyretic agent with a weak anti-inflammatory action and a low incidence of adverse effects as compared with aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. Here we show that acetaminophen, following deacetylation to its primary amine, is conjugated with arachidonic acid in the brain and the spinal cord to form the potent TRPV₁ agonist *N*-arachidonoylphenolamine (AM404). This conjugation is absent in

does not suppress inflammation and platelet activity (5–7). However, final proof that the analgesic and antipyretic effects of acetaminophen are dependent on COX is still lacking. There are also indications that the analgesic effect of acetaminophen is mediated by molecular targets distinct from COX (8–10).

In this study we have explored the possibility that acetaminophen undergoes a two-step metabolic transformation to form the bioactive *N*-acylphenolamine AM404. AM404 is a potent activator of TRPV₁, a ligand at cannabinoid CB₁ receptors and

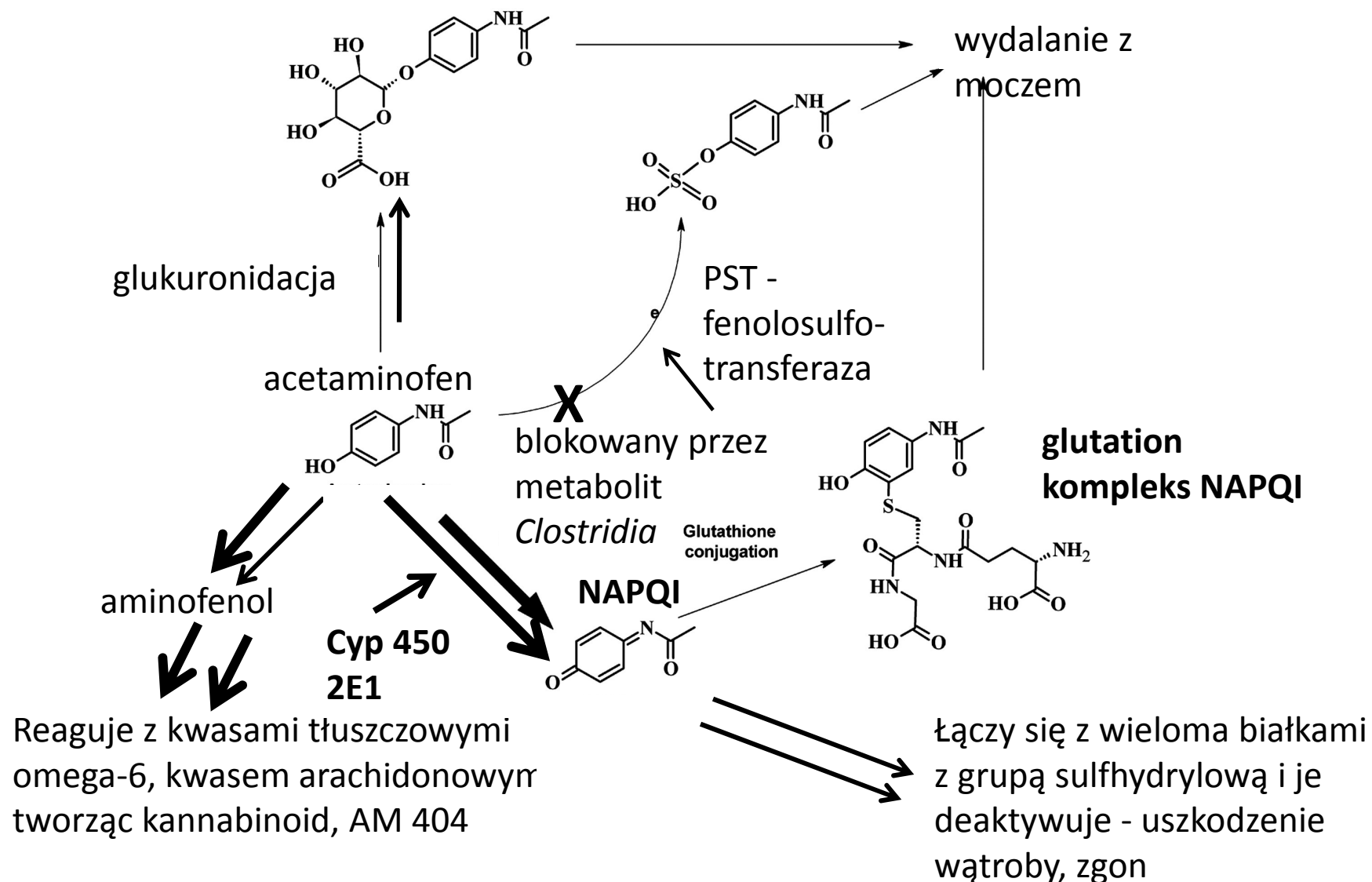
Organiczne kannabinoidy pochodzące z ziela konopi indyjskich

3 związki o wysokiej bioaktywności

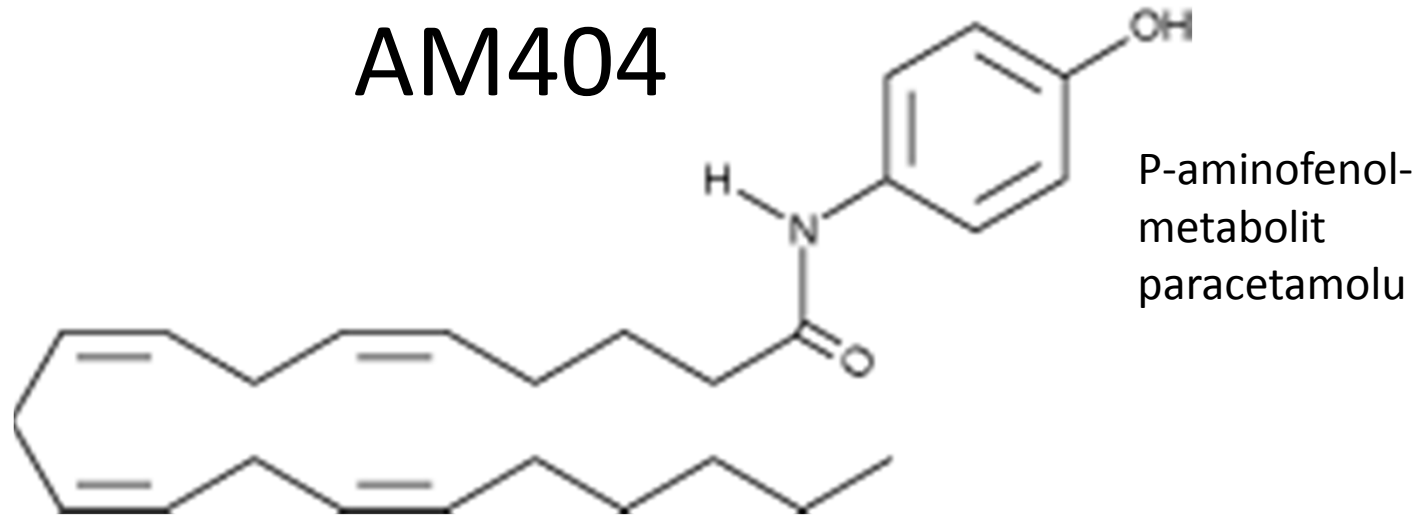
- Δ^9 -tetrahydrokannabinol (THC)
 - Główny składnik psychoaktywny
- Kannabinol (CBN)
 - Najbardziej powszechny organiczny kannabinoid po THC
- Kannabidiol (CBD)
 - Produkt rozpadu THC ulegający akumulacji w starszych roślinach konopi indyjskich



Metabolizm paracetamolu w warunkach toksycznego przedawkowania



AM404



Kwas arachidonowy - kwas tłuszczowy omega-6

AM404 - koniugat kwasu arachidonowego i metabolitu paracetamolu z właściwościami kannabinoidu

Med Hypotheses. 2010 Jan;74(1):7-11. Epub 2009 Sep 11.

Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use.

Becker KG, Schultz ST.

Abstract

Autism and autism spectrum disorders are enigmatic conditions that have their origins in the interaction of genes and environmental factors. In this hypothesis, genes statistically associated with autism are emphasized to be important in inflammation and in innate immune pathways, including pathways for susceptibility to asthma. The role of acetaminophen (paracetamol) in an increased risk for asthma is described and a possible similar link to an increased risk for autism is suggested.

PMID: 19748189 [PubMed - indexed for MEDLINE]



reviews

Acetaminophen and the Risk of Asthma*

The Epidemiologic and Pathophysiologic Evidence

Ihuoma Eneli, MD, MS; Katayoun Sadri, MD;

Carlos Camargo, Jr, MD, DrPH, FCCP; and R. Graham Barr, MD, DrPH

The prevalence of asthma has increased worldwide. The reasons for this rise remain unclear. Various studies have reported an association between acetaminophen, a widely used analgesic, and diagnosed asthma. In a prospective cohort study, the rate of newly diagnosed asthma was 63% higher among frequent acetaminophen users than nonusers in multivariate analyses. Studies of patients with asthma suggest that acetaminophen challenge can precipitate a decline in FEV₁ > 15% among sensitive individuals. Plausible mechanisms to explain this association include depletion of pulmonary glutathione and oxidative stress. This article reviews the existing literature and evaluates the epidemiologic and pathophysiologic evidence underlying a possible link between acetaminophen and asthma. (CHEST 2005; 127:604–612)

From Southern Medical Journal

Acetaminophen Overdose in Pregnancy

Jason M. Wilkes, MD; Larry E. Clark, MD; Jorge L. Herrera, MD

Posted: 12/12/2005; South Med J. 2005;98(11):1118-1122. © 2005 Lippincott Williams & Wilkins



Abstract and Introduction

Abstract

Acetaminophen (APAP) is the most common drug overdose in pregnancy. Available data regarding APAP overdose in pregnancy is limited to case reports and a small prospective case series. APAP has been demonstrated to cross the placenta and in toxic doses may harm the fetal and maternal hepatocytes. Fetal hepatocytes metabolize APAP into both active and toxic metabolites. These toxic metabolites may cause fetal hepatic necrosis. *N*-acetylcysteine (NAC) has also been demonstrated to cross the placenta and may bind toxic metabolites in both the mother and the fetus. Limited data suggest that the majority of morbidity and mortality from APAP overdose can be averted by initiation of NAC within the first 16 hours of ingestion and possibly even later. NAC may be safely administered during pregnancy and should be initiated early after APAP overdosage. The literature was reviewed through the use of OvidMEDLINE® database, encompassing 1966 to the present. Searches were conducted using the key words acetaminophen, paracetamol, *N*-acetylcysteine, overdose, and hepatotoxicity. The search was further refined by selecting articles that contained these search words together with the key word pregnancy. Only English language papers were reviewed. Articles were selected on the basis of relevance to the topic. Pertinent citations found in the selected articles were also reviewed.



NIH Public Access

Author Manuscript

Thorax. Author manuscript; available in PMC 2011 February 1.

Published in final edited form as:

Thorax. 2010 February ; 65(2): 118–123. doi:10.1136/thx.2009.121459.

Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort

Matthew S Perzanowski^{1,2}, Rachel L Miller^{1,2,3}, Deliang Tang^{1,2}, David Ali¹, Robin S Garfinkel^{1,4}, Ginger L Chew^{1,2}, Inge F Goldstein^{1,5}, Frederica P Perera^{1,2}, and R Graham Barr^{1,3,5}

¹Columbia Center for Children's Environmental Health (CCCEH), New York, USA

²Department of Environmental Health Sciences, Mailman School of Public Health, New York, USA

³Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, USA

⁴Data Coordinating Center, Mailman School of Public Health, New York, USA

⁵Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, USA

Abstract

Thorax. 2010 luty; 65(2): 118–123.

Background—Acetaminophen has been associated with asthma and is in part metabolised via the glutathione pathway. Inner-city minority children have high asthma morbidity and a relatively high frequency of a minor allele variant in the glutathione S transferase *Pi* gene (GSTP1). We hypothesised that prenatal acetaminophen exposure would predict wheeze at age 5 years in an inner-city minority cohort and examined whether this association was modified by common polymorphisms in genes related to the glutathione pathway.

Methods—An ongoing population-based birth cohort study of Dominican Republic and African-American children in New York prospectively assessed the use of analgesics during pregnancy and current wheeze at age 5 years in 301 children. Genotyping was conducted for GST polymorphisms. Binomial regression was used to adjust for potential confounders including postnatal acetaminophen use.

Results—34% of mothers reported acetaminophen use during pregnancy and 27% of children had current wheeze at 5 years. Prenatal exposure to acetaminophen predicted current wheeze (multivariate relative risk 1.71; 95% CI 1.20 to 2.42; $p=0.003$), and the risk increased monotonically with increasing number of days of prenatal acetaminophen exposure (p trend <0.001). 68% of children had at least one copy of the GSTP1 minor allele (Val). The risk of wheeze was modified by GSTP1 (additive interaction $p=0.009$) and was observed only among children with the GSTP1 minor allele.

Thorax 65:118-123,2010

- 34% matek zgłasza stosowanie paracetamolu w czasie ciąży i u 27% dzieci stwierdza się obecnie świszczący oddech w wieku 5 lat.
- Na podstawie prenatalnej ekspozycji na paracetamol można przewidzieć świszczący oddech w chwili obecnej (wielozmienne ryzyko względne 1,71; 95% CI od 1,20 do 2,42; $p=0,003$), ponadto ryzyko zwiększało się jednostajnie przy większej liczbie dni prenatalnej ekspozycji na paracetamol (tendencja $p < 0,001$).

Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis

R.B. Newson, S.O. Shaheen, S. Chinn, P.G.J. Burney

Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. R.B. Newson, S.O. Shaheen, S. Chinn, P.G.J. Burney. ©ERS Journals Ltd 2000.

ABSTRACT: The authors recently observed that frequent paracetamol use was positively associated with asthma and rhinitis in young adults. Therefore, an ecological analysis was performed to measure international associations between paracetamol sales and atopic disease prevalences in children and adults.

Published data from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) on the prevalence of four atopic symptoms in 13–14-yr-olds (112 centres) and 6–7-yr-olds (66 centres) in 1994/1995, and European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) data on the prevalence of asthma symptoms, diagnosed asthma and rhinitis (44 centres), prevalence of atopy, mean bronchial responsiveness and mean total immunoglobulin E levels (34 centres) in young adults in 1991/1992, were used. Their associations with national 1994/1995 per capita paracetamol sales were measured using linear regression.

Paracetamol sales were high in English-speaking countries, and were positively associated with asthma symptoms, eczema and allergic rhinoconjunctivitis in 13–14-yr-olds, and with wheeze, diagnosed asthma, rhinitis and bronchial responsiveness in adults. The prevalence of wheeze increased by 0.52% in 13–14-yr-olds and by 0.26% in adults ($p < 0.0005$) for each gram increase in per capita paracetamol sales.

These ecological findings require cautious interpretation, but raise the possibility that variation in paracetamol usage may explain some of the variation in atopic disease prevalence between countries.

Eur Respir J 2000; 16: 817–823.

Dept of Public Health Sciences, Guy's, King's and St Thomas' School of Medicine, King's College, London, UK.

Correspondence: S. Shaheen, Capital House, 42 Weston Street, London SE1 3QD UK. Fax: 44 2078486605/6620

Keywords: Asthma
atopy
ecological study
eczema
paracetamol
rhinoconjunctivitis wheeze

Received: April 27 2000

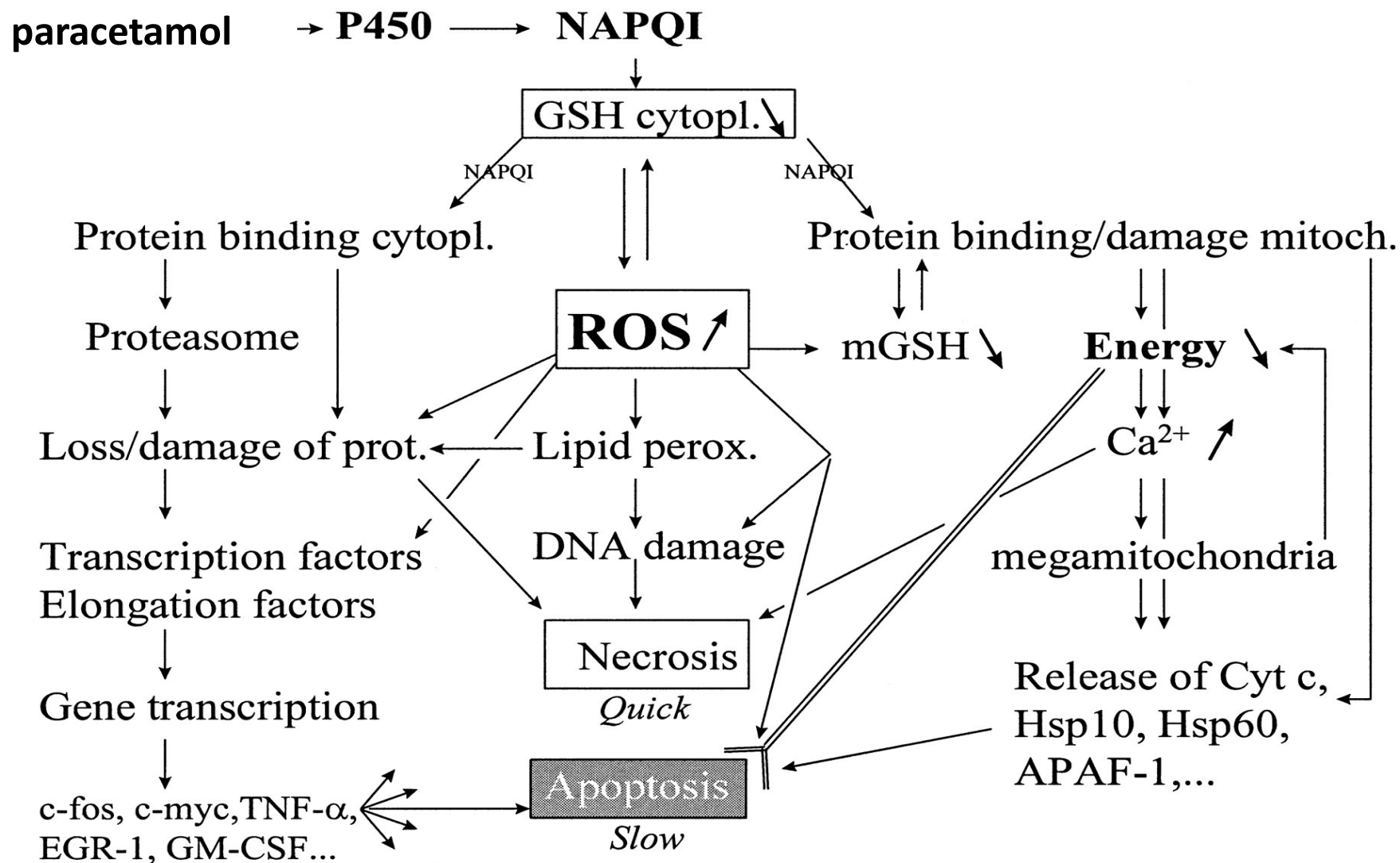
Accepted after revision August 18 2000

This work was funded by the UK Department of Health.

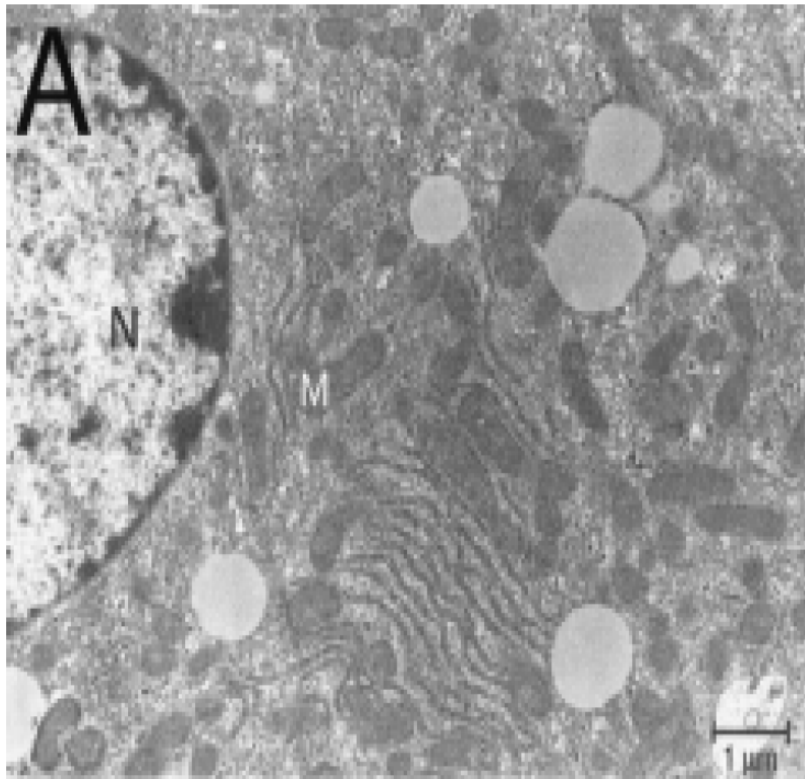
NAPQI: bomba atomowa toksyczności leku w całym organizmie



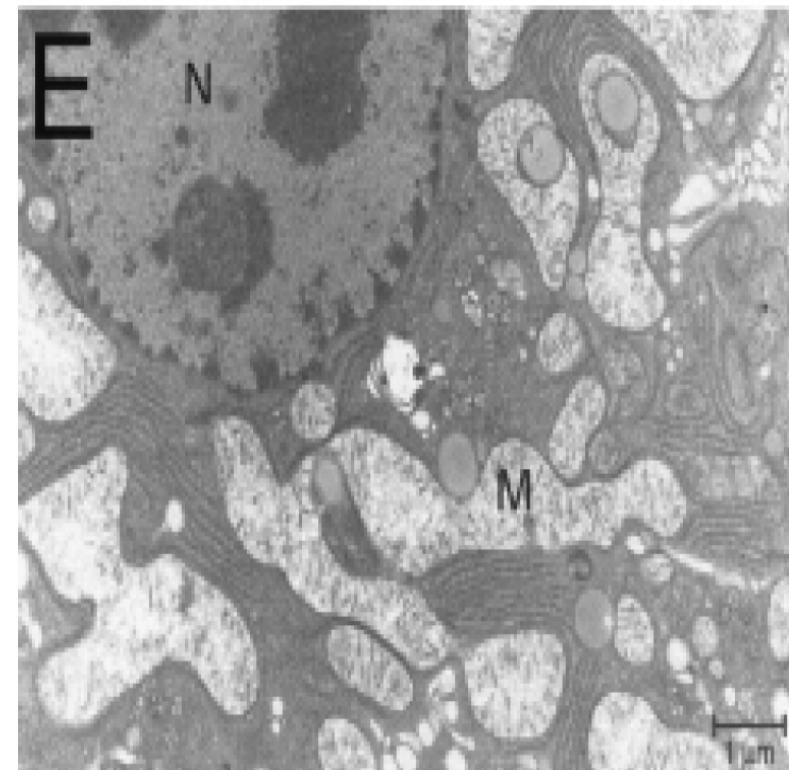
Toksyczna kaskada zdarzeń w przypadku przedawkowania paracetamolu



Wpływ paracetamolu na mysie komórki wątroby i mitochondria. Ruepp S U i wsp. Toxicol. Sci. 2002;65:135-150



Kontrola



Po toksycznej
dawce paracetamolu

Paracetamol powiązany z nowotworami krwi. Frederik Joealving poniedziałek 9 maja 2011 17:27 EDT NOWY JORK (Reuters Health)

- Naukowcy zbadali blisko 65 000 mężczyzn i kobiet w starszym wieku w stanie Waszyngton.
- Mniej więcej średnio ponad sześć lat temu u 577 osób -- czyli u mniej niż jednego procenta -- stwierdzono nowotwór krwinek, jak chłoniak lub zespół mielodysplastyczny, MDS.
- Ponad dziewięć procent z osób, u których stwierdzono jedną z tych chorób nowotworowych, stosowało wysokie dawki paracetamolu, w porównaniu z tylko pięcioma procentami osób, które nie zachorowały.
- Po uwzględnieniu takich elementów, jak wiek, zapalenie stawów i wywiad rodzinny w kierunku niektórych chorób nowotworowych krwi, u osób stosujących przewlekłe paracetamol stwierdzono prawie dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju choroby.

J Clin Oncol. 2011 9 maja. Długoterminowe stosowanie paracetamolu, aspiryny i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz ryzyko nowotworów hematologicznych: Wyniki prospektywnego badania dotyczącego witamin i stylu życia (VITAL). Walter RB i wsp.

- Intensywne stosowanie paracetamolu było związane z prawie dwukrotnym wzrostem ryzyka wystąpienia przypadkowych nowotworów hematologicznych innych niż CLL/SLL.
- Porównując, nie stwierdzono związku z ryzykiem wystąpienia przypadkowych nowotworów hematologicznych w przypadku intensywnego stosowania aspiryny, NLPZ innych niż aspiryna czy ibuprofenu.

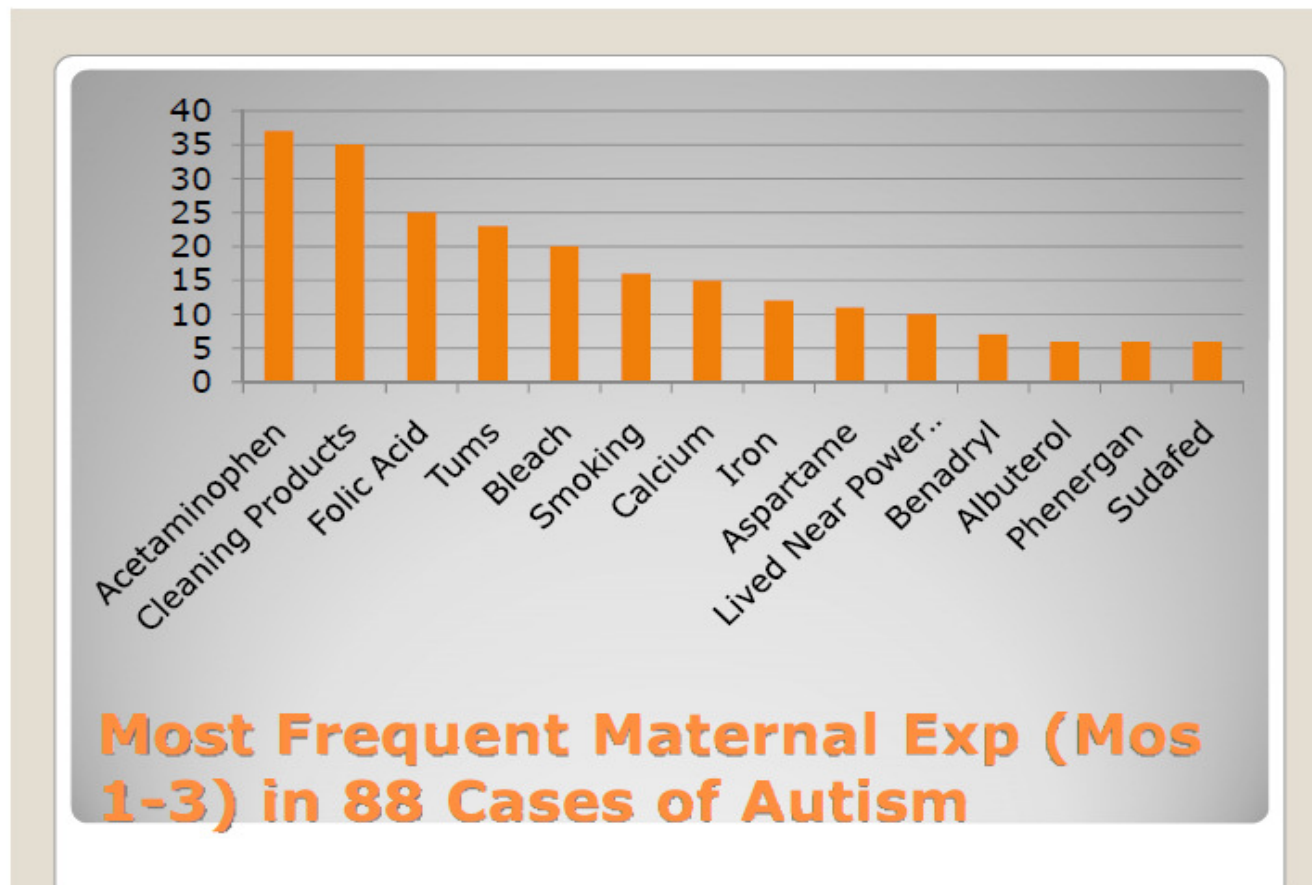
Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008 mar;82(3):155-65.

Międzyosobnicza zmienność sulfacji paracetamolu przez wątrobę płodu u ludzi: implikacje dla badań farmakogenetycznych defektów urodzeniowych indukowanych przez leki. Adjei AA i wsp.

- Stosowanie paracetamolu we wczesnej ciąży powiązано z ryzykiem wrodzonego wytrzewienia, będącego rzadkim, ale poważnym wrodzonym defektem ściany jamy brzucha.
- Wydaje się, że genetyczny wariant SULT1A3/4 (enzym sulfacji) jest czynnikiem ryzyka wystąpienia wrodzonego wytrzewienia u potomstwa matek stosujących APAP we wczesnej ciąży.
- 94% położników mówi, że paracetamol jest bezpieczny

Raport zaburzeń spektrum autyzmu Z Krajowego Rejestru Wad Urodzeniowych, 2009

Chart 14: Most Frequent Maternal Exposures (Mos 1-3) 88 Autism Cases



U 60% osób w grupie stwierdzono dodatkowy defekt urodzeniowy

Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat

David Møbjerg Kristensen¹, Ulla Hass², Laurianne Lesné³,
Grete Lottrup¹, Pernille Rosenskjold Jacobsen²,
Christele Desdoits-Lethimonier³, Julie Boberg²,
Jørgen Holm Petersen⁴, Jorma Toppari⁵, Tina Kold Jensen¹,
Søren Brunak⁶, Niels E. Skakkebak¹, Christine Nellesmann²,
Katharina M. Main¹, Bernard Jégou³, and Henrik Leffers^{1,*}

¹Department of Growth and Reproduction, University of Copenhagen, Section GR5064, Blegdamsvej 9, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen, Denmark ²National Food Institute, Technical University of Denmark, Mørkhøj Bygade 19, DK-2860 Søborg, Denmark ³INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), U625, GERHM, IFR 140, Université de Rennes I, Campus de Beaulieu, Rennes F-35042, France ⁴Institute of Public Health, Department of Biostatistics, University of Copenhagen, Øster Farimagsgade 5, DK-1014 Copenhagen, Denmark ⁵Departments of Pathology and Paediatrics, University of Turku, FI-20520 Turku, Finland ⁶Center for Biological Sequence Analysis, Department of Systems Biology, Technical University of Denmark, DK-2800 Lyngby, Denmark

*Correspondence address. E-mail: henrik.leffers@biobase.dk

Submitted on August 5, 2010; resubmitted on October 12, 2010; accepted on October 14, 2010

Wewnątrzmaciczna ekspozycja na łagodne leki przeciwbólowe jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń reprodukcji u osobników płci męskiej u ludzi i szczurów. David Møbjerg Kristensen i wsp. *Hum. Reprod.* (2010) doi: 10.1093/humrep/deq323

- Kobiety, 834 w Danii i 1463 w Finlandii, które pytano o stosowanie leków w czasie ciąży.
- Ich potomstwo płci męskiej było badane w czasie urodzenia pod kątem oznak wnetrostwa od postaci łagodnej, gdy jądra są umieszczone wysoko w mosznie, do cięższej, gdy znajdują się wysoko w jamie brzusznej.
- W duńskiej kohorcie urodzeniowej stosowanie łagodnych leków przeciwbólowych powiązано w sposób zależny od dawki z wrodzonym wnetrostwem. Większość kobiet stosowała paracetamol.
- W szczególności stosowanie w drugim trymestrze zwiększało ryzyko.
- Wewnątrzmaciczna ekspozycja szczurów na paracetamol prowadziła do nieprawidłowości jąder, a łagodne leki przeciwbólowe zmniejszały w związku z tym wytwarzanie testosteronu w jądrach płodów u szczurów *ex vivo*.

McNeil closing local plant over Tylenol recall

Filia Johnson and Johnson

Published: Wednesday, May 05, 2010

5 marca 2010 r.



0



Digg ↑



Recommend



share



0

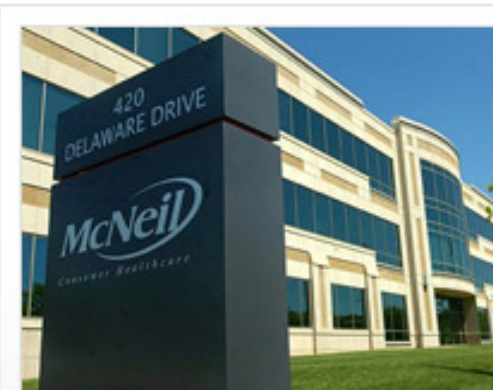
MORE PHOTOS

Click thumbnails to
enlarge



By: Thomas Celona

FORT WASHINGTON - McNeil Consumer Healthcare has temporarily suspended production at its Fort Washington plant as a result of manufacturing deficiencies that led to a voluntary recall of several over-the-counter children's medications.



» Click to enlarge

McNeil Consumer Healthcare, a subsidiary of Johnson & Johnson, operates a plant at 7050 Camp Hill Road in the Fort Washington section of Whitemarsh Township.

There are about 1,200 employees at the plant.

FDA finds grime at J&J plant, urges use of generics

5 maja 2010 r.

 Recommend

 Sign Up to see what your friends recommend.



By [Susan Heavey](#)

WASHINGTON | Wed May 5, 2010 5:59pm EDT

(Reuters) - U.S. inspectors found thick dust and contaminated ingredients at the Johnson & Johnson plant that produces Children's Tylenol and dozens of other products that were recalled last week.

 Tweet

 Share

 Share this

 +1 0

 Email

 Print

Factbox

J&J product recalls
test company's 1943
"Credo"

Wed, May 5 2010

Related News

[Repeated recalls
threaten sterling J&J
reputation](#)

Wed, May 5 2010

2,4,6-tribromoanizol

- Można wykryć nawet bardzo niewielkie ilości. Odpowiada za nieprzyjemny, ziemisty, zatęchły i pleśniowy zapach
- W roku 2010 i 2011 firma Johnson & Johnson dobrowolnie wycofała z rynku część dostępnych bez recepty produktów, w tym Tylenol® ze względu na zapach, za który odpowiadał tribromoanizol.
- W tym przypadku 2,4,6-tribromofenol był stosowany do obróbki palet drewnianych, na których były transportowane i przechowywane materiały opakowaniowe.
- W karcie bezpieczeństwa produktu przedstawiono dowody na toksyczność rozwojową oraz informację, że związek powoduje nudności i wymioty
- Osoby przyjmujące skażony Tylenol® skarżyły się na „nudności, wymioty, bóle żołądka i biegunkę.”

Bibliografia

- [Tylenol Recall Expands](#), WebMD Health News, 18 stycznia 2010 r.
- [McNeil Consumer Healthcare Announces Voluntary Recall Of One Product Lot Of TYLENOL® Extra Strength Caplets 225 Count Distributed In The U.S.](#)

Bacteria identified in Tylenol recall



Recommend



424 recommendations. [Sign Up](#) to see what your friends recommend.

By [Parija Kavilanz](#), senior writer First Published: May 5, 2010: 6:21 PM ET

NEW YORK (CNNMoney.com) -- The Food and Drug Administration confirmed Wednesday that the bacteria found at the Johnson & Johnson plant that produced the recalled children's medicines was *Burkholderia cepacia*, a bacteria often resistant to common antibiotics.

Johnson & Johnson first identified the bacteria to CNNMoney.com earlier in the day.

181



Share

0



Tweet



Share



Email



Print



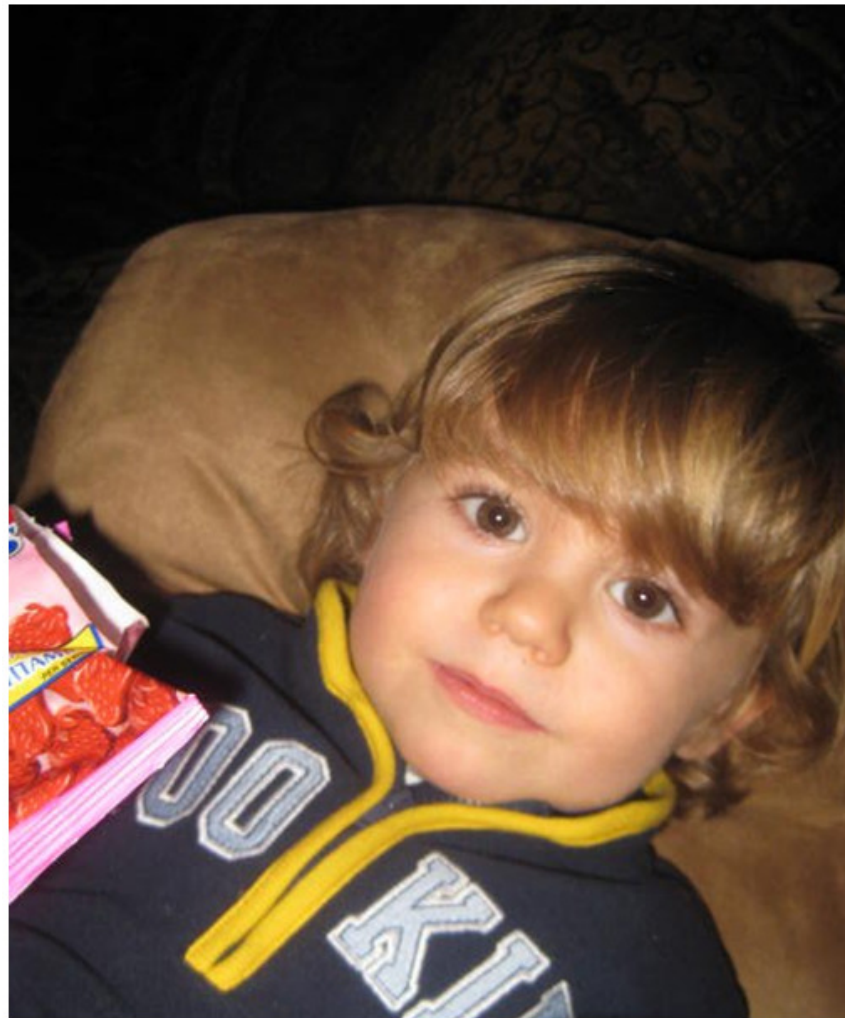
Comment

The company said that although the bacteria was found on some drums used by its vendor to transport the raw materials, those contaminated drums never reached the Fort-Washington, PA-plant that made the recalled drugs.

Para z Ellensburga pozywa Johnson and Johnson z powodu zgonu syna: 7 stycznia 2012 r.

<http://www.kirotv.com/news/news/ellensburg-couple-sues-johnson-and-johnson-sons-de/nGHfF/>

Publikacja: 12:13 sobota, 7 stycznia 2012 r.



ELLENSBURG, Wash. — An Ellensburg couple has filed a lawsuit against Johnson and Johnson for the death of their 2-year-old son.

In July 2010, River Moore had a slight fever and his mother gave him a dose of Very Berry Strawberry Children's Tylenol. A half-hour later, the boy was spitting blood, taken to the hospital and died the next day.

The couple's lawyer, Joe Messa, spoke with KIRO 7's Chris Francis Friday evening and said the company's Children's Tylenol killed their son.

"It's been a horrible tragedy for them," said Messa. "And they've

Podsumowanie toksyczności paracetamolu

- Działa teratogennie
- Związany z większą częstością występowania nowotworów krwi
- Wiodąca przyczyna niewydolności wątroby i zgonów
- Przyczyna astmy
- Powoduje depresję układu immunologicznego
- Powiązanie z autyzmem w przypadku stosowania ze szczepionką MMR
- Wrodzone wytrzewienie
- Powiązanie z ADHD
- Ciężka kwasica metaboliczna z niewydolnością nerek i zgonem
- Choroby i zgony prawdopodobnie związane ze skażonymi partiami
- Osłabia odpowiedź immunologiczną na szczepionki
- Brak wystarczających dowodów na skuteczność przeciwko napadom drgawek z gorączką
- Światowe badanie łączy autyzm z ilością zastosowanego paracetamolu