

8. Renowden S, Westmoreland D, White JP et al. Oral cholestyramine increases elimination of warfarin after overdose. *Br Med J* 1985; 291: 513–514.
9. Toolis F, Robson RH, Critchley JA. Warfarin poisoning in patients with prosthetic heart valves. *Br J Med (Clin Res Ed)* 1981; 283: 581–582.
10. Matthews SS, Ringeisen AL, Wedro B. Intentional overdose of warfarin in an adult: anticoagulant reversal in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32 (9): 1150.
11. Matsuda K, Okamoto M, Higaki A et al. Patient with warfarin poisoning caused by coumarin rodenticide. *Chudoku Kenkyu* 2008; 21 (2): 169–175.
12. Ramanan A, Gissen P, Bose-Haider B. Intentional overdose of warfarin in an adolescent: need for follow up. *Emerg Med J* 2002; 19 (1): 90.
13. Erkurt MA, Kaya E, Berber I et al. Thrombocytopenia in adults: Review Article. *J Hematol* 2012; 1 (2-3): 44–53.
14. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al. *Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011: 1600.*
15. SPC Konakion 10 mg/1 ml raztopina za injiciranje ali peroralna raztopina (datum zadnje revizije besedila 11. 12. 2009).
16. Kolnik M, Brvar M. Prepoznavanje neželenih učinkov zdravljenja z antikoagulacijskimi zdravili in ukrepanje. *Farm Vestn.* 2014; 65(2): 171–175.
17. Kranjec P. Pregled zastrupitev z zdravili in drugimi snovmi, obravnavanih v urgentnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v letu 2012. *Diplomska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2014.*

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z ZASTRUPITVIJO S PARACETAMOLOM

Vid Leban, dr. med., doc. dr. Miran Brvar

miran.brvar@kclj.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Paracetamol (acetaminofen) je ena izmed najbolj pogosto uporabljenih zdravilnih učinkovin. Ob upoštevanju pravilnega odmerjanja je relativno varna učinkovina z analgetičnim in antipiretičnim delovanjem. Preveliko odmerjanje zdravila s paracetamolom lahko zaradi tvorbe toksičnega presnovka povzroči akutno jetrno odpoved, kar lahko vodi tudi do smrti. Začetni znaki zastrupitve s paracetamolom so blagi in nespecifični, zato jih lahko spregledamo, v kasnejših fazah kliničnega poteka zastrupitve pa prevladujejo klinični in laboratorijski znaki, značilni za jetrno okvaro. Pri sumu na zastrupitev s paracetamolom so zelo pomembni anamneza in prepoznavna zastrupitve, ocena tveganja za hepatotoksičnost in čim prejšnji začetek zdravljenja (1). Pri preprečevanju zastrupitev s paracetamolom imajo pomem-

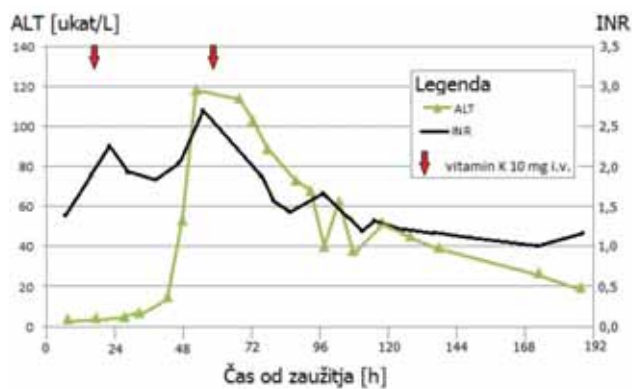
beno vlogo tako zdravstveni delavci (zdravniki, farmacevti, medicinske sestre) kot tudi farmacevtska industrija ter regulatorni in zakonodajni organi (2). Predstavljamo klinični primer bolnice z akutno jetrno okvaro po zaužitju velikega odmerka paracetamola v samomorilne namene.

OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

16-letna bolnica je v samomorilne namene okrog 10. ure zaužila 45 tablet paracetamola po 500 mg (skupni odmerek je znašal 22,5 g). Proti večeru ji je postalo slabo, pričela je bruhati. Starši so doma opazili, da manjka paracetamol in jo ob 21. uri odpeljali v območno splošno bolnišnico. Ob sprejemu, približno 11 ur po zaužitju paracetamola, je še vedno bruhala, ugotovili pa so tudi laboratorijske znake akutne jetrne okvare s povišanimi serumskimi ravnmi aspartat-aminotransferaze (3,54 μ kat/L; AST), alanin-aminotransferaze (4,08 μ kat/L; ALT) in mednarodnim normiranim razmerjem med protrombinskim časom bolnikove plazme in normalne kontrolne plazme (1,37; INR) (slika 1). Opravili so dekontaminacijo z izpiranjem želodca in aktivnim ogljem ter jo pričeli zdraviti z N-acetilcisteinom (NAC) per os. Ker je bolnica ob tem kljub apliciranju ondansetrona še vedno bruhala, so zdravljenje nadaljevali z infuzijo NAC. Prejela je tudi vitamin K zaradi porasta INR (2,25) (slika 1). Izmerjena serumska koncentracija paracetamola ob sprejemu (12 ur po zastrupitvi) je bila glede na Rumack-Matthewov nomogram v toksičnem območju (377 μ mol/L). Drugi dan po zastrupitvi se je kljub zdravljenju z NAC jetrna okvara slabšala in bolnica je postala somnolentna (2. stopnja jetrne encefalopatije), zato so jo premestili v Center za zastrupitve v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. Ob sprejemu je imela zlatenico in bila somnolentna, ostali klinični znaki niso odstopali od normale. Laboratorijski izvidi jetrne okvare (aminotransferaze, INR in amonijev ion) so se po premestitvi še slabšali, pojavila pa se je tudi metabolna acidoza (slika 1). Zdravljenje akutne jetrne odpovedi smo nadaljevali z infuzijo 5-odstotne glukoze in NAC, omeprazolom, laktulozo, natrijevim hidrogenkarbonatom, vitaminom K in antibiotično zaščito (ciprofloksacin, metronidazol, flukonazol) zaradi nevarnosti okužbe, vendar se je akutna jetrna odpoved še slabšala (AST 100 μ kat/L, ALT 118 μ kat/L, LDH 133 μ kat/L, celokupni bilirubin 76 μ mol/L, direktni bilirubin 14 μ mol/L, INR 2,65, amonijev ion 41 μ mol/L), zato smo sprožili postopek za morebitno presaditev jeter (slika 1). Z ultrazvočno preiskavo trebuha nismo odkrili posebnosti, ugotovili smo le prazen žolčnik, s čimer smo posredno potrdili slabšo jetrno funkcijo. Opravili smo tudi serološke preiskave na viruse hepatitisov, virus prid-



obljene imunske pomanjkljivosti, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus *varicella zoster* in virus herpes simpleks tipa 1, ki so izključile aktivno potekajočo okužbo. Četrty dan po zastrupitvi se je klinično stanje bolnice pričelo izboljševati in ravni jetrnih encimov so pričeli postopno upadati, bolnica pa se je pričela prebujati (slika 1). Laboratorijski znaki jetrne okvare so se do odpusta skoraj normalizirali, ledvična funkcija pa je bila ves čas v mejah normalnih vrednosti. Deveti dan po zastrupitvi je bila bolnica v spremstvu staršev odpuščena domov in nadaljevala zdravljenje z ambulantno psihoterapevtsko obravnavo.



Slika 1: Serumska raven ALT in vrednosti INR med zdravljenjem zastrupitve s paracetamolom v obravnavanem primeru

DISKUSIJA

Paracetamol je najpogosteje uporabljena učinkovina z analgetičnim in antipiretičnim učinkom. Na voljo je tudi v kombinacijah z drugimi učinkovinami. V Sloveniji je dostopen z receptom in brez recepta v lekarnah, ne pa tudi v specializiranih prodajalnah z zdravili in v samopostrežnih trgovinah. Samozdravljenje z zdravili brez recepta, vključno z analgetiki, je pri nas vse pogostejše (3). Zaradi (pre)široke dostopnosti so (pričakovano) tudi zastrupitve s paracetamolom v Sloveniji relativno pogoste.

Mehanizem zastrupitve s paracetamolom

Paracetamol se po zaužitju hitro absorbira v kri. Po 4 urah je absorpcija, ne glede na farmacevtsko obliko, večinoma končana (4). V primeru zaužitja na poln želodec ali sočasno z opioidi in antiholinergiki je čas absorpcije lahko precej daljši. 10 do 30 % zaužitega paracetamola se veže na beljakovine. Večina prostega paracetamola se v jetrih konjugira z glukuronsko in žveplovo kislino v neaktivne presnovke in izloči z urinom, 5 do 15 % se ga prek mešanega oksidaznega sistema CYP 450 presnovi v hepato-

ALI STE VEDELI?

- Priporočen enkratni odmerek paracetamola pri odraslih in otrocih nad 12. letom starosti je 500 do 1000 mg, med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 4 ure, največji dnevni odmerek pa znaša 4 g. Pri otrocih med 6. in 12. letom starosti je priporočen odmerek 250 do 500 mg, med posameznimi odmerki mora miniti vsaj 4 do 6 ur, največji dnevni odmerek pa znaša 2 g. Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro odmerke zmanjšamo ali pa podaljšamo časovne presledke med njimi (8).

toksičen N-acetil-p-benzokinonimin (NAPKI); preostanek paracetamola pa se izloči nepresnovljen. Glutation konjugira NAPKI v netoksične cistinske in merkaptatne konjugate, ki se nato izločijo z urinom (4, 5). Pri predoziranju paracetamola se zmogljivost presnovne poti konjugacije z glutationom izčrpa, kar omogoča prostemu NAPKI kovalentno vezavo na proteine hepatocitov in vodi v njihovo nekrozo. Po istem mehanizmu v približno četrtini primerov povzroči tudi okvaro ledvic. Predhodna jetrna bolezen, hujšanje in kronično uživanje snovi, ki inducirajo oksidazni sistem CYP 450 (alkohol, karbamazepin, rifampicin in nekatera druga zdravila) so dejavniki, ki lahko potencirajo hepatotoksičnost paracetamola (1, 5, 6, 7).

Toksična količina za odraslega je 6 do 7 g, za otroke 150 do 200 mg/kg telesne mase, letalna količina pa 13 do 25 g brez zdravljenja (6).

Klinična slika zastrupitve s paracetamolom

Zastrupitev s paracetamolom poteka v štirih fazah. Prva faza poteka z nespecifičnimi znaki, kot so slabost, bruhanje, bledica in znojenje, lahko pa je povsem brez simptomov in znakov. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so v mejah normale. Pri hudi zastrupitvi (enkratni odmerek 75 do 100 g paracetamola) sta lahko prisotni tudi metabolna acidoza in motnja zavesti (9). Med drugo fazo, ki nastopi 24 do 36 ur po zaužitju, je bolnik večinoma brez subjektivnih težav, zviša pa se serumska raven aminotransferaz, ki jim sledi podaljšanje protrombinskega časa in zvečanje koncentracije bilirubina v krvi. Možen je tudi pojav hipoglikemije in metabolne acidoze. Bolnik postane zlateničen, zaradi hepatomegalije se pojavi občutljivost pod desnim rebrišnim lokom. Predstavljena bolnica je časovno gledano prišla v bolnišnico med prvo fazo (po 11 urah od zaužitja paracetamola), saj je ob sprejemu še bruhalo, imela pa je

že laboratorijske znake akutne jetrne okvare. Velike vrednosti aminotransferaz so značilnost druge faze, a porastejo že znotraj 24 ur po zaužitju, vrh pa dosežejo po 48 do 72 urah po zaužitju (10). Tretjo fazo, ki nastopi 72 do 96 ur po zaužitju, spremljajo znaki jetrne okvare: hemoragična diateza, hepatična encefalopatija s somnolenco in komo. V tem času lahko nastopi smrt zaradi fulminantne jetrne odpovedi. Pri bolnikih, ki preživijo akutno jetrno okvaro zaradi zastrupitev s paracetamolom, se jetrni encimi običajno pričnejo izboljševati tretji ali četrti dan po zastrupitvi, kar se je zgodilo tudi pri predstavljeni bolnici. Redkeje so okvarjene tudi ledvice (tubulna nekroza z razvojem ledvične odpovedi). Najpogostejši neposredni vzroki smrti so večorganska odpoved, krvavitev, sepsa, pljučni edem, akutni respiratorni distresni sindrom in možganski edem. Med četrto fazo kliničnega poteka zastrupitve se jetra postopno obnavljajo. Obnova se pri blagih zastrupitvah zaključi v nekaj dneh, obnova obsežne tkivne okvare jeter pri hujših zastrupitvah pa lahko traja tudi tri mesece (1, 6).

Obravnavanje bolnika z zastrupitvijo s paracetamolom

V bolnišnico napotimo bolnike, ki so zaužili enkratni potencialno hepatotoksični odmerek (otroci ≥ 150 mg/kg, odrasli > 6 g) ali so večkrat zaužili prevelik odmerek (v 2 ali več dneh otroci ≥ 100 mg/kg/dan, odrasli ≥ 4 g ali 150 mg/kg), ki so paracetamol zaužili v samomorilne namene ali je namen zaužitja neznan ali pri sumu na zlorabo/zanemarjanje otrok oz. pri zaužitju enkratnega čezmernega odmerka, če imajo prisotne znake jetrne okvare (bruhanje, zlatenica, bolečine v epigastriju). Bolnike, ki so zaužili paracetamol v samomorilne namene v zanesljivo nehepatotoksičnih odmerkih, napotimo na pogovor k psihiatru (1). Oceno tveganja hepatotoksičnosti in prognostično stanje lahko orientacijsko določimo iz koncentracije paracetamola v krvi in točnega časa zaužitja paracetamola s pomočjo Rumack-Matthewovega nomograma (11). Nomogram pri kroničnem jemanju ni napovedni dejavnik (1). Koncentracijo

ALI STE VEDELI?

- Antidot NAC je prekurzor za sintezo glutationa in donor sulfhidrilne skupine, ki je potrebna za regeneriranje glutationa. S tem poveča zmogljivost presnovne poti konjugacije hepatotoksičnega presnovka paracetamola NAPKI in njegovo izločanje z urinom iz telesa. N-acetilcistein ima tudi mukolitične in antioksidativne lastnosti, zaradi česar ga v bistveno manjših odmerkih vsebujejo različna zdravila za izkašljevanje.

določamo najmanj 4 ure po zaužitju; vrednosti, dobljene prej kot 4 ure po zaužitju, imajo le kvalitativni pomen, ker do takrat absorpcija še ni končana. Visoka raven kaže na slabo prognozo (1). Navzočnost večjih količin salicilatov lahko povzroči lažno velike vrednosti paracetamola v krvi, kar moramo upoštevati pri kombiniranih zastrupitvah. Pri bolnikih z izrazito jetrno okvaro je podaljšan tudi razpolovni čas zdravila (6). Ob zaužitju potencialno hepatotoksičnega odmerka opravimo dekontaminacijo z izpiranjem želodca (v prvi uri po zaužitju), aktivnim ogljem in odvajalom. Zdravljenje z NAC začnemo pri bolnikih po akutnem zaužitju potencialno toksičnega odmerka, če kvalitativna določitev serumske ravni paracetamola v 8 urah po zaužitju ni mogoča oz. če je raven paracetamola v krvi na liniji potencialne hepatotoksičnosti ali nad njo (nomogram) ter pri bolnikih, ki so paracetamol predozirali več dni (odrasli 4 g/dan, otroci 100 mg/kg/dan) in imajo prisotne znake jetrne okvare oz. paracetamol v krvi (1).

NAC lahko dajemo peroralno ali intravensko, dokazano učinkovita pa sta oba načina (preglednica 1). Peroralni način dajanja je varen, v primeru bruhanja si pomagamo z antiemetikom ali dajanjem NAC po nazogastrični sondi. Aktivno oglje in NAC dajemo v dvournem presledku. Če bolnik kljub antiemetiku bruha ali ima motnjo zavesti, poži-

Preglednica 1: Odmerjanje NAC pri različnih načinih dajanja (1)

Način dajanja NAC-a	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
20 ur intravensko	150 mg/kg v 250 ml 5 % glukoze (60 min)	50 mg/kg v 500 ml 5-odstotne glukoze ali 0,9-odstotnega NaCl (4 ure), nato 100 mg/kg v 1000 ml 5-odstotne glukoze ali 0,9-odstotnega NaCl (16 ur)
72 ur peroralno (NAC razredčen z vodo ali sokom na 5 %)	140 mg/kg	17 odmerkov po 70 mg/kg na 4 ure



ranja ali akutni abdomen, NAC apliciramo intravensko. Intravenski NAC lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo. Zdravljenje z antidotom mora biti prilagojeno posameznemu zastrupljencu, po potrebi ga lahko tudi podaljšamo (1, 6).

Hemodializa pri zdravljenju zastrupitev s paracetamolom ni potrebna, smiselna bi bila le pri zelo visokih serumskih ravneh paracetamola (> 1000 mg/L oz. 6,615 mmol/L). Pri zastrupljencih zdravimo tudi hemostazne motnje, encefalopatijo in ledvično odpoved. Pri grozeči jetrni odpovedi pravočasno sprožimo postopke za morebitno presaditev jeter (1,6).

ZAKLJUČEK

Paracetamol je v Sloveniji že leta najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina iz skupine analgetikov (12). Dinamiko predpisovanja paracetamola v Sloveniji prikazuje preglednica 2. Ker je paracetamol dostopen brez recepta, je ocenjena poraba še precej večja, pogosti pa so tudi primeri namernih ali nenamernih zastrupitev, k čemur prispeva tudi dojetanje paracetamola kot varnega zdravila. Med zdravili, uporabljenimi v samomorilne namene, so zdravila s paracetamolom v Sloveniji na 12. mestu (13).

Preglednica 2: Število ambulantno predpisanih receptov s paracetamolom in delež med vsemi recepti v Sloveniji med 2004 in 2013 (14–23).

Leto	Št. receptov	Delež med vsemi recepti
2004	549.967	4,2 %
2005	602.311	3,9 %
2006	548.938	3,7 %
2007	619.436	4,0 %
2008	616.261	3,9 %
2009	641.219	4,0 %
2010	594.991	3,7 %
2011	630.645	3,8 %
2012	602.630	3,6 %
2013	626.674	3,7 %

V nekaterih državah, npr. v Veliki Britaniji, kjer je paracetamol dostopen tudi v prosti prodaji v trgovinah, supermarketih in na bencinskih črpalkah, je problematika zaradi prevelikega odmerjanja paracetamola še očitnejša, saj je paracetamol vzrok približno polovici akutnih bolnišničnih zastrupitev in polovici vseh primerov akutnih jetrnih odpovedi (12). V primerjalni študiji med Veliki Britaniji in Francijo,

kjer je paracetamol dostopen le v lekarnah, so ugotovili korelacijo med prodajo in prekomernim odmerjanjem (24). Kasneje so v Veliki Britaniji količino paracetamola, ki se ga lahko kupi naenkrat, omejili, kar po nekaterih raziskavah ne pripomore bistveno k zmanjšanju incidence zastrupitev in akutnih jetrnih odpovedi zaradi paracetamola (12). To lahko dosežemo le z omejeno dostopnostjo in količino paracetamola ter nadzorom zdravnikov in farmacevtov pri izdaji tega zdravila, česar pa z omogočanjem proste prodaje v samopostrežnih trgovinah in na bencinskih črpalkah ni mogoče doseči (12, 25, 26). Režim izdaje zdravil s paracetamolom v Sloveniji bi moral zato ostati enak kot do sedaj (izdaja na recept ali brez recepta samo v lekarnah), saj je pri zdravilih, ki jih lahko izdajamo brez recepta, svetovalna vloga farmacevta še toliko pomembnejša.

LITERATURA

1. Šarc L, Jamšek M, Grenc D et al. Smernice za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom. *Zdrav Vestn* 2014; 83: 201–208.
2. Brvar M. Paracetamol. In: Brvar M et al. Varna uporaba zdravil, zbornik prispevkov 2. slovenskega srečanja o klinični farmakologiji. Slovensko zdravniško društvo, 2014: 12–17.
3. Mlinarič A. Perspektive samozdravljenja in preklopljena zdravila. *Farm Vestn* 2011; 62: 112–113.
4. Goldfrank LR et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. McGraw-Hill, 2011.
5. Olson KR et al. *Poisoning and drug overdose*. McGraw-Hill, 2012.
6. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D et al. *Interna medicina. Littera picta*, 2011: 1610–1611.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier, 2007.
8. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lekadol 500 mg filmsko obložene tablete (datum zadnje revizije besedila 4. 4. 2012).
9. Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 71: 20–28.
10. Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26(1): 49–53.
11. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871–876.
12. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol - učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vestn* 2005; 56(4): 229–240.
13. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 39–45.
14. Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2004. *Inštitut za varovanje zdravja RS*, 2005.
15. Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2005. *Inštitut za varovanje zdravja RS*, 2006.
16. Pečar-Čad S, Kasesnik K, Hribovšek T et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2006. *Inštitut za varovanje zdravja RS*, 2007.
17. Kasesnik K. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2007. *Inštitut za varovanje zdravja RS*, 2008.