

18. Pečar-Čad S, Hribovšek T, Košir P. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2008. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2009.
19. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2010.
20. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2010. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2011.
21. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2012.
22. Hribovšek T, Jerman A, Pleša B et al. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2012. Inštitut za varovanje zdravja RS, 2013.
23. Kostnapfel Rihtar T, Albreht T. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji 2013. Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2014.
24. Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN et al. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *Q J Med* 2002; 95: 609–619.
25. Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi zdravila s paracetamolom ostala v lekarnah. *Farmakon* 2007; 26: 1–2.
26. Peterlin Mašič L, Sollner Dolenc M, Mrhar A. Zastrupitve s paracetamolom: kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kakšno je stanje v Sloveniji? *Farmakon* 2009; 31: 5–7.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z NAMERNO SAMOZASTRUPITVIJO Z ACETILSALICILNO KISLINO

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

Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana
miran.brvar@kclj.si

1 IZOBRAŽEVALNI POMEN

Akutna zastrupitev s salicilati, predvsem z acetilsalicilno kislino (ASA), je ena izmed najpogostejših zastrupitev z zdravili (1). Nenamerna zastrupitev je po navadi blaga in se pojavlja pri bolnikih, ki pri zdravljenju nahoda s kombiniranimi zdravili z ASA z namenom lajšanja simptomov dodatno vzamejo odmerke ASA. Hujše zastrupitve se pojavljajo pri adolescentih in odraslih, ki imajo pogosto v anamnezi predhodno psihiatrično zdravljenje in ASA zaužijejo z namenom samomora (2). Hude zastrupitve lahko povzročijo tudi zaužitje dermalnih pripravkov salicilatov, kot so kreme z metilsalicilatom za lajšanje bolečin v mišicah in sklepih, s salicilno kislino kot keratolitikom ali eterično olje zelenke (lat. *Gaultheria procumbens*). Opisani so primeri

zastrupitev zaradi lokalne uporabe preparatov salicilatov na veliki površini bolezensko spremenjene kože in pri majhnih otrocih (3). Predstavljamo klinični primer bolnika z namerano samozastrupitvijo z ASA, ki smo ga obravnavali na Centru za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana (UKC Ljubljana).

2 OPIS PRIMERA

2.1 Obravnava bolnika na terenu in v urgentni ambulanti

37-letnega bolnika so v urgentno internistično ambulanto UKC Ljubljana v spremstvu zdravnika pripeljali reševalci zaradi suma na akutno zastrupitev s salicilati. Zdravnik, ki je bolnika spremljal, je s seboj prinesel vrečko s petnajstimi izpraznjenimi tabletami po deset 500-miligramskih tablet ASA, ki jo je našel na bolnikovem domu. Na terenu je bolnik prejel aktivno oglje, po čemer je izbruhal želodčno vsebino s tabletami, ter 100 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata, 40 mg pantoprazola in 500 mL fiziološke raztopine v intravenski infuziji. Bolnik, ki je bil ob pregledu pri zavesti, je povedal, da je zaradi bolečin v mišicah, ki so se pojavile po teku, pred štirimi urami zaužil 150 tablet ASA. Tožil je zaradi šumenja v ušesih in močnega znojenja ter zanimal bolečine v trebuhu. Od bolnikovih svojcev je dežurni zdravnik izvedel, da se bolnik več let zdravi zaradi shizofrenije, ima samomorilne težnje, v redni terapiji pa prejema haloperidol, amisulpirid in kvetiapin.

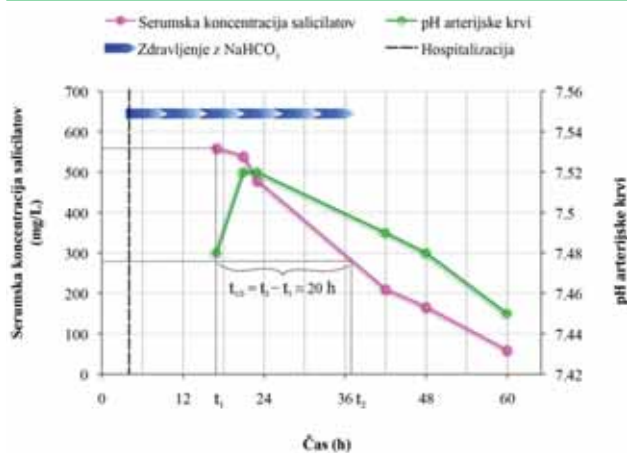
Pri pregledu v urgentni ambulanti je bil neprizadet, orientiran, nemiren, afebrilen, tahipnoičen s frekvenco dihanja 24/min in mejno tahikarden s srčno frekvenco 100/min. Arterijski tlak je znašal 130/80 mm Hg, nasičenost arterijske krvi s kisikom brez dodanega kisika 96-odstotna. Koža je bila izrazito znojna, preostali klinični pregled pa ni odstopal od normale. V elektrokardiogramu in na rentgenogramu prsnih organov ni bilo posebnosti. Prvi laboratorijski izvidi so pokazali blago hiperkalemijo (5,6 mmol/L) in rahlo povišano stopnjo aktivnosti kreatin-kinaze (4,7 μ kat/L) ter kombinirano acido-bazno motnjo z respiratorno alkalozo (pH 7,48; pCO₂ 4,1 kPa) in metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo (23 mmol/L). Ostali laboratorijski izvidi (glukoza, krvna slika, jetrni encimi, dušični retenti) so bili znotraj normalnih vrednosti. V urgentni ambulanti je ponovno prejel aktivno oglje, 100 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata in infuzijo fiziološke raztopine.

2.2 Obravnava bolnika na Centru za zastrupitve

Bolnika smo za nadaljnje zdravljenje sprejeli na Center za zastrupitve UKC Ljubljana. Med hospitalizacijo je razvil



hudo hipokaliemijo (2,2 mmol/L), rabdmiolizo (kreatin-kinaza 80 μ kat/L in mioglobin 427 μ g/L), akutno ledvično okvaro (kreatinin 131 mmol/L), in klinične znake akutnega gastritisa. Prejemal je intravenske infuzije 5-odstotne glukoze z dodatkom kalijevega klorida in natrijevega hidrogenkarbonata za alkalizacijo urina (graf 1) ter zaviralce protonske črpalke za zdravljenje akutnega gastritisa. Bolniku smo merili koncentracijo salicilatov v krvi, ki je ob prvem merjenju znašala 560 mg/L, nato pa je postopno upadala z razpolovnim časom približno 20 ur (graf 1). Hemodializa pri zdravljenju ni bila potrebna. Bolnikove težave (slabost, znojenje, šumenje v ušesih, hitro in globoko dihanje, bolečine v trebuhu in mišicah) so med zdravljenjem izzvenele. Štiri dni po dogodku smo bolnika v izboljšanim stanju premestili na Psihiatrično kliniko Ljubljana.



Graf 1: Serumska koncentracija salicilatov, pH arterijske krvi in zdravljenje z natrijevim hidrogenkarbonatom (NaHCO₃) pri bolniku z akutno zastrupitvijo s salicilati od zastrupitve (čas 0 h) do upada koncentracije v območje terapevtskih vrednosti (čas 60 h). $t_{1/2}$ = razpolovni čas salicilatov v krvi.

3 RAZPRAVA

3.1 Opredelitev in farmakokinetika

Salicilati (ASA in derivati salicilne kisline) so učinkoviti analgetiki, antipiretiki in antiflogistiki (4). Poleg tega že majhni odmerki ASA zavirajo agregacijo trombocitov, zaradi česar jo uporabljamo pri preprečevanju miokardnega infarkta (5). Večina želenih in neželenih učinkov salicilatov je posledica ireverzibilne inhibicije encima ciklooksigenaze (6). Salicilati se dobro in hitro absorbirajo iz želodca zaradi nizkega pH, pri katerem so v neionizirani obliki. Kljub temu se največji delež salicilatov absorbira v ileumu zaradi njegove velike površine (5). Pri zaužitju velikih odmerkov ASA je absorpcija podaljšana na več ur ali pri tvorbi konglomeratov celo več

dni (7). Salicilati se v plazmi in tkivih hitro hidrolizirajo v salicilno kislino, ki se v plazmi veže na albumin. Stopnja vezave je odvisna od zaužitega odmerka in znaša 90 % pri terapevtskih odmerkih ter manj kot 75 % pri toksičnih odmerkih (8, 9). Razpolovni čas salicilatov je močno odvisen od velikosti odmerka in se pri toksičnih koncentracijah v primerjavi s terapevtskimi podaljša iz 2 do 4 ur na 20 ur, kar se je pokazalo tudi pri našem bolniku (graf 1). Salicilna kislina se konjugira in oksidira v jetrih ter se izloča z glomerulno filtracijo in sekrecijo skozi ledvice. Približno 10 % se je z urinom izloči nespremenjene (10). Izločanje nespremenjenih salicilatov je večje pri alkalnem urinu, saj se ionizirana molekula ne more pasivno reabsorbirati v proksimalnih tubulih. Poti konjugacije, ki sicer odražajo kinetiko prvega reda, se pri velikih koncentracijah salicilne kisline zasitijo, zato se izločanje po teh poteh nadaljuje po kinetiki ničelne reda (11). Pri zelo velikih koncentracijah salicilatov ponovno začne prevladovati kinetika prvega reda, saj se večji delež nespremenjen izloča skozi ledvice (11).

3.2 Terapevtski in toksični odmerek

Terapevtski odmerek ASA za lajšanje bolečin in zniževanje zvišane telesne temperature pri odraslih znaša 650 mg na 4 ure ali 1 g na 6 ur do največjega dnevnega odmerka 4 g. Terapevtski odmerek za mladostnike, stare več kot 12 let, je 10 do 15 mg/kg telesne mase na 4 ure do največjega dnevnega odmerka 80 mg/kg telesne mase. Izjemoma so dovoljeni večji maksimalni dnevni odmerki (npr. pri zdravljenju Kawasakijeve bolezni ali revmatoidnega artritisa). Pri otrocih in mladostnikih zdravil z ASA ne smemo uporabljati za zdravljenje virusne okužbe, saj lahko povečajo tveganje za pojav Reyevega sindroma. Za sekundarno preprečevanje srčno žilnih bolezni priporočamo odmerke 100 do 300 mg dnevno. Toksični odmerek je odmerek, ki presega 150 mg/kg telesne mase. Pri kronični uporabi lahko toksičnost povzročijo že manjši odmerki (1).

3.3 Klinična slika akutne zastrupitve s salicilati

Najzgodnejši simptomi akutne zastrupitve s salicilati, ki smo jih opisali tudi pri našem bolniku, so slabost, bruhanje, znojenje in tinitus. Običajno se pojavijo 1 do 2 uri po izpostavljenosti (12). Kasneje nastopijo vrtoglavica, hiperventilacija, tahikardija, hiperaktivnost in agitiranost, ki so se z izjemo vrtoglavice prav tako izrazili pri obravnavanem zastrupljenцу. Z naraščanjem koncentracije salicilne kisline v osrednjem živčnem sistemu se pojavijo reverzibilna izguba sluha, delirij, halucinacije, konvulzije, letargija in stupor, ki se pri predstavljenem bolniku niso izrazili, saj je bila zastru-

pitev lažja. Koma je prisotna le pri zelo hudi zastrupitvi (13). Hipertermija je posledica odklopa oksidativne fosforilacije in napoveduje slabo prognozo (14). Redkejša klinična znaka sta rhabdomioliza in akutna ledvična okvara (1), ki sta se pri našem bolniku pojavili v blagi obliki.

Najznačilnejša laboratorijska najdba pri odraslem bolniku z zastrupitvijo s salicilati, pri kateri moramo vedno pomisliti na zastrupitev s salicilati, je kombinirana primarna respiratorna alkalozna s primarno metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo (15), kar smo opazili tudi pri našem bolniku. Respiratorna alkalozna je posledica hiperventilacije, ki nastane zaradi neposredne stimulacije dihalnega centra v podaljšan hrbtenjači. Metabolna acidoza s povečano anionsko vrzeljo nastane zaradi manjšega izločanja anorganskih kislin skozi ledvice ob poslabšanju ledvičnega delovanja, kopičenja piruvata in laktata ob zaviranju Krebsovega cikla ter pospešenega nastajanja ketonskih teles zaradi zaviranja oksidacije maščobnih kislin (16).

Respiratorni odziv je lahko okrnjen pri zelo mladih ali zelo starih zastrupljenih, pri dolgo trajajoči hiperventilaciji zaradi utrujenosti dihalnih mišic, pri zelo hudi zastrupitvi zaradi depresije dihalnega centra, pri sočasni zastrupitvi z depresorji osrednjega živčnega sistema ali pri s salicilati povzročeni akutni poškodbi pljuč. V vseh naštetih primerih je namesto respiratorne alkaloze prisotna respiratorna acidoza, zato respiratorna acidoza ne izključuje zastrupitve z ASA (17).

3.4 Diagnostika zastrupitve

Pri vsakem bolniku s sumom na akutno zastrupitev z ASA moramo spremljati klinično stanje ter v rednih intervalih določati serumsko koncentracijo salicilatov, elektrolite, glukozo, sečnino, kreatinin in plinsko analizo arterijske krvi. Interpretacija serumske koncentracije salicilatov je mogoča le ob sočasnem poznavanju arterijskega ali venskega pH.

Preglednica 1: Zdravljenje akutne zastrupitve s salicilati

| | |
|---|---|
| Zagotavljanje vitalnih funkcij <ul style="list-style-type: none"> • A – <i>airway</i> (odprta dihalna pot) • B – <i>breathing</i> (dihanje) • C – <i>circulation</i> (krvni obtok) | Dekontaminacija prebavil <ul style="list-style-type: none"> • izpiranje želodca • aktivno oglje • odvajala |
| Podporno zdravljenje <ul style="list-style-type: none"> • hidracija • zaščita želodčne sluznice • poprava elektrolitskega neravnovesja • poprava metabolne acidoze | Pospešitev izločanja iz telesa <ul style="list-style-type: none"> • alkalizacija urina • hemodializa |

Manjšanje serumske koncentracije salicilatov je namreč lahko posledica očiščka salicilatov, ob acidozi pa tudi večanja porazdelitvenega volumna salicilatov zaradi večjega deleža neioniziranih molekul, ki prosto prehajajo iz krvi v tkiva. Zato je ocena učinkovitosti zdravljenja z merjenjem koncentracije salicilatov klinično uporabna le v območju normalnega ali bazičnega pH (18).

3.5 Zdravljenje bolnikov z akutno zastrupitvijo s salicilati

Glavni cilji zdravljenja bolnikov z akutno zastrupitvijo s salicilati so zagotavljanje vitalnih funkcij, dekontaminacija prebavil, podporno zdravljenje ter pospešitev izločanja salicilatov iz telesa (preglednica 1).

Izpiranje želodca je smiselno 1 do 2 uri po zaužitju ASA, pri sumu na upočasnjeno praznjenje želodca in pri zelo hudi klinični sliki zastrupitve (1). Aktivno oglje veže salicilate in preprečuje njihovo absorpcijo. Učinkovitost je večja, kadar ga bolnik prejme kmalu po zaužitju. Začetni priporočeni odmerek je 1 g/kg telesne mase, kasneje lahko ponavljamo odmerke 0,25 do 0,5 g/kg telesne mase, s čimer vzdržujemo optimalno razmerje med aktivnim ogljem in zaužitim salicilatom > 10 : 1 (19). Z odvajali odstranimo salicilate iz prebavil.

K podpornemu zdravljenju sodijo primerna hidracija, zaščita želodčne sluznice pred erozivno gastropatijo z antagonisti receptorjev H₂ ali zaviralci protonski črpalke ter popravljanje elektrolitskega neravnovesja in metabolne acidoze.

Pospeševanje izločanja salicilatov dosežemo z alkalizacijo urina (pH 7,5 do 8,0) z 1 do 2 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata na kilogram telesne mase intravensko v bolusu, ki mu sledi infuzija 100 mL 1 M natrijevega hidrogenkarbonata v 5-odstotni glukozi s hitrostjo 150 do 200 mL na uro



(7). Alkalizacija urina je lahko otežena pri hipokaliemiji, zato je pomembno sočasno popravljane elektrolitskega neravnovesja (18). Z alkalizacijo urina sočasno pospešimo tudi izločanje mioglobina, katerega koncentracija lahko ob zastrupitvi s salicilati naraste zaradi rhabdomyolize.

Z natrijevim hidrogenkarbonatom zmanjšamo tudi delež neioniziranega salicilata v krvi in povečamo pH gradient preko krvno-možganske pregrade, kar preprečuje vstopanje salicilatov v osrednji živčni sistem in pospešuje vračanje salicilatov iz osrednjega živčnega sistema v kri ter tako zmanjša njegovo toksičnost (18).

Forsirana diureza je v primerjavi z alkalizacijo urina manj učinkovita metoda za pospeševanje izločanja salicilatov, ki lahko bolnika preobremeni s tekočino, zato je za zdravljenje zastrupitve s salicilati ne priporočamo (20, 21).

Za hemodializo se pri akutni zastrupitvi odločimo pri serumski koncentraciji salicilatov, večji od 1000 do 1200 mg/L, hudi ledvični okvari, respiratorni acidozi, vztrajajoči hipotenziji, motnji zavesti in krčih (1, 7). Hemoperfuzija je učinkovita metoda za odstranjevanje salicilatov, vendar z njo ni mogoče popraviti presnovne acidoze in elektrolitskega neravnovesja (7).

3.6 Preprečevanje zastrupitve s salicilati

V Sloveniji je ASA na voljo z izdajo na recept ali v prosti prodaji brez recepta v lekarnah. Preprečevanje namernih zastrupitev z ASA, ki bi bilo mogoče le z nadzorom izdaje zdravila, zato ni mogoče. Glavnina preventivnih ukrepov je usmerjenih v preprečevanje nenamernih zastrupitev, ki se kažejo z blažjo, toda podobno klinično sliko kot namerne zastrupitve. Ti vključujejo preverjanje indikacij za uporabo in svetovanje o pravilnem in varnem odmerjanju zdravila pred izdajo s strani usposobljenih strokovnjakov ter prodajo manjših pakiranj ASA. Pomembno je tudi seznanjanje uporabnikov kombiniranih zdravil z ASA za zdravljenje nahoda o vsebnosti salicilatov. Za preprečevanje zastrupitve z ASA pri otrocih je pomembno poudariti pomen shranjevanja zdravila na otrokom nedosegljivem mestu. Svetovalna vloga farmacevta pri preprečevanju nenamerne zastrupitve z ASA je ključna, zato bi morala izdaja ASA brez recepta tudi v prihodnje ostati omejena le na lekarne.

4 ZAKLJUČKI

Akutna zastrupitev s salicilati je ena najpogostejših zastrupitev z zdravili. Večina hudih zastrupitev je namernih. Simp-

tomi akutne zastrupitve so slabost, bruhanje, znojenje, tinitus, hiperventilacija, tahikardija, pri večjih odmerkih pa tudi reverzibilna izguba sluha, ledvična okvara, rhabdomyoliza, konvulzije in motnje zavesti. Značilna laboratorijska najdba je kombinirana respiratorna alkalozna z metabolno acidozo s povečano anionsko vrzeljo. Pri diagnostiki zastrupitve nam je v pomoč določitev serumske koncentracije salicilatov, ki jo moramo vedno vrednotiti sočasno s pH vrednostjo krvi. Glavni cilji zdravljenja bolnikov z akutno zastrupitvijo s salicilati so zagotavljanje vitalnih funkcij, dekontaminacija prebavil, zadostna hidracija, popravljane elektrolitskega neravnovesja in metabolne acidoze ter pospešitev izločanja salicilatov iz telesa z alkalizacijo seča ali hemodializo. Preprečevanje namernih zastrupitev s salicilati je težavno zaradi proste prodaje ASA v lekarnah. Nenamernne zastrupitve lahko učinkovito preprečujejo farmacevti s strokovnim svetovanjem o pravilni in varni uporabi zdravila pred izdajo.

5 LITERATURA

1. Yip L. Salicylates. In: Dart RC, Caravati EM, McGuigan MA. *Medical Toxicology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 739–49.
2. Anderson RJ, Potts DE, Gabow PA et al. Unrecognized adult salicylate intoxication. *Ann Intern Med* 1976; 85: 745–748.
3. Williams GD, Kirk EP, Wilson CJ et al. Salicylate intoxication from teething gel in infancy. *Med J Aust* 2011; 194(3): 146–148.
4. Davison C. Salicylate metabolism in man. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 179: 249–269.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. *Anti-inflammatory and immunosuppressant drugs*. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Rang and Dale's Pharmacology*. Elsevier Churchill Livingstone, 2007: 226–247.
6. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Sci* 2008; 11: 81–110.
7. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina. Littera picta: Slovensko medicinsko društvo*, 2011: 1614–1617.
8. Alvan G, Bergman V, Gustafsson L. High unbound fraction of salicylate in plasma during intoxication. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 625–626.
9. Borga O, Odar-Cederlof I, Ringberger VA, et al. Protein binding of salicylate in uremic and normal plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20: 464–475.
10. Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: Burton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, 2006: 671–715.
11. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a reassessment. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 285–290.
12. Brein J. Ototoxicity associated with salicylates. *Drug Saf* 1993; 9: 143–148.
13. Gabow PA. How to avoid overlooking salicylate intoxication. *J Crit Illness* 1986; 1: 77–85.
14. Miyahara JT, Karler R. Effect of salicylate on oxidative phosphorylation and respiration of mitochondrial fragments. *Biochem J* 1965; 97: 194–8.

15. Proudfoot AT, Brown SS. *Acidaemia and salicylate poisoning in adults. Br Med J* 1969; 2: 547–550.
16. Medscape. *Salicylate toxicity.* <http://emedicine.medscape.com/article/1009987-overview>. Dostop: 29-6-2015.
17. Gabow PA, Anderson RJ, Potts DE et al. *Acid-base disturbances in the salicylate poisoning in adults. Arch Intern Med* 1978; 138: 1481–1484.
18. Flomenbaum NE. *Salicylates.* In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA. *Goldfrank's Toxicological Emergencies.* McGraw-Hill, 2011: 508–519.
19. Levy G, Tsuchiya T. *Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 317–322.
20. Morgan AG, Polak A. *The excretion of salicylate in salicylate poisoning. Clin Sci* 1971; 41: 475–484.
21. Prescott LF, Balali-Mood M, Critchley JA. *Diuresis od urinary alkalinisation for salicylate poisoning? Br Med J* 1982; 285: 1383–1386.

