

## Smernice za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom

Guidelines for paracetamol poisoning treatment

Lucija Šarc, Marija Jamšek, Damjan Grenc, Miran Brvar

Center za zastrupitve,  
Interna klinika,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana, Zaloška  
cesta 7, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Lucija Šarc,  
dr. med., Center za  
zastrupitve, Interna  
klinika, Univerzitetni  
klinični center Ljubljana,  
Zaloška cesta 7, 1000  
Ljubljana  
e: lucija.sarc@kclj.si

### Glavne besede:

paracetamol;  
N-acetilcistein; jetrna  
odpoved

### Key words:

acetaminophene;  
paracetamol;  
N-acetylcysteine; liver  
injury

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;  
83: 201–208

Prispelo: 19. nov. 2013,  
Sprejeto: 14. feb. 2014

### Izvelek

Pri prevelikem odmerku paracetamola se kopiči hepatotoksični presnovek N-acetil-p-benzokinonimin (NAPKI), ki lahko povzroči jetrno odpoved. Pri obravnavi zastrupljenca so ključni prepoznavna zastrupitve s paracetamolom, ocena tveganja za hepatotoksičnost in čim prej začetek zdravljenja. Po čezmernem zaužitju paracetamola napravimo ustrezno dekontaminacijo in pri tveganju za jetrno okvaro čim prej pričnemo zdravljenje z antidotom N-acetilcisteinom (NAC). Uspešen je tako 20-urni intravenski kot tudi 72-urni peroralni način dajanja antidota. Izbiro oblike NAC in trajanje protokola prilagodimo stanju zastrupljenca; ključen je čas, ki je preteklo od zaužitja do pričetka zdravljenja z NAC. Pri hudi jetrni okvari intenzivno spremljamo kazalce stopnje jetrne okvare, da lahko pravočasno aktiviramo mehanizme za morebitno presaditev jeter.

### Predgovor

Smernice zdravljenja zastrupitev s paracetamolom smo obravnavali in sprejeli na strokovnih sestankih Centra za zastrupitve Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in Sekcije za klinično toksikologijo Slovenskega zdravniškega društva v Ljubljani dne 2. 10. 2013 in 23. 10. 2013.

### Abstract

Paracetamol overdose results in an accumulation of the reactive, hepatotoxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPKQI), which can cause serious liver injury. Recognition of paracetamol overdose, hepatotoxicity risk estimation and early treatment are crucial in paracetamol poisoning management. In case of ingestion of a potentially hepatotoxic dose of paracetamol, decontamination and early treatment with N-acetylcysteine (NAC) are indicated. Both 20-hour intravenous and 72-hour oral regimens of NAC administration are successful. In selecting an antidote regimen, we should consider the patient's condition and time after paracetamol overdose. In severe hepatotoxicity, criteria for liver transplantation should be regularly evaluated and mechanisms for liver transplantation must be activated in time.

### Uvod

Paracetamol (*angl.* acetaminophen) je eden najbolj pogosto uporabljenih zdravilnih učinkovin za lajšanje bolečine in zniževanje povišane telesne temperature; najdemo ga tudi v skoraj vsaki domači lekarni. Prav zato je v zahodnem svetu paracetamol med najpogosteje uporabljanimi učinko-

vinami, tako za namerne kot tudi za nenamerne zastrupitve.<sup>1-4</sup> Ob upoštevanju pravilnega odmerjanja pa je varno zdravilo. Pri prevelikih odmerkih paracetamola se poveča količina toksičnega presnovka N-acetil-p-benzokinonimina (NAPKI). Prav zato je zastrupitev s paracetamolom lahko usodna, saj NAPKI lahko povzroči jetrno odpoved. Le-to je možno preprečiti s pravočasnim in pravilnim ukrepanjem.

## Toksikokinetika paracetamola

Toksikokinetika paracetamola *po zaužitju* je znana in dokaj predvidljiva. Paracetamol se hitro vsrka iz prebavne cevi, po 4 urah je absorpcija, ne glede na obliko, večinoma končana.<sup>5</sup> Pri zaužitju na poln želodec ali pri sočasnem zaužitju snovi, kot so opioidi ali antiholinergiki, se čas absorpcije lahko precej podaljša.<sup>6</sup> Zastrupitve s paracetamolom se pogosto kombinirajo z zastrupitvami z drugimi zdravili. Že sam paracetamol je komercialno dostopen tudi v obliki kombiniranih analgetičnih pripravkov, kar moramo upoštevati pri načrtovanju obravnave tovrstne zastrupitve. 10–30 % absorbiranega paracetamola se veže na beljakovine. Večina prostega paracetamola se v jetrih konjugira z glukuronidi in sulfati v neaktivne presnovke, ki se izločijo z urinom, 5–15 % se ga presnovi preko citokrom P450 mešanega oksidaznega sistema v NAPKI, le nekaj se ga izloči nepresnovljenega. Glutation veže NAPKI v netoksične cistinske ali merkaptatne konjugate, ki se nato izločijo z urinom. Pri prevelikih odmerkih paracetamola zaloga glutaciona, potrebnega za detoksikacijo NAPKI, ne zadoščajo. Nekonjugirani NAPKI se veže na celične beljakovine hepatocitov in povzroči nekrozo jeter.<sup>5,7</sup>

Študije kinetike *po intravenskem dajanju* prevelikih odmerkov paracetamola ni. Doslej dokumentirani primeri zastrupitev z intravenskim dajanjem paracetamola ne prinašajo zadostnih informacij glede toksikokinetike. Tako ni podatka, ali precej višje koncentracije paracetamola v krvi, ki jih dosežemo po intravenskem predoziranju pomenijo večjo verjetnost za razvoj jetrne okvare v primerjavi s peroralnim jemanjem.<sup>8</sup> Študije terapevtskih odmerkov paracetamo-

la na prostovoljcih kažejo na podobnost metabolizma paracetamola pri oralnem oziroma intravenskem odmerjanju.<sup>9</sup> Ključno vprašanje, ali pri intravenskem predoziranju jetra ustvarijo več oz. manj hepatotoksičnega presnovka, ostaja še vedno odprto.

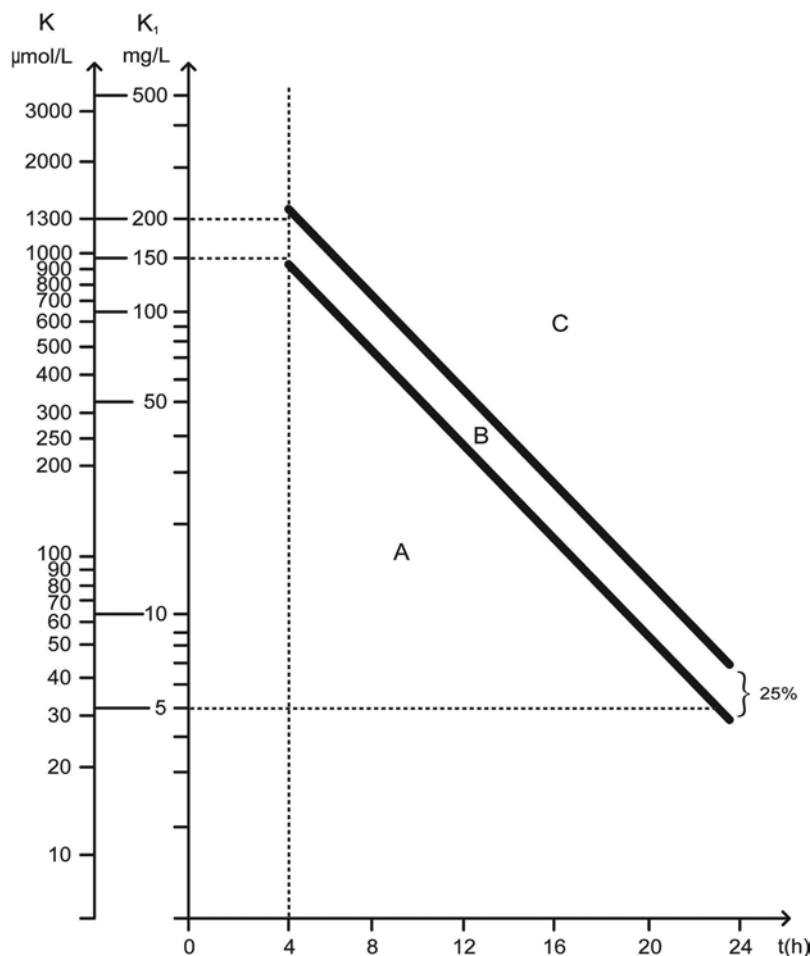
## Klinična slika

Klinični potek zastrupitve lahko razdelimo v štiri faze. V *prvi fazi* se pojavijo nespecifični klinični znaki, kot so slabost, bruhanje, bledica, znojenje; bolnik je lahko tudi povsem brez kliničnih znakov. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so še v mejah normale. V primeru hude zastrupitve (pri enkratnem odmerku 75 do 100 g paracetamola) je lahko prisotna tudi motnja zavesti in presnovna acidoza.<sup>10</sup> *Druga faza* nastopi 24–36 ur po zaužitju. Bolnik večinoma nima subjektivnih težav, laboratorijsko že zaznamo znake hepatotoksičnosti NAPKI. Najprej se zviša raven aminotransferaz, nato se podaljša protrombinski čas, poveča se koncentracija bilirubina, lahko se pojavita hipoglikemija in presnovna acidoza. *Tretja faza* nastopi 72–96 ur po zaužitju. Označuje jo očitna hepatotoksičnost vse do jetrne odpovedi: hemoragična diateza, hepatična encefalopatija s tremorjem, somnolenca, koma. Pojavi se hiperamoniemija. Histološka preiskava jeter pokaže centrilobularno jetrno nekrozo. Redkeje lahko pride tudi do tubulne nekroze ledvic z razvojem ledvične odpovedi, encefalopatije, kome in krvavitev. V tem času lahko nastopi smrt zaradi fulminantne jetrne odpovedi. Neposredni vzrok smrti je največkrat večorganska odpoved, krvavitev, sepsa, pljučni edem, ARDS in možganski edem. Četrta faza je čas obnove jeter. Pri blažjih zastrupitvah se konča v nekaj dneh, pri zastrupitvah z obsežno tkivno okvaro jeter lahko traja tudi več mesecev.

Po prevelikem odmerjanju paracetamola intravensko v samem poteku klinične slike zaenkrat ni zabeleženih razlik v kliničnem poteku zastrupitve.<sup>5</sup>

## Obravnavanje in zdravljenje

Za načrtovanje obravnave potrebujemo čim bolj natančne anamnestične oziroma



**Slika 1:** Rumack-Matthew nomogram odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja, služi za oceno tveganja hepatotoksičnosti po enkratnem zaužitju paracetamola. Vrednosti v polju C so indikacija za dajanje N-acetilcisteina, vrednosti v polju B so indikacija za dajanje N-acetilcisteina pri zastrupljenih z večjim tveganjem, pri vrednostih v polju A dajanje N-acetilcisteina ni potrebno.<sup>12</sup> Količnika za pretvorbo serumskih koncentracij paracetamola sta:  $\text{mg/L} \times 6,616 \rightarrow \text{mmol/L}$ ,  $\text{mmol/L} \times 0,151 \rightarrow \text{mg/L}$ .

heteroanamnestične podatke o vzroku za čezmeren odmerek, o obliki in količini paracetamola, podatke o tem, ali je šlo za enkratno ali ponavljajoče se odmerjanje ter podatke o času, ki je pretekel od zadnjega odmerka. Z anamnezo skušamo tudi natančno opredeliti dejavnike tveganja, ki stopnjujejo hepatotoksično delovanje paracetamola, kot so kronični alkoholizem, hujšanje, kronično zdravljenje z zdravili, ki inducirajo citokrom P450 oksidazni sistem (npr. karbamazepin).<sup>5,7</sup>

Ob upoštevanju vseh navedenih podatkov sprejmemo triažne odločitve **na primarni (ambulantni) ravni** glede nadaljnje obravnave bolnika v skladu z naslednjimi priporočili:

1. **Po enkratnem zaužitju** napotimo na sekundarno raven (v bolnišnico) vse bolnike:
  - ki so zaužili potencialno hepatotoksični odmerek paracetamola:
    - otroci  $\geq 150 \text{ mg/kg}$
    - odrasli  $> 6 \text{ g}$  paracetamola;

- ki so paracetamol zaužili v samomorilne namene, oziroma namen ni znan, ter pri sumu na zlorabo ali zanemarjanje otrok;
  - pri katerih so po čezmernem odmerku paracetamola prisotni znaki ali simptomi jetrne okvare (bruhanje, zlatenica, bolečina v zgornjem delu trebuha).
2. **Po ponavljajočem se prevelikem odmerjanju** paracetamola napotimo na sekundarno raven vse bolnike:
    - ki so prejeli potencialno hepatotoksični odmerek paracetamola
      - otroci: 2 ali več dni  $\geq 100 \text{ mg/kg/dan}$ ,
      - odrasli: 2 ali več dni  $\geq 4 \text{ g}$  ali  $150 \text{ mg/kg}$ ;
    - ki so paracetamol jemali v samomorilne namene oziroma namen ni znan, ter pri sumu na zlorabo ali zanemarjanje otrok.
  3. Vse, ki so zaužili paracetamol v samomorilne namene v odmerkih, ki zanesljivo niso potencialno hepatotoksični, napotimo na pogovor k psihiatru.<sup>11</sup>

Nadaljnja obravnava zastrupljenca je odvisna od ocene tveganja za hepatotoksičnost. V **bolnišnico** sprejmemo vse bolnike, ki so prejeli potencialno hepatotoksični odmerek, in tiste, pri katerih odmerek ni znan oziroma so anamnestični podatki nezanesljivi.

Pri vsakem sumu na zastrupitev s paracetamolom določimo koncentracijo paracetamola v krvi. Koncentracija v krvi, določena prej kot 4 ure po zaužitju, ima lahko le kvalitativno vrednost, ker do takrat absorpcija še ni končana. Visoka koncentracija paracetamola že pri prvi določitvi kaže na možnost razvoja hude jetrne okvare. Iz nomograma koncentracij paracetamola v serumu in časa, ki je pretekel od zaužitja (Slika 1), orientacijsko določimo stopnjo toksičnosti. Le-ta je poleg podatka o potencialno toksičnem odmerku glavno merilo pri izbiri zdravljenja.

Po zaužitju potencialno toksičnega odmerka (glejte navedena merila) je potrebna dekontaminacija prebavne cevi in dajanje antidota.

**Dekontaminacija.** Izpiranje želodca je na mestu pri zaužitju potencialno hepatotoksičnega odmerka v prvi uri po zaužitju. Pri

zaužitju čezmernega odmerka paracetamola damo aktivno oglje in odvajalo. Pri zaužitju velikih količin paracetamola ter sočasnem zaužitju snovi oziroma pri stanjih, ki upočasnijo absorpcijo iz prebavnega trakta, se je dajanje aktivnega oglja izkazalo kot učinkovito tudi še 16 ur po zaužitju.<sup>5,41</sup>

**Specifično zdravljenje z antidotom.** Z dajanjem antidota začnemo čim prej, zato ne čakamo na koncentracijo paracetamola v krvi, saj je učinkovitost antidota največja v prvih osmih urah po zaužitju paracetamola. Antidot N-acetilcistein (NAC) je prekursor za sintezo glutationa, donor skupine -SH, ki je potrebna za regeneriranje glutationa, poveča zaloge sulfata in reducira NAPKI v paracetamol. Dajanje NAC ima največji učinek, dokler zaloge glutationa niso izčrpane pod 30 %, kar se zgodi približno v 8 urah po zaužitju toksičnega odmerka paracetamola.

Na voljo imamo peroralno in intravensko obliko NAC. Začetni odmerek peroralnega NAC je 140 mg/kg telesne mase (razredčen z vodo, čajem ali sokom na 5-odstotno raztopino), vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne mase vsake 4 ure prve 3 dni. Intravenski NAC dajemo v treh zaporednih infuzijah: začetni odmerek je 150 mg/kg telesne mase v 250 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine (v 60 min), nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine (v 4 urah) in nato še 100 mg/kg telesne mase v 1000 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine (v naslednjih 16 urah).<sup>7</sup> Pri intravenskem dajanju NAC je večje tveganje za anafilaktično reakcijo še zlasti, kadar so koncentracije paracetamola v serumu nizke oz. paracetamol sploh ni prisoten. Dajanje antidota podaljšamo, če so po zaključku izvajanja protokola prisotne nadterapevtske koncentracije paracetamola

v krvi oziroma, dokler se jetrna funkcija ne popravlja.<sup>13</sup>

### Indikacije za dajanje NAC:

- akutno zaužitje potencialno toksičnega odmerka paracetamola, če kvalitativna določitev serumske ravni paracetamola v 8 h po zaužitju ni možna;
- pri akutnem zaužitju paracetamola, če je serumska raven paracetamola na liniji potencialne hepatotoksičnosti v nomogramu ali nad njo (Slika 1);
- pri več dni trajajočem čezmernem jemanju paracetamola (4 g/dan za odrasle oziroma 100 mg/kg telesne mase/dan za otroke), če so prisotni simptomi ali znaki jetrne okvare (povišana AST) ali je še prisoten paracetamol v serumu, kajti nomogram pri kroničnem jemanju ni napovedni dejavnik!

Dokazano učinkovita sta tako peroralni 72-urni kot tudi 20-urni intravenski način dajanja NAC, če začnemo zdravljenje pravočasno.<sup>14,15</sup> Peroralni način dajanja je varen, kot stranski učinek se pojavi le bruhanje; v tem primeru si pomagamo z antiemetikom ali z dajanjem NAC po nazogastrični sondi.<sup>16</sup> Odmerek, ki je bil v pomembni količini izbruhan prej kot v eni uri po jemanju antidota, ponovimo. Zaključki študij, ki so preučevale vezavo NAC na aktivno oglje, so si nasprotujoči, zato v praksi peroralnega NAC in aktivnega oglja ne dajemo hkrati, ampak v dvehurnem presledku.<sup>5</sup>

Za intravensko dajanje NAC se odločimo:

- če bolnik kljub antiemetiku bruha po peroralnem jemanju NAC;

**Tabela 1:** Odmerjanje NAC pri različnih načinih dajanja.

Način dajanja NAC	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek
20h intravensko	150 mg/kg tm v 250 ml 5 % glukoze teče 60 min	50 mg/kg tm v 500 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine teče 4 ure nato 100 mg/kg tm v 1000 ml 5-odstotne glukoze ali fiziološke raztopine 16 ur
72h peroralno	140 mg/kg tm (razredčen s sokom ali vodo na 5 %)	17 odmerkov po 70 mg/kg tm (razredčen s sokom ali vodo na 5 %) vsake 4 ure

NAC, N-acetilcistein; tm, telesna masa.

- če je peroralna oblika kontraindicirana (motnja zavesti, motnja požiranja, akutni abdomen);
- če nimamo peroralne oblike NAC.

Intravenski protokol je enostavnejši za izvedbo, traja krajši čas in redko povzroča navzeo. Intravenski NAC lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo; od blage lokalne reakcije pa vse do življenje ogrožajočega anafilaktičnega šoka.<sup>17-21</sup> Preobčutljivostna reakcija se običajno pojavi na začetku prve infuzije NAC in mine že, ko upočasnimo hitrost infuzije oz. za krajši čas infuzijo NAC prekinemo, sicer ukrepamo kot pri vseh drugih anafilaktičnih reakcijah.<sup>17,19,21-23</sup> Prav zaradi zmanjšanja tveganja za anafilaktično reakcijo je priporočljivo, da preventivno že prvi odmerek dajemo počasneje, namesto v 15 minutah v 60 minutah.

Hemodializa sicer učinkovito odstrani paracetamol iz krvi, vendar na splošno ni potrebna, ker imamo na voljo uspešno zdravljenje z antidotom. V poštev bi mogoče prišla pri zaužitju zelo velikih količin paracetamola ob še prisotnih visokih serumskih koncentracijah paracetamola (> 1000 mg/L oz. > 6616 mmol/L).<sup>7</sup> Ves čas skrbimo za dobro simptomatsko zdravljenje. V hujših primerih je potrebno tudi zdravljenje motenj strjevanja krvi, encefalopatije in ledvične odpovedi.

## Presaditev jeter pri fulminantni jetrni odpovedi

Pri grozeči jetrni odpovedi moramo pravočasno sprožiti postopke za morebitno presaditev jeter in bolnika premestiti v ustrezno bolnišnico.<sup>24</sup> Pri bolnikih, ki so zaužili hepatotoksični odmerek paracetamola, moramo skrbno spremljati klinične znake in laboratorijske kazalce jetrne okvare. Pri znakih jetrne okvare v približno 6-urnem intervalu spremljamo porast transaminaz, teste he-

mostaze, ledvično funkcijo, kislinsko-bazno stanje in stopnjo morebitne encefalopatije. Jasnih, visoko občutljivih in specifičnih napovednih meril, po katerih bi lahko izbrali bolnike, ki brez presaditve jeter ne bi preživeli, še vedno ni. Zaenkrat so še vedno v veljavi merila King's Collegea, ki upoštevajo pH seruma, protrombinski čas, serumski kreatinin in stopnjo encefalopatije.<sup>25</sup> Vsekakor je odločitev o presaditvi rezultat timskega posveta: lečečega zdravnika, toksikologa, hepatologa in tudi psihiatra. Časa za to je malo, saj je časovni interval med odločitvijo o primernosti za presaditev in izvedbo uspešne presaditve zelo kratek.

## Razpravljanje

Zdravljenje zastrupitev s paracetamolom z uporabo antidota, donorja sulhidrilnih skupin za glutation, se je začelo v 70. letih 20. stoletja. Najprej so za to uporabljali cisteamin.<sup>13,26</sup> Z iskanjem učinkovin z manj neželenimi učinki se je uveljavil N-acetilcistein, sprva le v peroralni obliki.<sup>13,27-29</sup> Vse smernice, ki so se oblikovale skozi ves ta čas temeljijo na izkušnjah in retrospektivni analizi primerov zdravljenja. Seveda v klinični toksikologiji prava randomizirana, kontrolirana prospektivna študija ni možna. Celo edino prospektivno študijo, ki so jo začeli v ZDA na zahtevo FDA, so po objavi Koch-Weserja in Prescottta zaradi etičnih razlogov prekinili.<sup>2</sup> Posledica ne povsem preverjenih dejstev je več različnih priporočil za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom, ki se spreminjajo večinoma na podlagi novih izkušenj in študij posameznih segmentov zdravljenja. Pomoč pri odločanju, kdaj sploh začeti zdravljenje z antidotom, sta prva oblikovala Rumack in Matthew v obliki nomograma koncentracij paracetamola v krvi in časa, ki je pretekel od zaužitja.<sup>1,12</sup> Ta nomogram (Slika 1), ki ima začetek padajoče daljice 4 ure po zaužitju pri koncentraciji

- ▶ pH seruma < 7,3 (po vzpostavitvi tekočinskega ravnovesja) ali
- ▶ encefalopatija III. ali IV. stopnje in
- ▶ serumski kreatinin > 300 μmol/L in
- ▶ INR > 6,5.

**Tabela 2:** Merila King's Collegea za presaditev jeter pri jetrni odpovedi zaradi paracetamola.<sup>25</sup>

paracetamola pri 200 mg/L (1300  $\mu$ mol/L), uporabljamo tudi pri nas. Za populacijo s tveganjem, pri kateri je predvideno večje nastajanje toksičnega presnovka zaradi indukcije jetrnih encimov (alkoholiki, bolniki, ki jemljejo zdravila, ki inducirajo encime citokrom P450 oksidaznega sistema), ali pa pri tistih osebah, pri katerih je zmanjšana zaloga glutaciona (podhranjeni) je daljica vzporedno premaknjena navzdol za 50 mg/L oz. za 331 mmol/L.

NAC je najbolj učinkovit v prvih 8 urah po zaužitju toksičnega odmerka paracetamola, njegovi ugodni učinki so opisani vse do 96 ur po zaužitju.<sup>30-31</sup> NAC namreč ni udeležen le pri regeneraciji glutaciona in redukciji NAPKI nazaj v paracetamol, temveč ima tudi druge ugodne učinke pri obnovi jeter. NAC izboljša perfuzijo in oksigenacijo jeter, pomaga pri odstranjevanju prostih radikalov in izboljša produkcijo energije v mitohondrijih.<sup>30,33,34</sup>

Odmerki NAC so bili določeni stehiometrično ob upoštevanju števila molekul NAC za obnovo glutaciona, ki se porablja za konjugacijo toksičnega presnovka NAPKI v razmerju molekula za molekulo.<sup>35</sup> Ob upoštevanju varnostnega dodatka in hitrosti izrabe glutaciona je FDA septembra 1976 sprejela protokol z dvojnimi začetnim odmerkom in nato še 70 mg/kg vsake štiri ure do skupno 72 ur. Ta protokol so sprejeli ob upoštevanju, da lahko razpolovna doba za paracetamol pri hudih zastrupitvah znaša tudi do 12 ur.

S pojavom sterilne tekoče oblike NAC, ki sicer ni bila registrirana za venosko uporabo, so v Združenem kraljestvu leta 1979 objavili dvajseturni intravenski protokol;<sup>1</sup> začetnemu velikemu odmerku sledita še dve infuziji z vzdrževalnimi koncentracijami NAC. Pri dajanju v veno je vprašljiv predvsem velik prvi odmerek ter kratek čas trajanja celotnega protokola. Vsaj ena študija na živalih je namreč potrdila, da presežek NAC otežuje obnovo jeter.<sup>36</sup> NAC ima poleg regeneracije glutaciona še druge učinke, ki vplivajo na obnovo jeter,<sup>37</sup> 20-urni režim je lahko prekratek, kadar gre za hudo zastrupitev, zato v Združenem kraljestvu priporočajo nadaljevanje tretjega odmerka po intravenskem protokolu, dokler je še prisoten paracetamol

v krvi in/ali se jetrna funkcija ne izboljšuje.<sup>38,39</sup>

Kateri način dajanja NAC je bolj učinkovit? Velika primerjalna študija peroralnega in intravenskega dajanja NAC je pokazala, da je bil 20-urni intravenski protokol bolj učinkovit, če se je zdravljenje z NAC začelo prej kot 12 ur po akutnem predoziranju paracetamola, 72-urni peroralni protokol pa je bil bolj učinkovit, kadar se je zdravljenje z NAC začelo več kot 18 ur po akutnem predoziranju. Kadar se je zdravljenje z NAC začelo 12 do 18 ur po predoziranju paracetamola, sta bila oba protokola enako učinkovita.<sup>40</sup> Boljšo učinkovitost intravenskega protokola v zgodnjem obdobju po akutnem predoziranju si lahko razložimo s predpostavko, da intravenski protokol omogoči hitrejšo sistemsko razpoložljivost NAC za jetra, v nadaljevanju pa je manj intenziven.<sup>13</sup> Peroralni NAC se vsrka neposredno v splahnčni tok krvi in zagotovi visoke koncentracije NAC v jetrih, vendar po prvem prehodu skozi jetra dosega nižje serumske koncentracije.<sup>13</sup>

## Zaključek

Pri obravnavi predoziranja paracetamola je ključna prepoznavna tistih bolnikov, ki so zaužili potencialno hepatotoksični odmerek, še posebej tistih, ki imajo tudi povečano tveganje za razvoj jetrne okvare. Zastrupitev s paracetamolom je še zlasti v zgodnji fazi po akutnem predoziranju povsem asimptomatična, zato si moramo pri obravnavi zastrupljenca sami aktivno pridobiti morebitne podatke z dobro anamnezo oz. heteroanamnezo. Laboratorijska določitev serumske vrednosti paracetamola bi morala biti dostopna 24-ur v laboratorijih vseh slovenskih bolnišnic. Zdravljenje tovrstnih zastrupljenцев je ob pravočasni uporabi antidota NAC uspešno. Zdravljenje z antidotom mora biti oblikovano individualno in prilagojeno posameznemu zastrupljencu; dosledno sledenje enemu ali drugemu protokolu ne bo prineslo najboljšega izida za vse bolnike, prav zato je v prispevku Razpravljanje posvečeno predvsem dilemam pri uporabi antidota. Kadar se nakazuje huda jetrna okvara, je potrebno skrbno spremljati kazalce, ki služijo kot merila pri odločanju o morebitni

presaditvi jeter. Kljub jasnemu protokolu in zapisanim smernicam se pri obravnavi vsakega zastrupljenca srečamo s številnimi vprašanji, na katera vam skušamo odgovo-

riti v okviru 24-urne informacijske službe Centra za zastrupitve. Tako skupaj oblikujemo zdravljenje po meri bolnika.

## Literatura

1. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JAJH, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ* 1979; 2: 1097–100.
2. Koch-Weser J. Acetaminophen. *N Engl J Med* 1976; 295: 1297–1300.
3. Heard K. Acetylcysteinine for acetaminophen poisoning. *New Engl J Med* 2008; 359: 285.
4. Gunnell D, Murray B, Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life Threat Behav* 2000; 30: 313–26.
5. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
6. Tsang WO, Nadroo AM. An unusual case of acetaminophen overdose. *Ped Emerg Care* 1999; 15: 344–6.
7. Olson K. *Poisoning and drug overdose*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
8. Gray T, Hoffman RS, Bateman DN. Intravenous paracetamol—an international perspective of toxicity. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Mar; 49: 150–2.
9. Clements JA, Prescott LF. Data point weighting in pharmacokinetic analysis: intravenous paracetamol in man. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28: 707–9.
10. Shah AD, Wood DM, Dargan PI. Understanding lactic acidosis in paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 71: 20–8.
11. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA et al. Acetaminophen poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management. *Clinical Toxicology* 2006; 44: 1–18.
12. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871–6.
13. Rumack BH, Bateman ND. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: Past, present and future. *Clin Toxicol* 2012; 50: 91–8.
14. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 759–67.
15. Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2005; 45: 409–13.
16. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48 hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1058–63.
17. Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A et al. The Australasian clinical toxicology investigators collaboration randomised trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med*. 2005; 54: 402–8.
18. Mant TGK, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JCC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *BMJ* 1984; 289: 217–9.
19. Chan TYK, Critchley JAJH. Adverse reactions to intravenous N-acetylcysteine in Chinese patients with paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1994; 13: 542–4.
20. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 710–5.
21. Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol* 2009; 47: 81–8.
22. Donovan JW, Gorayeb MJ, Kulig KW. Adverse reactions to slow infusion of intravenous N-acetylcysteine (abstract). *Vet Hum Toxicol* 1990; 32: 347.
23. Prescott LF, Donovan JW, Jarvie DR, Proudfoot AT. The disposition and kinetics of intravenous N-acetylcysteine in patients with paracetamol overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 501–16.
24. Larrey D, Pageaux GP. Drug-induced acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 141–3.
25. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med*. 2003; 31: 299–305.
26. Prescott LF, Newton RW, Swainson CP, Wright N, Forrest AR, Matthew H. Successful treatment of severe paracetamol overdose with cysteamine. *Lancet* 1974; 1: 588–92.
27. Matthew H. Acute acetaminophen poisoning. *Clin Toxicol* 1973; 6: 9–11.
28. Piperno E, Berssenbruegge DA. Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteamine. *Lancet* 1976; 2: 738–9.
29. Piperno E, Mosher AH, Berssenbruegge DA, Winkler JD, Smith RD. Pathophysiology of acetaminophen overdose toxicity: implications for management. *Pediatrics* 1978; 62: 880–9.
30. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572–3.
31. Parker D, White JB, Paton D, Routledge PA. Safety of late acetylcysteine treatment in paracetamol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 25–7.
32. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026–9.
33. Knight TR, Ho SY, Farhood A, Jaeschke H. Peroxynitrite is a critical mediator of acetaminophen hepatotoxicity in murine livers: protection by glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 468–75.

34. Saito C, Zwingmann C, Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. *Hepatology* 2010; 51: 246–54.
35. Boyland E, Chasseaud LF. The role of glutathione and glutathione S-transferases in mercapturic acid biosynthesis. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1969; 32: 173–219.
36. Yang R, Miki K, He X, Killeen ME, Fink MP. Prolonged treatment with N-acetylcysteine delays liver recovery from acetaminophen hepatotoxicity. *Crit Care* 2009; 13:R55.
37. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026–9.
38. Yip L, Dart RC, Hurlbut KM. Intravenous administration of oral N-acetylcysteine. *Crit Care Med* 1998; 26: 40–3.
39. Lauterburg BH, Mitchell JR. Regulation of hepatic glutathione turnover in rats in vivo and evidence for kinetic homogeneity of the hepatic glutathione pool. *J Clin Invest* 1981; 67: 1415–24.
40. Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, Sivilotti ML, Nettel-Aguirre A, Brant RF et.al. Comparison of the 20-hour intravenous and 72-hour oral acetylcysteine protocols for the treatment of acute acetaminophen poisoning. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 606–14.
41. Spiller HA, Sawyer TS. Impact of activated charcoal after acute acetaminophen overdoses treated with N-acetylcysteine. *J Emerg Med* 2007; 33: 141–4.