

Toksičnost in zastrupitve s paracetamolom: Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kaj se lahko naučimo iz tega primera?

Paracetamol toxicity and poisoning:
How effective is legislation in the United Kingdom and what could we learn from this case?

Lucija Peterlin Mašič, Aleš Mrhar

1 Uvod

Leta 2007 je bilo v Farmakonu predstavljenih nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu in ugotovitev zaradi katerih naj bi zdravila s paracetamolom ostala v lekarnah¹. Leta 2005 pa je bil v Farmaceutskem vestniku objavljen daljši pregledni članek, ki je skušal odgovoriti na vprašanje: paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? Paracetamol je ena najuspešnejših učinkovin, ki jih je bilo sploh kdaj na tržišču. Kljub temu, da je to zdravilo v nekaterih državah prosto dostopno v prodajalnah in bencinskih črpalkah, predstavlja njegova uporaba številna tveganja, ker se velikokrat namerno ali nenamerno jemlje v prekomernih odmerkih.

V Veliki Britaniji so leta 1998 sprejeli pravilnik o *zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola* na 16 g v lekarnah (32 tablet po 500 mg) ter na 8 g v prodajalnah in na bencinskih črpalkah (16 tablet po 500 mg). Tablete so pričeli pakirati v pretisne omote ter podali priporočilo o prodaji enega pakiranja na transakcijo. Kljub zmanjšanju velikosti pakiranja lahko farmacevt v lekarni po svoji strokovni presoji kadarkoli izda do 100 tablet hkrati, ne da bi kršil zakonodajo. Na navodila so pričeli tiskati izrecna opozorila o tveganju pri prekomernem odmerjanju in zastrupitvah s paracetamolom. Z omenjeno zakonodajo so želeli izboljšati varnost recepta prostih protibolečinskih zdravil.

Namen zakonodaje je bil zmanjšati namerno in nenamerno uporabo prekomernih odmerkov paracetamola. Cilj zmanjšanja velikosti pakiranja je bil omejiti dostopnost in posledično zaloge velikih količin paracetamola v domovih za namerne in nenamerne zastrupitve. Že na začetku je bila restrikcija deležna kritik, da bo to le malo prispevalo k rešitvi problema s paracetamolom, saj lahko uporabnik kupi dodatne zavoje zdravila čez cesto v drugi prodajalni. **Po desetih letih od uvedbe omenjene zakonodaje se postavlja vprašanje ali je ukrep o zmanjšanju velikosti pakiranja zdravil s paracetamolom zmanjšal**

število zastrupitev s paracetamolom in zmanjšal število smrtnih primerov zaradi prekomernih odmerkov paracetamola? V prispevku predstavljamo pregled literaturnih podatkov po letu 2005, ki opredeljujejo vplive zakonodaje o zmanjšanju velikosti pakiranja zdravil s paracetamolom.

Kljub dosedanjim vladnim ukrepom ostajaja paracetamol najpogostejši vzrok namernih in nenamernih zastrupitev v Veliki Britaniji ter predstavlja 48% vseh hospitalizacij zaradi zastrupitev ter med 100 in 200 smrtnih primerov letno. Prekomerni odmerki paracetamola so prav tako najpogostejši vzrok akutne jetrne odpovedi v Veliki Britaniji, kar predstavlja 60-65% vseh primerov jetrnih odpovedi. Prav tako so prekomerni odmerki paracetamola vodilni vzrok za akutno jetrno odpoved v Ameriki in večjem predelu Evrope.^{3,4}

Aplikacija paracetamola 150 mg/kg telesne teže pri odraslem človeku (11.5 g paracetamola pri 70 kg odraslem človeku oz. 23 tablet po 500 mg paracetamola) predstavlja veliko tveganje za hepatotoksičnost. Ukrepi pri zastrupitvah s paracetamolom vključujejo aplikacijo aktivnega oglja v prvi uri po zaužitju paracetamola in aplikacijo antidota *N*-acetilcisteina v prvih 8 do 10 urah po zaužitju, kar praktično zagotavlja popolno zaščito pred jetrno nekrozo in smrtjo.³

2 Kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji?

V študiji, ki so jo opravili raziskovalci iz Imperial College London v sodelovanju z Nacionalnim statističnim uradom v Veliki Britaniji, so proučevali smrtnost pri zastrupitvah s paracetamolom v Angliji in Walesu med leti 1993 in 2004. Smrtnost se je iz povprečnih 212 smrtnih primerov na leto v petih letih pred uvedbo zakonodaje zmanjšala na povprečnih 154 smrtnih primerov v petih letih po uvedbi zakonodaje.

Vendar je potrebno to zmanjšanje smrtnosti ocenjevati v luči zmanjšanja smrtnih primerov, zaradi zastрупitev povzročenih tudi z ostalimi zdravili in tudi splošnega trenda zmanjševanja samomorov. V istem časovnem obdobju so se namreč pokazali podobni trendi zmanjševanja smrtnih primerov zaradi zaststrupitev z acetilsalicilno kislino, antidepresivi in ostalimi zdravili s paracetamolom, četudi se predpisovanje oz. uporaba teh zdravil ni omejila. ***Upravičeno se postavlja vprašanje ali je zmanjšanje smrtnosti povzročene s paracetamolom posledica uvedbe zakonodaje ali je to del splošnega trenda zmanjševanja smrtnosti, zaradi zaststrupitev z zdravili?*** Raziskovalci se zaradi premalo dokazov bolj nagibajo k naključni kot vzročni povezavi med zakonodajo o uvedbi zmanjšanja velikosti pakiranja in številom smrtnih primerov povzročenih s paracetamolom.⁵

Ali so zaključki opravičeni?⁶ Opravljenih je bilo več raziskav o vplivu zakonodaje o zmanjšanju pakiranja na število smrtnih primerov in na resnost zaststrupitev⁴. Na splošno rezultati študij kažejo majhne učinke zakonodaje, v nekaterih primerih so razlike signifikantne, v drugih pa ne. Dve študiji na Škotskem ne kažeta nobenega zmanjšanja smrtnosti zaradi zaststrupitev s paracetamolom po uvedbi zakonodaje^{7,8}. Zaužitje 8 g paracetamola (maksimalna količina pakiranja v prodajalnah v Veliki Britaniji) redko povzroči toksične učinke in zaužitje 16 g (maksimalna količina pakiranja v lekarnah) redko povzroči smrtni izid. ***Vzrok za majhno zmanjšanje smrtnih primerov zaradi zaststrupitev s paracetamolom je verjetno bolj v implementaciji zakonodaje kot pa v pomankljivem konceptu.***⁶

Ko so na Irskem leta 2001 omejili velikost pakiranja na 6 g (12 tablet po 500 mg) ter omejili prodajo enega pakiranja na transakcijo, je prišlo do signifikantnega zmanjšanja števila namerno vzetih tablet pri enkratnem prekomernem odmerjanju.⁹ ***Lahko sklepamo, da je regulativa o zmanjšanju pakiranja spremenila vzorec s paracetamolom povzročenih zaststrupitev, vendar so spremembe mnogo manjše kot so pričakovali.***⁶

Učinki zakonodaje v Veliki Britaniji na pogostnost zaststrupitev s paracetamolom so nejasni, zato z raznimi študijami poskušajo ugotoviti vpliv zakonodaje in trende v stopnji (resnosti) zaststrupitev s paracetamolom. Po podatkih iz Guy's and St Thomas' centra za zaststrupitve v obdobju od leta 1996 do 2004 na populaciji ostaja pogostnost (frekvenca) zaststrupitev s paracetamolom relativno nespremenjena, če primerjamo obdobje pred uvedbo zakonodaje in po njej. Je pa opaziti signifikantno zmanjšanje v številu vzetih tablet (kar predstavlja indeks za stopnjo zaststrupitve s paracetamolom) po letu 1998 iz 25 na 20 pri moških in iz 20 na 16 tablet pri ženskah. Po letu 1998 se je odstotek ljudi, ki so vzeli od 17 do 32 tablet zmanjšal iz 36% na 30% in posledično se je procent ljudi, ki so vzeli manj kot 16 tablet povečal iz 38% na 50%. Odstotek oseb, ki so vzeli od 33 do 100 tablet se je zmanjšal iz 25% na 19%. Prekomerno odmerjanje se ni spremenilo pri skupinah glede na starost in spol. Pri vrednotenju študije moramo upoštevati, da so podatki iz Guy's and St Thomas' centra za zaststrupitve zelo pomemben vir, vendar moramo upoštevati pri podatkih o številu vzetih tablet, da gre tu za subjektivne ocene zastrupljenцев, sorodnikov ali zdravnikov in da so številke vzetih tablet ponavadi mnogokratnik števila 5 (5, 20, 25 tablet) in ne mnogokratnik števila tablet, ki so v enem pakiranju (16 ali 32). Če je ta napaka konstanta tekom študije, potem naj ne bi vplivala na trend samih zaststrupitev.¹⁰

Glavni namen restrikcije je bil zmanjšati velike zaloge paracetamola v domovih, saj je paracetamol dostopen doma vzrok za približno 50% akutnih zaststrupitev s paracetamolom. ***Študije kažejo, da se kljub zmanjšanju velikosti pakiranja in priporočilom o prodaji, zaloge paracetamola, ki jih imajo ljudje v domovih ni zmanjšala in predstavljajo pomemben vir za namerne zaststrupitve.***¹⁰

V študiji, ki so jo opravili pri angleških študentih so skušali odgovoriti na vprašanja ali se intelektualci, kot so študenti, zavedajo tveganja pri uporabi paracetamola, kakšno mnenje imajo o protibolečinskih zdravilih in ali je to mnenje povezano z njihovo uporabo? V Veliki Britaniji so v luči promoviranja samozdravljenja določenih bolezenskih stanj, spremenili status mnogih zdravil prej dostopnih na recept, na bolj široko dostopna recepta prosta zdravila. V študijah so dokazali, da se ne le manj izobraženi ljudje ampak tudi intelektualci ne zavedajo tveganja pri uporabi šibkih analgetikov kot je paracetamol. Tako pomanjkanje zavedanja o tveganju, kot zakonodaja na drugi strani predstavljata tveganje za prekomerno odmerjanje. Skoraj vseh 291 sodelujočih angleških študentov je v zadnjem mesecu poročalo o simptomih, ki jih je kar dve tretjini študentov zdravila s šibkimi analgetiki. Med temi jih je šestina prekoračila maksimalni dnevni odmerek. Le 17% jih je odgovorilo, da obstaja tveganje pri kratkotrajni uporabi prekomernih odmerkov paracetamola, medtem ko jih je polovica odgovorila, da obstaja tveganje pri dolgotrajni prekomerni uporabi paracetamola.¹³

Rezultati med izobraženim delom populacije kažejo potrebo po previdnosti pri trenutnem spodbujanju in reklamiranju samozdravljenja. Če se ljudje ne zavedajo tveganja pri uporabi paracetamola in če verjamejo in mislijo, da so recepta prosta zdravila bolj varna in manj učinkovita, bodo verjetno kontaktirali zdravnike ali farmacevte šele potem, ko bodo imeli izkušnjo z neželenimi učinki in se ne bodo predhodno posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom. Študija je to dokazala, saj je kar šestina študentov v zadnjem mesecu prekoračila maksimalni dnevni odmerek paracetamola. Ta prekomerna uporaba paracetamola je le delček celotne slike nerazumevanja, saj se ljudje pogosto ne zavedajo, da prekoračijo priporočljiv odmerek tudi, ko uporabljajo več pzdrazil hkrati, ki lahko vsebujejo paracetamol. ***Vsi ti rezultati kažejo, da se z modelom, kjer so recepta prosta zdravila dostopna le v lekarnah, lahko ljudi najboljše zavaruje pred mišljenjem, da so recepta prosta zdravila neškodljiva in brez tveganj.***¹²

3 Kakšno je stanje v Sloveniji?

Statistična poročila o predpisovanju zdravil v Sloveniji kažejo, da se je število izdanih receptov za paracetamol v letu 2004 zvišalo za 9 % v primerjavi z letom 2003². V letu 2005 se je zvišalo za 15% v primerjavi z letom 2004¹³. V letu 2006 pa se je zmanjšalo za 4% v primerjavi z letom 2005, vendar pa je v letu 2006 v primerjavi z letom 2005 kar za štirikrat porasla poraba kombinacije tramadola s paracetamolom¹⁴. Poraba paracetamola izdanega na recept se je od leta 2002 pa do leta 2006 povečala za 35 %¹⁴. Seveda pa se moramo zavedati, da je v tej statistiki zajet le paracetamol, ki se izdaja na recept, ne pa paracetamol, ki se ga izda brez recepta.

Problematika preodmerjanja s paracetamolom v Sloveniji ni izpostavljena. Ni znano, da bi v zadnjih letih zaradi preodmerjanja paracetamola ali acetilsalicilne kisline kdo umrl ali bil v neposredni življenjski nevarnosti. V letih od 2001 do 2006 so iz raznih bolnišnic v

Sloveniji prijavili 96 primerov zastrupitev s paracetamolom in 48 primerov zastrupitev z acetilsalicilno kislino¹⁵. V Sloveniji med zastrupitvami z zdravili prevladujejo zastrupitve z zdravili, ki delujejo na živčevje, predvsem benzodiazepini. V register zastrupitev je bilo v petih letih med leti 2001 in 2005 prijavljenih 1838 zastrupitev odraslih oseb. 1234 (67 %) bolnikov se je zastrupilo z zdravili, od tega je bilo 67 % žensk. 76 % bolnikov se je zastrupilo z zdravili v domačem stanovanju. 85 % bolnikov je zaužilo zdravila v samomorilne namene.¹⁶

Sicer pa pregled literaturnih podatkov po letu 2005 paracetamol dodatno toksikovigilanco bremeni, ker so objavljena poročila o nenadnih smrtih pri preodmerjanju zaradi možnih vplivov na kardiovaskularni sistem in ne zaradi odpovedi jeter.¹⁷

4 Sklep

Kaj se lahko naučimo na podlagi izkušenj iz Velike Britanije? Pri paracetamolu je zelo živo Paracelzusovo načelo: »Vse snovi so strupi; nobene ni, ki ni strup. Le odmerek loči strup od zdravila«. Paracetamol je varno zdravilo, če ga uporabljamo v pravnem odmerku; ni varnih zdravil, so samo varni načini uporabe. **Opravljene raziskave o vplivih zakonodaje pri paracetamolu kažejo na dodatne dokaze, da zmanjšana dostopnost, omejena količina zdravila in nadzor farmacevtov, vodi do zmanjšane števila namernih in nenamernih zastrupitev in smrtnih primerov.**

Izkazalo se je, da zdravila, ki so na voljo brez recepta ljudje dojemajo kot varna. Težje je vzpostaviti povezavo med zdravilom in opaženim neželenimi učinki. Nad zdravili, ki se izdajajo na recept v lekarnah, ima farmacevt določen nadzor, lahko priporoča pravilno in varno uporabo in opozori na možna tveganja, medtem ko to ne drži za zdravila, ki so na voljo v specializiranih trgovinah in na bencinskih črpalkah.

Na podlagi predstavljenih dejstev je Komisija za zdravila I pri JAZMP v februarju 2008 sprejela sklep, da se ne odobri sprememba mesta izdaje zdravil s paracetamolom in nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami iz lekarn v specializirane prodajalne.

5 Viri:

1. Mlinarič A. Nekaj uporabnih zanimivosti o paracetamolu ali zakaj naj bi izdelki s paracetamolom ostali v lekarnah. *Farmakon* 2007 (26): 1-2.
2. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol – učinkovito in varno zdravilo? *Farm Vest* 2005 (56): 229 - 240.
3. Lee W M. Acetaminophen toxicity: changing perceptions on a social/medical issue. *Hepatology* 2007 (46): 966-970.
4. Hawkins L C, Edwards J N, Dargan P I. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom. *Drug Safety* 2007 (30): 465-479.
5. Morgan O W, Griffiths C, Majeed A. Interrupted Time-Series Analysis of Regulations to Reduce Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. *PLOS Medicine* 2007 (4): 654-659.
6. Buckley N A, Gunnell D. Does restricting pack size of paracetamol (acetaminophen) reduce suicides? *PLOS Medicine* 2007 (4): 612-613.
7. Gorman D R, Bain M, Inglis J H, Murphy D, Bateman D N. How has legislation restricting paracetamol pack size affected patterns of deprivation related inequalities in self-harm in Scotland? *Public Health* 2007 (121): 45-50.
8. Bateman D N, Gorman D R, Bain M, Inglis J H C, House F R, Murphy D. Legislation Restricting paracetamol sales and patterns of self-harm and death from paracetamol-containing preparations in Scotland. *Br J Clin Pharmacol* 2006 (62): 573-581.
9. Donohoe E, Walsh N, Tracey J A. Pack-size legislation reduces severity of paracetamol overdose in Ireland. *Ir J Med Sci* 2006 (175): 40-42.
10. Morgan O, Hawkins M L, Edwards N, Srocs M, Frcpe P D. Paracetamol (acetaminophen) pack size restrictions and poisoning severity: time trends in enquiries to a UK poison centre. *J Clin Pharm Therp* 2007 (32): 449-455.
11. Greene S L, Dargan P I, Leman P, Jones A L. Paracetamol availability and recent changes in Paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med* 2006 (82): 520-523.
12. Reasons for the use of mild analgesics among English students. *Pharm. World Sci* 2008, 30, 79-85.
13. Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2005. *Zdrav Vestn* 2006 (75): 253 -257.
14. Fuerst J, Samaluk V. Predpisovanje zdravil v letu 2006. *Zdrav Vestn* 2007 (76): 487-492.
15. Možina M. Mnenje strokovnega kolegija centra za zastrupitve glede morebitnega tveganja prodaje OTC zdravil v specializiranih trgovinah. *JAZMP* 2007, delovno gradivo Komisije za zdravila I.
16. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008 (77): 39-45.
17. Singer P P, Jones G R, Bannach B G, Denmark L. *J Forensic Sci* 2007 (52): 992-994.