

Lucija Šarc<sup>1</sup>, Marija Jamšek<sup>2</sup>

# Zastrupitve z neopioidnimi analgetiki

## *Poisoning with Nonopioid Analgesics*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** acetaminofen – toksičnost, salicilati – toksičnost, protivnetna zdravila nesteroidna – toksičnost

Analgetiki sodijo med široko uporabljana zdravila. Nekateri iz skupine neopioidnih analgetikov so dostopni tudi brez recepta. Acetilsalicilno kislino (Aspirin®) in paracetamol najdemo praktično v vsaki domači lekarni, zato so relativno pogost vzrok namernih zastrupitev pri odraslih in nenamernih zastrupitev pri otrocih. V tem poglavju obravnavamo le paracetamol, salicilate in nekatere druge nesteroidne antirevmatike. Dokaj pogoste so tudi zastrupitve z opioidnimi analgetiki, ki pa jih v tem prispevku ne bomo obravnavali. Obravnava zastrupitev z opioidnimi analgetiki je podobna obravnavi zastrupitve s heroinom, ki je prikazana v članku Zastrupitve s heroinom, kokainom, amfetamini, kanabisom, gamahidroksi-butiratom in dietilamidom lizergične kisline.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** acetaminophen – toxicity, salicylates – toxicity, anti-inflammatory agents, non-steroidal – toxicity

Analgesics are widely used drugs. Some of those belonging to the nonopioid group are also available as over-the-counter drugs. Acetylsalicylic acid (Aspirin®) and paracetamol, for example, are found in almost any domestic pharmacy. Therefore, they are a relatively common cause of intentional poisoning in adults and accidental poisoning in children. This article discusses only paracetamol, salicylates and certain other nonsteroidal analgesics. Poisoning with opioid analgesics is also quite frequent, but it is not discussed in this article. Treatment of poisoning with opioid analgesics is similar to the treatment of heroin poisoning and is described in the article »Poisoning with Heroine, Cocaine, Amphetamines, Cannabis, Gamma-Hydroxybutirate and Lysergic Acid Diethylamide«.

---

<sup>1</sup> Mag. Lucija Šarc, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Prim. Marija Jamšek, dr. med., Center za zastrupitve, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

## UVOD

»Umiriti bolečino je božansko delo,« (lat. *Sedare dolorem – divinum opus est*) je že v davnem drugem stoletju našega štetja zapisal grški zdravnik Galen, kar kaže na pomembno mesto analgetikov v medicini. Temu primerno je tudi veliko število analgetičnih zdravil, ki imajo precej različno kemijsko sestavo, vsa pa se uporabljajo za lajšanje bolečine. S toksikološkega vidika je najuporabnejša delitev najprej na dve skupini: opioidne in neopioide analgetike. Obravnava zastrupitev z opioidnimi analgetiki je podobna obravnavi zastrupitev s heroinom, zato jih ne bomo posebej obravnavali. V drugo, obsežno skupino neopioide analgetikov pa sodijo paracetamol, salicilati in drugi nesteroidni anti-revmatiki.

## PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Je eden izmed najpogostejše uporabljanih analgetikov oziroma antipiretikov. Komercialno je dostopen v samostojni obliki in tudi v obliki kombiniranih analgetičnih pripravkov, med drugim tudi v kombinaciji z opioidnimi analgetiki.

### Toksikokinetika

Paracetamol se iz prebavil dobro in hitro absorbira, tudi pri zaužitju velikih količin. Večina se ga iz prebavil absorbira v 2 urah, največjo koncentracijo v krvi doseže v 4 urah po zaužitju. Na beljakovine v plazmi se veže 50 % paracetamola. Večina se razgradi v jetrih in izloči skozi ledvice v obliki netoksičnih glukuronidov in sulfatov. Samo manjši del se presnovi v toksičen presnovek N-acetil-p-benzokinonemin (NAPKI), ki se pri terapevtskih odmerkih s pomočjo glutathiona pretvori (detoksicira) v netoksične cistinske ali merkaptatne konjugate, ki se nato izločijo z urinom (1, 2).

### Mehanizem toksičnosti

Pri zastrupitvi, kjer se absorbirajo velike količine paracetamola, se zmogljivost sistema za detoksikacijo NAPKI naglo izčrpa. Količina glutathiona, ki je potrebna za razgradnjo tok-

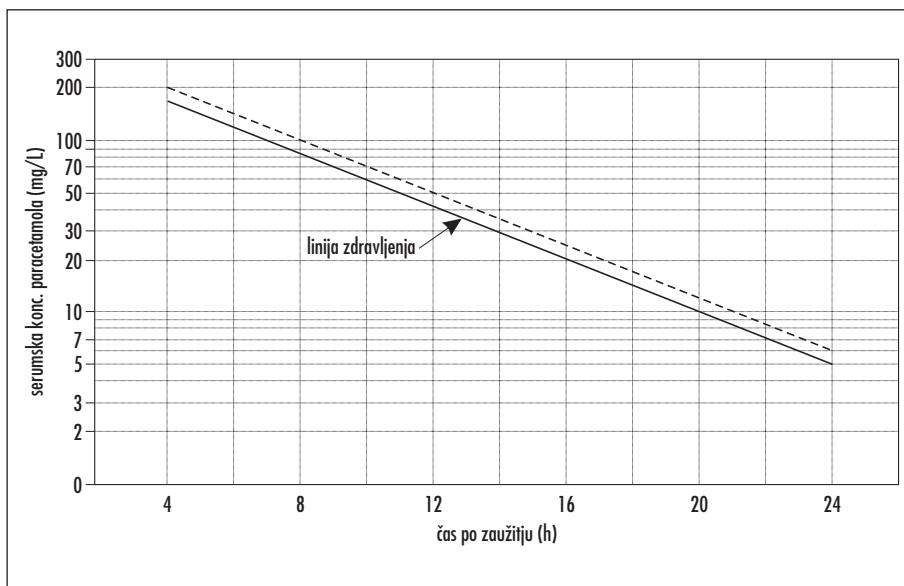
sičnega presnovka, je omejena. NAPKI se kovalentno veže na kritične proteine hepatocitov in povzroča jetrno nekrozo. V približno četrtini primerov po istem mehanizmu povzroči tudi okvaro ledvic. Toksična količina paracetamola za odraslega je 6–7,5 g, za otroke 150–200 mg/kg telesne mase, letalna količina brez ustreznega zdravljenja pa je 13–25 g (2, 3).

### Klinična slika

Klinični potek zastrupitve lahko delimo v štiri faze. V prvi fazi se pojavijo nespecifični klinični znaki, kot so slabost, bruhanje, bledica, čezmerno znojenje (diaforeza); bolnik pa je lahko tudi brez kliničnih znakov. Laboratorijski kazalci jetrne okvare so v mejah normale. V primeru hude zastrupitve (ob zaužitju 75–100 g) so lahko prisotne motnje zavesti in metabolna acidoza (4). Druga faza nastopi 24–36 ur po zaužitju paracetamola. Čeprav bolnik večinoma nima subjektivnih težav, laboratorijsko že zaznamo znake hepatotoksičnosti NAPKI – najprej poraste aspartat-aminotransferaza (AST), nato se podaljša protrombinski čas, zviša se koncentracija bilirubina, lahko se pojavi hipoglikemija in presnovna acidoza. Tretja faza nastopi 72–96 ur po zaužitju. Označuje jo izražena hepatotoksičnost vse do jetrne odpovedi: hemoragična diateza, hepatična encefalopatija s tremorjem, somnolenca ali koma. Pojavi se hiperamoniemija, histološka preiskava jeter pokaže citolizo in centrilobularno jetrno nekrozo. Redkeje lahko pride tudi do tubularne nekroze ledvic z razvojem krvavitev, ledvične odpovedi, encefalopatije in kome. V tem času lahko nastopi smrt zaradi fulminantne jetrne odpovedi. Neposredni vzrok smrti so največkrat večorganska odpoved, krvavitve, ARDS in pljučni edem. Četrta faza je čas obnove jeter, pri blažjih zastrupitvah je končana v parih dneh, pri zastrupitvah z veliko tkivno okvaro jeter lahko traja tudi več mesecev (1–3).

### Diagnostika

V diagnostičnem postopku najprej pridobimo čimbolj natančne anamnestične podatke o zaužitih količinah in obliki paracetamola ter času zaužitja. Z anamnezo skušamo tudi natančno opredeliti dejavnike tveganja, ki potencialno povzročajo hepatotoksično delovanje paracetamola,



Slika 1. Rumack-Matthew nomogram odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja, za oceno tveganja hepatotoksičnosti po enkratnem zaužitju paracetamola. Vrednosti nad linijo zdravljenja so indikacija za dajanje N-acetilcisteina (5). Količnika za pretvorbo serumskih koncentracij paracetamola:  $\text{mg/L} \times 6,616 \rightarrow \mu\text{mol/L}$ ,  $\mu\text{mol/L} \times 0,151 \rightarrow \text{mg/L}$ .

kot so: kronični alkoholizem, hujšanje, predhodno jetrno obolenje, kronično zdravljenje z zdravili, ki inducirajo citokrom P450 oksidazni sistem (npr. karbamazepin) (2, 3). Štiri ure po zaužitju odvzamemo kri za kvalitativno določitev serumskega paracetamola. Vrednosti, dobljene prej kot 4 ure po zaužitju, imajo lahko le kvalitativno vrednost, če so pod potencialno hepatotoksično ravniyo, ker do takrat absorpcija še ni končana; visoka raven pa kaže na slabo prognozo. 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 glavni kriterij pri izboru zdravljenja.

## Zdravljenje

Obravnava zastrupljenca je odvisna od ocenjenega tveganja za hepatotoksičnost. Po zaužitju potencialno toksičnega odmerka (6 g za odrasle oz. 150 mg/kg telesne mase za otroke) je indicirana dekontaminacija prebavne cevi in dajanje antidota. Antidot N-acetilcistein (NAC) je donor skupine -SH, ki je potrebna za regeneracijo glutatona, poveča zaloge

sulfata in reducira NAPKI v paracetamol. Dajanje NAC ima največji učinek, dokler zaloge glutatona niso izčrpane pod 30 %, kar se zgodi približno v 8 urah po zaužitju toksičnega odmerka paracetamola (1).

NAC je indiciran:

- pri zaužitju potencialno toksičnega odmerka paracetamola,
- pri serumski ravni paracetamola na liniji zdravljenja v nomogramu ali nad njo (slika 1) pri akutnem zaužitju,
- pri kroničnem prekomernem uživanju paracetamola (4 g/dan za odrasle oziroma 90 mg/kg telesne mase/dan za otroke več kot 2 dni), če so prisotni simptomi ali laboratorijski kazalci jetrne okvare (povišana AST) in povišana koncentracija paracetamola v serumu (več kot 10 mg/L oz. 66  $\mu\text{mol/L}$ ). Nomogram pri kroničnem uživanju ni prognostičen!

Začetni odmerek NAC je 140 mg/kg telesne mase peroralno (razredčen z vodo ali sokom na 5 % raztopino), vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne mase vsake 4 ure prve 3 dni. Za intravensko dajanje NAC se odločimo v primeru

hude zastrupitve pri prizadetem bolniku ali v primeru trdovratnega bruhanja po peroralni aplikaciji. Dajemo ga v začetnem odmerku 150 mg/kg telesne mase v 200 ml 5 % glukoze (v 15 min), nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 ml glukoze (v 4 urah) in še 100 mg/kg telesne mase v 1000 ml 5 % glukoze (v naslednjih 10 urah). Intravensko dajanje NAC je povezano predvsem s tveganjem za anafilaktoidno reakcijo. Zdravilo dajemo, dokler so prisotne toksične koncentracije paracetamola v krvi oziroma dokler so prisotni znaki jetrne okvare (2).

Dokazano učinkovita sta tako peroralni 72-urni kot tudi 20-urni intravenski način dajanja NAC pod pogojem, da začnemo zdravljenje v prvih osmih urah po zaužitju. Peroralni način dajanja je varen, kot stranski učinek se pojavi le bruhanje (6); v tem primeru si pomagamo z antiemetikom ali pa z aplikacijo NAC po nazogastrični sondi. Odmerek, ki je bil v pomembni količini izbruhan prej kot v eni uri po aplikaciji, ponovimo. Zaključki študij, ki so preučevale vezavo NAC na aktivno oglje, so si nasprotujoči, zato v praksi peroralnega NAC in aktivnega oglja ne dajemo sočasno (4). Forsirana diureza, hemodializa in peritonealna dializa niso učinkovite metode odstranjevanja paracetamola. Hemoperfuzija pride v poštev pri zelo hudih zastrupitvah, kjer je čas za dajanje antidotov že pretek, ali pa pri fulminantni obliki s hepatično encefalopatijo. V hujših primerih je potrebno simptomatično zdravljenje motenj strjevanja krvi, encefalopatije in ledvične odpovedi. Pri grozeči jetrni odpovedi moramo pravočasno sprožiti postopke za morebitno transplantacijo jeter (7). Zato je potrebno pri bolnikih, ki so zaužili hepatotoksičen odmerek paracetamola, skrbno spremljati klinične znake in laboratorijske kazalce jetrne okvare. Pri znakih jetrne okvare približno v 6-urnem intervalu spremljamo porast transaminaz, teste hemostaze, ledvično funkcijo in stopnjo morebitne encefalopatije.

## SALICILATI

Od salicilatov so pri nas komercialno najbolj dostopni pripravki acetilsalicilne in metilsalicilne kisline. Prvi se uporabljajo sistemsko kot analgetik, antipiretik, antiflogistik ter kot

antiagregacijsko sredstvo za preprečevanje miokardnega infarkta, drugi pa lokalno v dermatologiji kot keratolitik (8).

## Toksikokinetika

Salicilati v obliki acetilsalicilne kisline se dobro in naglo absorbirajo iz želodca in tankega črevesa; pri zaužitju velikih količin (zlasti gastrozestistentnih oblik tablet) je absorpcija podaljšana na več ur, tudi do več dni pri tvorbi konglomeratov. V krvi se v 80–90 % vežejo na albumine. Razstrupljanje (detoksikacija) poteka v jetrih, nestrupeni presnovki se izločajo skozi ledvice. Izločanje nespremenjenih salicilatov je boljše pri alkalnem urinu. Razpolovni čas po enkratnem dajanju je 2 do 4 ure, po kroničnem pa se lahko podaljša tudi na 30 ur (1–3).

## Mehanizem toksičnosti

Salicilati imajo več toksičnih učinkov. V osrednjem živčnem sistemu spodbujajo dihalni center in povzročijo respiratorno alkalozo. Na celični ravni se vpletajo v metabolizem glukoze in maščobnih kislin ter prekinajo proces oksidativne fosforilacije kar vodi v metabolično acidozo. Motijo delovanje trombocitov in tvorbo protrombina, s čimer zmanjšajo hemostatsko sposobnost organizma. Mehanizem nastanka možganskega in pljučnega edema še nista povsem pojasnjena, domnevno pa naj bi bila temu vzrok okvara kapilar. Običajni terapevtski odmerek acetilsalicilne kisline se giblje med 40 in 60 mg/kg telesne mase dnevno. Enkratno zaužitje 150–200 mg acetilsalicilne kisline/kg telesne mase bo povzročilo blago, 300–500 mg acetilsalicilne kisline/kg telesne mase pa hudo klinično sliko. Uživanje salicilatov v odmerku 100 mg/kg telesne mase dva ali več dni se šteje kot kronična zastrupitev s salicilati (2).

## Klinična slika

Kmalu po zaužitju salicilatov se pojavita slabost in bruhanje. Salicilati sprva spodbujajo osrednje živčevje, kar opazimo kot pospešeno dihanje, znojenje, tremor, zvonjenje v ušesih (tinitus), okvaro sluha, bruhanje in krče. Kasneje zavirajo osrednje živčevje, kar se kaže kot motnja zavesti do kome in depresija dihalnega ter vazomotoričnega centra. Lokalno

delujejo korozivno in povzročajo ezofagitis, gastritis, razjede zgornjih prebavil. Pri zastrupitvi sprva ugotavljamo respiratorno alkalozo zaradi spodbujanja dihalnega centra in posledične hiperventilacije (3). Pri zelo visokih dozah salicilati neposredno zavirajo dihanje in nastopi kombinirana respiratorna in presnovna acidoza. Pojavi se lahko tudi bolečina v epigastriju, hipertermija, hipokaliemija in dehidracija. V hujših primerih pride tudi do parenhimske okvare pljuč, jeter in ledvic ter znakov depresije osrednjega živčevja: nezvesti, paralize dihalnega in vazomotoričnega centra. Pri kronični zastrupitvi je simptomatika nespecifična; kaže se lahko kot zmedenost, dehidracija in metabolna acidoza. Pogosta je pri starejših bolnikih. Zaradi pomanjkljivih anamnestičnih podatkov jo diferencialnodiagnostično lahko zamenjamo s sepsom, pljučnico ali gastroenterokolitisom (2).

## Diagnostika

Postavitev diagnoze na osnovi natančnih anamnestičnih podatkov o količini zaužitih salicilatov in času zaužitja ter ob prisotnosti značilne klinične slike ni težka. Pri zastrupitvi s salicilati določimo tudi serumsko raven salicilatov, kar nam služi za potrditev diagnoze in pri izboru načina zdravljenja. Serumsko raven 900–1000 mg/L (6,6–7,3 mmol/L) je običajno povezana s hudo klinično sliko pri akutnem zaužitju, v primeru kroničnega uživanja pa se huda klinična slika pojavi že pri 600 mg/L. Zaradi možnosti podaljšane absorpcije salicilatov iz prebavil je potrebno določiti koncentracijo na 4 h, dokler koncentracije ne začnejo padati. Nomogram koncentracij in časa se pri zastrupitvah s salicilati ne uporablja več zaradi preslabe povezanosti klinične slike z ravni salicilatov v krvi (2). Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav vedno napravimo še plinsko analizo arterijske krvi, določimo protrombinski čas, napravimo rentgenogram pljuč in, če je potrebno, rektalni pregled ter hematost.

## Zdravljenje

Bolniku najprej zagotovimo osnovne življenjske funkcije. Izperemo želodec, dajemo ponavljajoče odmerke aktivnega oglja in, če

je potrebno, salinično odvajalo. Specifičnega antidota ni. Antagonisti receptorjev H2 in zaviralci protonske črpalke zmanjšajo nevarnost erozivne gastropatije. Bolnika rehidriramo, z natrijevim hidrogenkarbonatom popravimo presnovno acidozo (serumski pH ne sme biti pod 7,40) in uravnamo elektrolite (1–3, 9). Z natrijevim hidrogen karbonatom alkaliziramo urin in s tem pospešimo izločanje salicilatov (pH urina naj bo več kot 7,5) (10). Hemodializa je indicirana ob vrednosti salicilatov v krvi več kot 1000 mg/L po enkratnem odmerku, pri kroničnem jemanju salicilatov pa pri 600–800 mg/L. Hemoperfuzija je za odstranjevanje salicilatov učinkovita, vendar z njo ni mogoče popraviti presnovne acidoze in elektrolitnih motenj (2). Asimptomatskega bolnika opazujemo vsaj 6 ur, zlasti v primeru zaužitja gastrozestantnih oblik.

## DRUGI NESTEROIDNI ANTIREVMATIKI

So obsežna skupina kemično precej raznolikih učinkovin, ki se uporabljajo kot analgetiki in protivnetna zdravila. Kemijsko so derivati karboksilne kisline ali enolne kisline. V prvo skupino sodijo npr. acetil salicilna kislina, diklofenak, etodolak, indometacin, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, oksaprozin, deksketoprofen; v drugo skupino pa piroksikam, meloksikam, etorikoksib, celekoksib, parekoksib, valekoksib in drugi (11). V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrili, da obstajata dva ciklooksigenazna encimska sistema (COX), ki kontrolirata tvorbo prostaglandinov in tromboksana. Z željo, da bi se izognili pogostim neželenim učinkom nesteroidnih anti-revmatikov predvsem na gastrointestinalni trakt in na ledvice, so razvili selektivne zaviralce COX-2, ki kontrolirajo tvorbo prostaglandinov, vključenih v procesih vnetja, bolečine in povišane telesne temperature. Nekatere visoko selektivne zaviralce COX-2 (npr. rofekoksib) so zaradi negativnih učinkov na kardiovaskularni sistem v začetku tega stoletja že umaknili s tržišča (12). Opozoriti velja, da lahko o selektivnem delovanju zaviralcev COX-1 in COX-2 govorimo pri terapevtskih odmerkih, ne pa v primeru zastrupitve (2).

## Toksikokinetika

Iz prebavil se dobro absorbirajo in imajo relativno majhen volumen porazdelitve. Izjema so zaviralci COX-2 (koksibi). Večinoma se v visokem odstotku vežejo na plazemske beljakovine. Presnavljajo se v jetrih, nato pa se izločajo preko ledvic. Razpolovni čas je odvisen od vrste učinkovine (npr. ketoprofen 2–4 ure, meloksikam 15–20 ur) (1–3).

## Mehanizem toksičnosti

Nesteroidni antirevmatiki zavirajo COX in s tem sintezo prostaglandinov. Toksični odmerki niso znani, v večini primerov se šteje za toksičnega 5–10-kratni terapevtski odmerek, lahko pa se toksični stranski učinki pojavijo že pri terapevtskem odmerku (2).

## Klinična slika

Največkrat so v ospredju znaki draženja gastrointestinalnega trakta (GIT): slabost, bruhanje, lahko krvavitve, predvsem pri starejših pa tudi zmedenost, motnje vida, letargija, ataksija in nistagmus. Pri nekaterih bolj toksičnih pri-

pravkih, kot je npr. piroksikam, in pri zaužitju velikih količin ibuprofena se lahko pojavijo krči, okvara ledvic in jeter, hipoprotrombinemija, metabolna acidoza in koma (3).

## Diagnostika

Diagnozo postavimo večinoma na osnovi anamnestičnih podatkov, klinična slika je običajno neznčilna in blaga. Kvantitativnih toksikoloških analiz rutinsko ne izvajamo. Poleg osnovnih laboratorijskih preiskav določimo protrombinski čas, teste jetrne funkcije, pregled urina in, če je potrebno, rektalni pregled in hematest.

## Zdravljenje

V primeru zaužitja izperemo želodec, damo aktivno oglje, pri nekaterih vrstah (npr. meloksikamu) so indicirani ponavljajoči odmerki aktivnega oglja. Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatično, v primeru draženja GIT damo zaviralce protonske črpalke (omeprazol, pantoprezol). Hemodializa in forsirana diureza nista učinkoviti (3, 4, 9).

## LITERATURA

1. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
2. Olson K. Poisoning and drug overdose. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2007.
3. Možina M, Jamšek M. Zastrupitve. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. Interna medicina. 3th ed. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 1444–507.
4. Poisindex, Greenwood Village, USA: Thompson Healthcare Evidence, Thompson Micromedex; 1974–2008.
5. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55 (6): 871–6.
6. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48 hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. Ann Emerg Med 1991; 20 (10): 1058–63.
7. Larrey D, Pageaux GP. Drug-induced acute liver failure. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17 (2): 141–3.
8. Davis JE. Are one or two dangerous? Methyl salicylate exposure in toddlers. J Emerg Med 2007; 32 (1): 63–9.
9. Brent J, ed. Critical care toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient. Philadelphia, Pennsylvania: Mosby; 2005.
10. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Brent J, et al. Does urine alkalinization increase salicylate elimination? If so, why? Toxicol Rev 2003; 22 (3): 129–36.
11. Register zdravil R Slovenije. Ljubljana: MZ in IVZRS; 2007.
12. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. Subcell Biochem 2007; 42: 3–27.

Prispelo 22. 10. 2008