

prehod na NMH, ki pa v opisanem primeru za bolnico ni bil sprejemljiv.

5 LITERATURA

1. Quinlan DJ, Eriksson BI. Novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after orthopaedic surgery. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26(2): 171–182.
2. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation* 2004; 110(24 Suppl 1): IV4–12.
3. Klausner W, Dütsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. *Musculoskelet Surg* 2013; 97(3): 189–197.
4. Mavri A, Štalc M, Vene N et al. *Priročnik za uporabo novih peroralnih antikoagulacijskih zdravil v klinični praksi. Slovensko zdravniško društvo, 2012.*
5. Tran H, Joseph J, Young J, et al. *New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J* 2014; 44(6): 525–536.
6. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e278S–325S.
7. *Venous thromboembolism, Reducing the risk. NICE Clinical Guideline 92.* 2010.
8. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Eliquis. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Dostop: 15-07-2015.
9. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Pradaxa. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Dostop: 14-07-2015.
10. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila, Xarelto. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Dostop: 14-07-2015.
11. Friedman RJ, Kurth A, Clemens A et al. Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: no increased risk of bleeding. *Thromb Haemost* 2012; 108(1): 183–190.
12. Eriksson BI, Rosencher N, Friedman RJ et al. Concomitant use of medication with antiplatelet effects in patients receiving either rivaroxaban or enoxaparin after total hip or knee arthroplasty. *Thromb Res* 2012; 130(2): 147–151.

KLINIČNI PRIMER BOLNIKA Z ZASTRUPITVIJO Z VARFARINOM

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

miran.brvar@kclj.si

IZOBRAŽEVALNI POMEN

Varfarin je sintezni kumarinski antikoagulant, ki ga v medicini pogosto uporabljamo pri preprečevanju in zdravljenju globoke venske tromboze, pljučne embolije, preprečevanju miokardnega infarkta in trombemboličnih zapletov po miokardnem infarktu ter pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo, boleznijo srčnih zaklopk ali umetnimi srčnimi zaklopkami (1, 2). Kot antagonist vitamina K se vpleta v aktivacijo nekaterih faktorjev koagulacije. Varfarin ima ozek terapevtski indeks, zato je zdravljenje z njim zahtevno, potrebne so redne kontrole testov hemostaze in prilagajanje odmerka (2, 3). Posledično so primeri prekomernega antikoagulacijskega učinka pogosti, predvsem zaradi spremembe odmerka (v sicer terapevtskem območju) in interakcij z drugimi zdravili, a pretežno pri bolnikih, ki varfarin jemljejo redno (2, 4, 5). Akutna predoziranja varfarina se pojavljajo relativno redko (5–12) in so v veliki večini posledica zaužitja v samomorilne namene (2). Predstavljamo klinični primer bolnika, ki je v samomorilne namene zaužil velik odmerek varfarina.

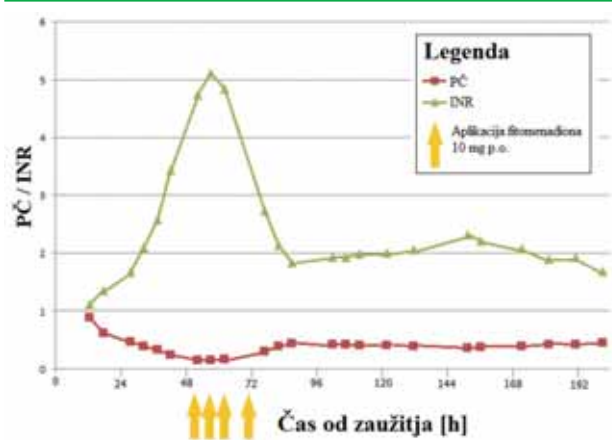
OBRAVNAVA BOLNIKA V BOLNIŠNICI

54-letni moški z arterijsko hipertenzijo, atrijsko fibrilacijo in sindromom odvisnosti od alkohola, je med 8. in 9. uro zjutraj v samomorilne namene zaužil 2 dL žganja in 150 tablet varfarina (skupni odmerek je znašal 450 mg), ki ga je redno jemal do lanskega leta, ko so mu ga zamenjali z acetilsalicilno kislino zaradi krvavitve iz nosu. Pred tem je napisal poslovilno pismo in poklical sina, ki je prihitel v stanovanje in poklical zdravniško pomoč. Ob prihodu reševalcev uro kasneje je bil zastrupljenec zaspan in imel normalen krvni

ALI STE VEDELI?

- Varfarin in nekatere sorodne snovi (npr. brodifakum, bromadiolon, difenakum) zaradi antikoagulacijskih lastnosti, ki se izrazijo z določenim časovnim zamikom, uporabljamo tudi kot rodenticidna sredstva. Klinična slika in zdravljenje zastrupitev z drugimi kumarinskimi rodenticidi sta v osnovi enaka kot pri zastrupitvah z varfarinom.

tlak in pulz. Bruhal ni, blata ni odvajal, zanikal je tudi krvavitev, padec ali poškodbo. Ob prihodu v urgentno internistično ambulanto je bil hipertenziven in še vedno zaspan, drugih odstopanj v kliničnem statusu ni bilo. Opravili so izpiranje želodca in mu dali 30 g aktivnega oglja ter odvajalo magnezijev sulfat. Za nadaljnje zdravljenje je bil sprejet v Center za zastrupitve v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani. V laboratorijskih izvidih so izstopale blago povečane vrednosti jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza 0,61 μ kat/L, gama-glutamyl-transferaza 1,70 μ kat/L), makrocitna anemija in trombocitopenija $111 \times 10^9/L$, kar je bila najverjetneje posledica kroničnega uživanja alkohola. Mednarodno normirano razmerje med protrombinskim časom bolnikove plazme in normalne kontrolne plazme (INR) je pri bolniku počasi naraščalo, zato smo bolnika pričeli zdraviti z 10-miligramskimi odmerki fitomenadiona (vitamina K₁) v obliki peroralne raztopine, odmerek smo ponovili štirikrat (52, 56, 60 in 72 ur po zaužitju varfarina). INR je največjo vrednost dosegel tretji dan po zastrupitvi (5,2), nato je začel upadati in se postopno normaliziral (slika 1). Trombocitopenija je bila najbolj izrazita drugi dan po zaužitju (število trombocitov v krvi je znašalo $76 \times 10^9/L$), nato pa je postopno izzvenela (število trombocitov v krvi ob odpustu je znašalo $123 \times 10^9/L$). Tretji dan je navajal tudi črno blato, najverjetneje zaradi zdravljenja z aktivnim ogljem, saj je bil hematest blata ob rektalnem pregledu negativen. Zaradi nemira ob odtegnitvenem sindromu od alkohola je prehodno prejemal tudi diazepam. Bolnika so deseti dan po zaužitju varfarina zaradi povečane samomorilne ogroženosti in depresivne simptomatike premestili na psihiatrični oddelek.



Slika 1: Časovna dinamika spreminjanja protrombinskega časa (PČ) in INR v obravnavanem primeru zastrupitve z varfarinom

DISKUSIJA

Mehanizem delovanja varfarina

Varfarin se po zaužitju hitro absorbira iz prebavil v kri, kjer se v 98 do 99 % veže na albumine. Vrh koncentracije v krvi doseže v eni uri po zaužitju, farmakološki učinek pa je najizrazitejši 48 ur kasneje. Učinek na protrombinski čas (PČ) po enem odmerku se pojavi po približno 12 do 16 urah in traja 4 do 5 dni. Varfarin je mešanica enantiomerov; farmakološko 2- do 5-krat močnejši S-varfarin se presnavlja predvsem s CYP 2C9, R-varfarin pa s CYP 1A2, CYP 3A4 in karbonil-reduktazo. Polimorfizem CYP 2C9 povzroča precejšnje razlike med posamezniki v zmoglosti presnove S-varfarina. Razpolovni čas R-varfarina je 37 do 89 ur, S-varfarina pa 21 do 43 ur (1,3). Varfarin deluje na posttranslacijsko γ -karboksilacijo glutaminskih ostankov v koagulacijskih faktorjih II, VII, IX, X ter proteinov C in S. Pro-faktorji II, VII, IX in X (ki so serinske proteinaze) ter proteina C in S v proces koagulacije lahko vstopajo le v karboksilirani obliki. Karboksilacija je potrebna, da lahko pozitivno nabiti kalcijevi ioni učvrstijo povezavo med omenjenimi faktorji koagulacije in negativno nabitimi fosfolipidi, na katerih se odvijajo procesi koagulacijske kaskade. Za karboksilacijo je nujno potreben vitamin K, ki se ob tem iz reducirane oblike pretvarja v oksidirano. Za njegovo regeneracijo je odgovoren encim vitamin K-reduktaza, ki ga varfarin blokira kot kompetitivni antagonist (strukturna podobnost varfarina in vitamina K) in tako povzroči primanjkljaj delujočih faktorjev II, VII, IX, X ter proteina C in S. Učinek varfarina se razvije šele po nekaj dneh, ko razpadejo predhodno nastali faktorji koagulacije (razpolovni časi faktorjev koagulacije II, VII, IX in X so 6 do 60 ur) (3).

Zdravljenje zastrupitve z varfarinom zahteva skrbno spremljanje PČ/INR in prilagajanje odmerka vitamina K. Učinek varfarina potencirajo ali zmanjšujejo številna druga zdravila in klinična stanja, kar moramo upoštevati pri prilagajanju odmerka (1, 3). V obravnavanem primeru je bolnik za zdravljenje atrijske fibrilacije prejemal acetilsalicilno kislino, ki potencira antikoagulacijske učinke varfarina in v redkih primerih povzroča tudi trombocitopenijo, vendar je bila le-ta pri predstavljenem bolniku zelo verjetno posledica prekomernega uživanja etanola (3, 13).

Klinična slika zastrupitve z varfarinom

Klinična slika zastrupitve in dvig INR se pojavi z zakasnitvijo 24 do 72 ur, kar se je pokazalo tudi pri predstavljenem bolniku (slika 1). Učinek varfarina pa traja 5 do 7 dni. Enkratno zaužitje varfarina je manj nevarno kot večdnevno uživanje,



ko se zaradi akumulacije v telesu potencira njegov učinek. Potencialno toksičen odmerek za otroke je 0,5 mg/kg, najmanjši smrtni odmerek za odrasle, o katerem so poročali, pa je znašal 6 do 15 mg/kg. Zastrupitev se kaže kot povečano tveganje za krvavitve zaradi antagonističnega učinka na vitamin K, zlasti pri ponavljajočih se odmerkih pa varfarin poveča tudi kapilarno fragilnost (14). Pri zastrupljenih se lahko pojavijo ekhimoze, petehije, hematomi pod očesno veznico in v podkožju, krvavitve iz prebavil (hematemeza, melena), sečil (hematurija), dihal (hemoptiza), metroragija, možganska krvavitev, hematotoraks ali celo hematoperikard s posledično tamponado osrčnika. Pri obilnih krvavitvah se lahko razvije tudi hemoragični šok, kar lahko vodi v smrt. Zastrupitev potrdimo z določanjem PČ in INR (2, 14), koncentracije varfarina v krvi pa običajno ne moremo izmeriti. Pri obravnavanem bolniku zaradi pravočasnega zdravljenja s fitomenadionom ni prišlo do krvavitve, ki je bila tudi v ameriški študiji 23 primerov akutnega predoziranja z varfarinom razmeroma redek zaplet (2).

Obravnava bolnika z zastrupitvijo z varfarinom

Pri zastrupljencu prekinemo jemanje varfarina in redno spremljamo vrednosti PČ ter INR. Opravimo lahko dekontaminacijo prebavil (izpiranje želodca, aktivno oglje, odvajala). Zaradi dolgega razpolovnega časa varfarina je pri predoziranju potrebno večdnevno opazovanje. Če ni znakov krvavitve in če je vrednost INR ≤ 4 , zdravljenje ni potrebno. Ob znižanju PČ pod 50 % normalnih vrednosti je indicirano peroralno dajanje fitomenadiona. V nujnih primerih se poslužujemo tudi intravenske aplikacije, zaradi povečanega tveganja za nastanek hematoma pa se izogibamo intramuskularnim injekcijam (14). Pri intravenskem apliciranju fitomenadiona se v zelo redkih primerih lahko pojavi anafilaktična reakcija ali flebitis, kar se pri obravnavanem bolniku ni zgodilo (15).

Ob velikih aktivnih krvavitvah prekinemo jemanje varfarina, bolniku intravensko apliciramo fitomenadion, nadomeščamo znotrajžilni volumen, damo transfuzijo eritrocitov ter opravimo postopke za lokalno hemostazo. Ker fitomenadion deluje z zakasnitvijo (učinkovati začne približno 1 do 3 ure po intravenskem in 4 do 6 ur po peroralnem dajanju (15)), v primeru ogrožajoče krvavitve bolnika zdravimo s svežo zmrznjeno plazmo v odmerku 20 mL/kg ali s protrombinskim kompleksom (15 E/kg). V skrajnih primerih poskusimo z rekombinantnim faktorjem VII a (90 mg/kg) (16).

Peroralni odmerek fitomenadiona je 10 do 50 mg dva- do štirikrat dnevno. Intravensko pa dajemo 10 do 25 mg fitomenadiona, razredčenega z 0,9-odstotnim NaCl ali 5-odstotno glukozo z največjo hitrostjo 1 mg/minuto (14). Nemogoče je tudi predvideti, koliko fitomenadiona bo potreboval posamezen zastrupljenec za preprečevanje koagulopatije po akutnem predoziranju, saj je anamneza o zaužitem odmerku pogosto nezanesljiva, farmakodinamika varfarina med posamezniki različna, farmakokinetika pa se pri predoziranju lahko spreminja. V obravnavanem primeru je bolnik prejel skupno 40 mg fitomenadiona, po podatkih omenjene ameriške raziskave pa je bil razpon uporabljenih odmerkov fitomenadiona med 10 in 110 mg (2). Upoštevati je potrebno tudi bolnikovo osnovno bolezen, zaradi katere prejema varfarin, saj se pri intenzivnem zdravljenju s fitomenadionom tveganje za trombembolične zaplete poveča (2, 5).

Objavljenih je razmeroma malo raziskav in kliničnih poročil o akutnih zastrupitvah z varfarinom (5–12). Razpoložljive raziskave so retrospektivne, kar je njihova glavna omejitev, saj temeljijo na bolj ali manj popolnih podatkih iz medicinske dokumentacije različne kakovosti.

ALI STE VEDELI?

- Akutne zastrupitve z varfarinom v Sloveniji so redke, saj beležimo le posamične primere. V letu 2012 so v urgentnih internističnih ambulantah Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, ki so namenjene približno 600.000 prebivalcem osrednje Slovenije, obravnavali 430 primerov zastrupitev z zdravili, med katerimi je bilo le 8 primerov (1,9 %) zastrupitev z varfarinom (17).

LITERATURA

1. SPC Marevan 3 mg tablete (datum zadnje revizije besedila 26. 11. 2012).
2. Levine M, Pizon AF, Padilla-Jones A et al. Warfarin Overdose: A 25-Year Experience. *J Med Toxicol* 2014; 10: 156–164.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. *Rang and Dale's Pharmacology*, 6th ed. London: Elsevier; 2007.
4. Levine M, Ruha AM, Goldstein JN. Can asymptomatic patients with a supratherapeutic INR be safely treated as outpatients? *Ann Emerg Med* 2012; 59: 318–320.
5. Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Intentional warfarin overdose. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 715–722.
6. Hackett LP, Ilett KF, Chester A. Plasma warfarin concentration after a massive overdose. *Med J Aust* 1985; 142: 642–643.
7. Bjornsson TD, Blaschke TF. Vitamin K disposition and therapy of warfarin overdose. *Lancet* 1978; 14: 846–847.

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-

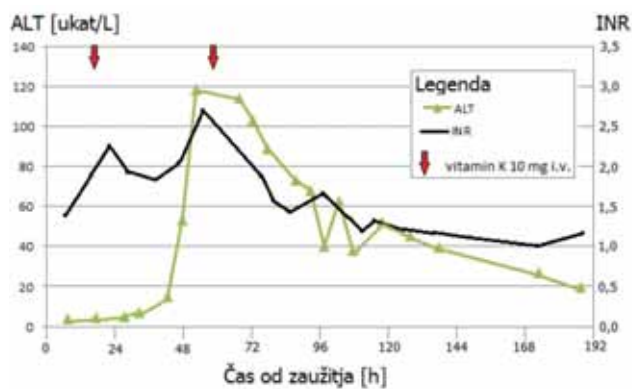
beno vlogo tako zdravstveni delavci (zdravniki, farmacevti, medicinske sestre) kot tudi farmacevtska industrija ter regulatorni in zakonodajni organi (2). Predstavljamo klinični primer bolnice z akutno jetrno okvaro po zaužitju velikega odmerka paracetamola v samomorilne namene.

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). Ocenov 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 prekursor 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.

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 namerno 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.

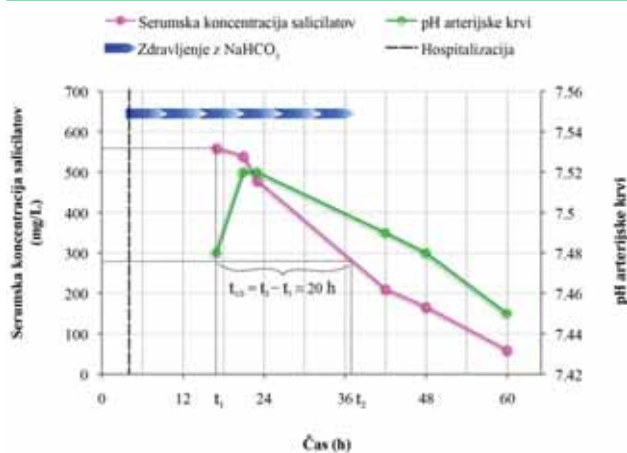
Pri pregledu v urgentni ambulanti je bil neprizadet, orientiran, nemiren, afebrilen, tahipnoičen s frekvenco dihanja 24/min in mejno tahikarden s srčno frekvenco 100/min. Arterijski tlak je znašal 130/80 mm Hg, nasičenost arterijske krvi s kisikom brez dodanega kisika 96-odstotna. Koža je bila izrazito 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 protonске 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 izboljšanjem stanju premestili na Psihiatrično kliniko Ljubljana.



Graf 1: Serumska koncentracija salicilatov, pH arterijske krvi in zdravljenje z natrijevim hidrogenkarbonatom (NaHCO_3) 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 Kawasakijske 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 očiščanja 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.

