

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA ANTOLIČ

**PREGLED IN VREDNOTENJE ZASTRUPITEV ODRASLIH BOLNIKOV S  
PARACETAMOLOM V LETIH 1990–2014 V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM  
CENTRU LJUBLJANA**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TINA ANTOLIČ

**PREGLED IN VREDNOTENJE ZASTRUPITEV ODRASLIH BOLNIKOV S  
PARACETAMOLOM V LETIH 1990–2014 V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM  
CENTRU LJUBLJANA**

REVIEW AND EVALUATION OF PARACETAMOL POISONING IN ADULT  
PATIENTS AT THE UNIVERSITY MEDICAL CENTRE LJUBLJANA DURING THE  
PERIOD OF 1990–2014

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2015

Magistrsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na katedri za farmacevtsko kemijo, pod mentorstvom izr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič, v sodelovanju s Centrom za zastrupitve Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana, pod vodstvom doc. dr. Mirana Brvarja.

### **Zahvala**

Iskreno se zahvaljujem svoji mentorici, izr. prof. dr. Luciji Peterlin Mašič, za pomoč in koristne napotke pri izdelavi magistrske naloge. Zahvaljujem se somentorju, doc. dr. Miranu Brvarju, za vložen trud in pomoč pri zbiranju in statistični obdelavi podatkov. Rada bi se zahvalila tudi vsem svojim najbližjim, ki so mi v času študija stali ob strani in me podpirali.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorice izr. prof. dr. Lucije Peterlin Mašič in somentorja doc. dr. Mirana Brvarja.

Ljubljana, 2015

Tina Antolič

### **Komisija za zagovor**

Predsednica komisije: prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem.

Mentorica: izr. prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Somentor: doc. dr. Miran Brvar, dr. med.

Članica komisije: asist. dr. Mirjam Gosenca, mag. farm.

# KAZALO VSEBINE

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. Paracetamol .....	1
1.2. Mehanizem delovanja paracetamola.....	1
1.3. Farmakokinetika paracetamola .....	2
1.3.1. Metabolizem paracetamola .....	2
1.4. Odmerjanje in uporaba paracetamola .....	4
1.5. Toksičnost paracetamola .....	4
1.5.1. Klinična slika .....	5
1.6. Zdravljenje zastrupitve s paracetamolom .....	6
1.6.1 <i>N</i> -acetilcistein .....	7
1.7. Interakcije paracetamola s tramadolom .....	8
1.8. Interakcije paracetamola z učinkovinami, ki delujejo na živčevje .....	9
1.9. Zastrupitve s paracetamolom drugje po svetu .....	10
<b>2. NAMEN DELA</b> .....	<b>13</b>
<b>3. METODE DELA</b> .....	<b>14</b>
3.1. Preiskovanci.....	14
3.2. Zbiranje podatkov .....	14
3.3. Statistična obdelava podatkov .....	15
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>17</b>
4.1. Analiza pogostosti zastrupitev s paracetamolom v UKC Ljubljana v letih 1990–2014	17
4.2. Analiza zastrupljenecv po spolu .....	18
4.3. Analiza zastrupitev glede na starost .....	18
4.4. Analiza zastrupitev glede na namen .....	19
4.5. Analiza mono zastrupitev s paracetamolom in zastrupitev paracetamola v kombinacijah z drugimi zdravili.....	21

4.6. Analiza vzete količine paracetamola .....	25
4.7. Klinični znaki in simptomi zastrupitve s paracetamolom .....	26
4.8. Analiza zdravljenja zastrupitev s paracetamolom .....	27
4.8.1. Analiza bolnikov, ki so prejeli antidot .....	28
4.9. Analiza meritev serumske koncentracije paracetamola.....	29
4.9.1. Analiza bolnikov s toksično serumsko koncentracijo paracetamola .....	33
4.9.2. Analiza serumske koncentracije paracetamola glede na količino vzetega paracetamola .....	35
4.9.3. Analiza bolnikov z jetrno okvaro.....	37
4. 10. Klinični primeri .....	38
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>41</b>
5.1. Razčlenitev zastrupitev s paracetamolom.....	41
5.2. Serumska koncentracija paracetamola in zdravljenje jetrne okvare.....	43
5.3. Razčlenitev kombiniranih zastrupitev .....	46
<b>6. SKLEP.....</b>	<b>47</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>50</b>

## KAZALO SLIK

Slika 1: Strukturna formula paracetamola.....	1
Slika 2: Metabolizem paracetamola (povzeto po 8).....	3
Slika 3: Rumack-Matthewsov nomogram odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja.....	6
Slika 4: Strukturna formula <i>N</i> -acetilcisteina.....	7
Slika 5: Pogostost zastrupitev s paracetamolom v letih 1990–2014 glede na celotno število zastrupitev s paracetamolom v tem obdobju.....	17
Slika 6: Odstotek zastrupljenecv glede na spol.....	18
Slika 7: Primerjava zastrupljenecv glede na starostne razrede.....	19
Slika 8: Procentualna razdelitev zastrupljenecv glede na namen vzetega zdravila.....	20
Slika 9: Spreminjanje števila zastrupljenecv glede na okoliščine in leto zastrupitve.....	21
Slika 10: Procentualni prikaz bolnikov, zastrupljenih z različnimi kombinacijami zdravil. ...	22
Slika 11: Grafični prikaz deležev bolnikov, ki so zaužili različne odmerke paracetamola.....	25
Slika 12: Procentualni prikaz prisotnosti motnje zavesti.....	26
Slika 13: Prikaz deležev bolnikov, ki jim je bil apliciran antidot <i>N</i> -acetilcistein glede na zaužito kombinacijo učinkovin.....	28
Slika 14: Procentualni prikaz bolnikov z motnjo zavesti, katerim je bil apliciran antidot <i>N</i> -acetilcistein.....	28
Slika 15: Prikaz deležev zastrupljenecv, ki jim je bila izmerekna serumska koncentracija paracetamola glede na časovni okvir.....	30
Slika 16: Graf prikazuje serumske koncentracije paracetamola v logaritemski odvisnosti od časa.....	31
Slika 17: Prikaz bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola, in tistih, ki so po zaužitem toksičnem odmerku bruhalo.....	32
Slika 18: Prikaz koncentracije paracetamola v krvi glede na zaužit odmerek paracetamola po 4 urah od aplikacije.....	35
Slika 19: Prikaz koncentracije paracetamola v krvi glede na zaužit odmerek paracetamola po 8 urah od aplikacije.....	35
Slika 20: Prikaz koncentracije paracetamola v krvi glede na zaužit odmerek paracetamola po 12 urah od aplikacije.....	36
Slika 21: Prikaz bolnikov z jetrno okvaro v grafu, ki prikazuje koncentracijo paracetamola v odvisnosti od časa.....	37

## **KAZALO TABEL**

Tabela 1: Statistične razlike med bolniki, ki so zaužili posamezne skupine zdravil.....	23
Tabela 2: Prikaz pogostosti prisotnosti kliničnih znakov in simptomov ter posledična aplikacija antidota. ....	29

## POVZETEK

V magistrskem delu obravnavamo zastrupitve s paracetamolom v obdobju 1990–2014 v Centru za zastrupitve interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. V uvodnem delu smo se osredotočili na mehanizem delovanja, simptome in znake zastrupitev s paracetamolom ter zdravljenje le-teh. Predstavili smo tudi zastrupitve paracetamola v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje. V končnem delu smo se osredotočili na zastrupitve s paracetamolom drugje po svetu.

Namen magistrskega dela je bil ugotoviti, kako se je število zastrupitev spreminjalo preko daljšega časovnega obdobja in ali so bile pogostejše mono zastrupitve ali zastrupitve paracetamola v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami. Zanimala nas je klinična slika zastrupitev s paracetamolom in potek zdravljenja. V eksperimentalnem delu smo pregledali vse knjige pregledanih bolnikov v letih 1990–2006 in nato iz bolnišničnega arhiva dobili celotne popise bolezni za te bolnike. Bolnike, ki so bili obravnavani v letih 2007–2014, pa smo poiskali v bolnišničnem informacijskem sistemu Hipokrat. V nadaljevanju smo zbrali vse bistvene podatke o zastrupljenih in njihovih zastrupitvah (spol, starost, okoliščine zastrupitve, klinična slika ob zastrupitvi, vrsta in zdravljenje zastrupitve in izid zastrupitve) ter jih slikovno prikazali v grafih in tabelah.

Število zastrupljenec je v povprečju naraščalo, največji porast je bil viden v letih 1999–2001, ko se je število zastrupitev štirikrat povečalo. Najpogostejše so bile zastrupitve s paracetamolom v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, mono zastrupitve pa so predstavljale 18% vseh zastrupitev. Motnja zavesti se je pojavila pri 40% vseh zastrupljenec, bruhalo pa je 32% bolnikov. Lavažo želodca, aktivno oglje in odvajalo je prejelo 60% vseh zastrupljenec, antiemetik 19% in infuzijske raztopine 55% vseh bolnikov. Toksičen odmerek paracetamola je zaužilo 62% bolnikov, vendar je antidot prejelo le 44% vseh zastrupljenec. Od tistih, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola, jih je imelo 18% izmerjeno toksično serumsko koncentracijo paracetamola. Jetrna okvara se je razvila 6 bolnikom, od tega jih je 5 zaužilo toksičen odmerek in imelo tudi toksično koncentracijo paracetamola v krvi.

S statistično analizo smo ugotovili statistično pomembno razliko v koncentraciji paracetamola v krvi in aplikaciji antidota pri bolnikih z jetrno okvaro glede na tiste bolnike, katerim se ta ni razvila. Kljub nekaterim hujšim zastrupitvam pa v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana ni bil zabeležen noben smrtni izid zaradi zastrupitve s paracetamolom.



## **ABSTRACT**

In this thesis, we assess the paracetamol poisoning between 1990–2014 at Poison Control Centre of Internal Division at University Medical Centre Ljubljana. In the introduction, we focus on the mechanisms of action, signs and symptoms of the paracetamol poisoning and its treatment. We also introduce the paracetamol poisoning in combination with central nervous system agents. In the final part, we focus on the paracetamol poisoning elsewhere in the world.

The purpose of the thesis is to establish how the number of the paracetamol poisoning change over the longer period of time. We also aim to establish the frequency of the paracetamol poisoning and the paracetamol poisoning in combination with other medications. We focus on the clinical picture of the paracetamol poisoning and the course of treatment. In the experimental part, we have first reviewed over the books of examined patients for patients treated between 1990–2006. For the patients who were treated between 2007–2014 we got medical reports by the information system Hipokrat. In the following part, we collected all relevant data with regards to the patients and the poisonings (gender, age, circumstances, clinical picture, treatment and outcome) and illustrate our findings with graphs and pictures.

The number of the paracetamol poisoning was increasing with the highest peak between 1999-2001 when the number of the poisoning reached the height of four times the average ratio. The most frequent were the poisoning with the paracetamol in combination with central nervous system agents. The mono-intoxications represented 18% of all poisonings. Dizziness occurred with 40% of patients, while 32% of patients experienced vomiting. 60% of patients were treated with a gastric lavage, activated charcoal and laxative, while 19% of patients were given antiemetics and 55% of all patients received infusion. With 62% of patients, the levels of ingested paracetamol were toxic but only 45% of them were treated with an antidote. 18% of the patients with toxic levels of ingested paracetamol were measured the paracetamol serum concentrations. 6 patients developed a liver failure, and 5 of those patients ingested toxic levels of paracetamol and paracetamol concentration in blood was measured toxic.

Statistical analysis indicated an important difference with regards to the paracetamol concentration in blood and the application of the antidote with the patients suffering from a liver failure compared to patients who did not develop the liver failure. Despite a number of

acute paracetamol poisonings treated at the University Medical Centre Ljubljana, no case resulted in death.

## SEZNAM OKRAJŠAV

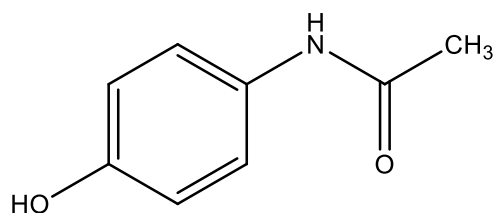
<b>NSAR</b>	nesteroidni antirevmatiki
<b>NAPKI</b>	<i>N</i> -acetil- <i>p</i> -benzokinonimin
<b>COX</b>	encim ciklooksigenaza
<b>NAC</b>	<i>N</i> -acetilcistein
<b>CŽS</b>	osrednji živčni sistem
<b>UKC</b>	Univerzitetni klinični center
<b>AST</b>	aspartat aminotransferaza
<b>ALT</b>	alanin aminotransferaza
<b>LDH</b>	laktat dehidrogenaza
<b>Gama GT</b>	gama-glutamil transpeptidaza
<b>PČ</b>	protrombinski čas
<b>INR</b>	mednarodno normalizirano razmerje
<b>SD</b>	standardna deviacija

# 1. UVOD

## 1.1. Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) (Slika 1) je učinkovit in široko uporaben analgetik in antipiretik. Nahaja se v številnih zdravilih, bodisi samostojno ali v kombinacijah z drugimi analgetičnimi učinkovinami (1). Na voljo je v različnih farmacevtskih oblikah, kot so tablete, svečke, suspenzije in drugo. Dobimo ga lahko na recept, največji problem pa predstavlja velika uporaba paracetamola v izdelkih, ki jih lahko dobimo brez recepta. Uporablja se za zniževanje telesne temperature, ki spremlja različne bakterijske in virusne okužbe, za lajšanje blagih do zmerno močnih bolečin, kot so zobobol, glavobol, dismenoreja, bolečine v mišicah in sklepih, za lajšanje revmatičnih bolečin itd. (2). Paracetamol ne spada v skupino nesteroidnih antirevmatikov (NSAR), nima protivnetnega delovanja, ne draži želodčne sluznice ter nima vpliva na trombocite. Ne povzroča odvisnosti, odtegnitvenega sindroma in je ob upoštevanju pravilnega odmerjanja varno zdravilo. Pri prevelikih odmerkih je paracetamol lahko zelo nevaren zaradi hepatotoksičnega presnovka *N*-acetyl-*p*-benzokinonimina (NAPKI), ki povzroči jetrno okvaro, lahko pa tudi dokončno jetrno odpoved (3).

Paracetamol je poznan pod kemijskim imenom *N*-acetyl-*p*-aminofenol. Sestavlja ga benzenov obroč, na katerega sta na mestih 1 in 4 vezani fenolna (-OH) in acetamidna (-NHCOCH<sub>3</sub>) skupina (4).



**Slika 1:** Strukturna formula paracetamola.

## 1.2. Mehanizem delovanja paracetamola

Natančen mehanizem delovanja paracetamola še ni poznan, naj pa bi - tako kot ostale analgetične in antipiretične učinkovine - deloval na encim ciklooksigenazo (COX) (5). Poznamo tri oblike encima COX: COX-1 in COX-2, ki katalizirata sintezo prostaglandinov in

sta tarčno mesto za NSAR, ter pa COX-3, ki naj bi bil glede na izide rezultatov v *in vitro* poskusih vpleten v posredovanje bolečine v osrednjem živčnem sistemu (CŽS). Študije so pokazale, da paracetamol inhibira COX-3 pri znatno nižjih koncentracijah kot COX-1 in COX-2 (6,7).

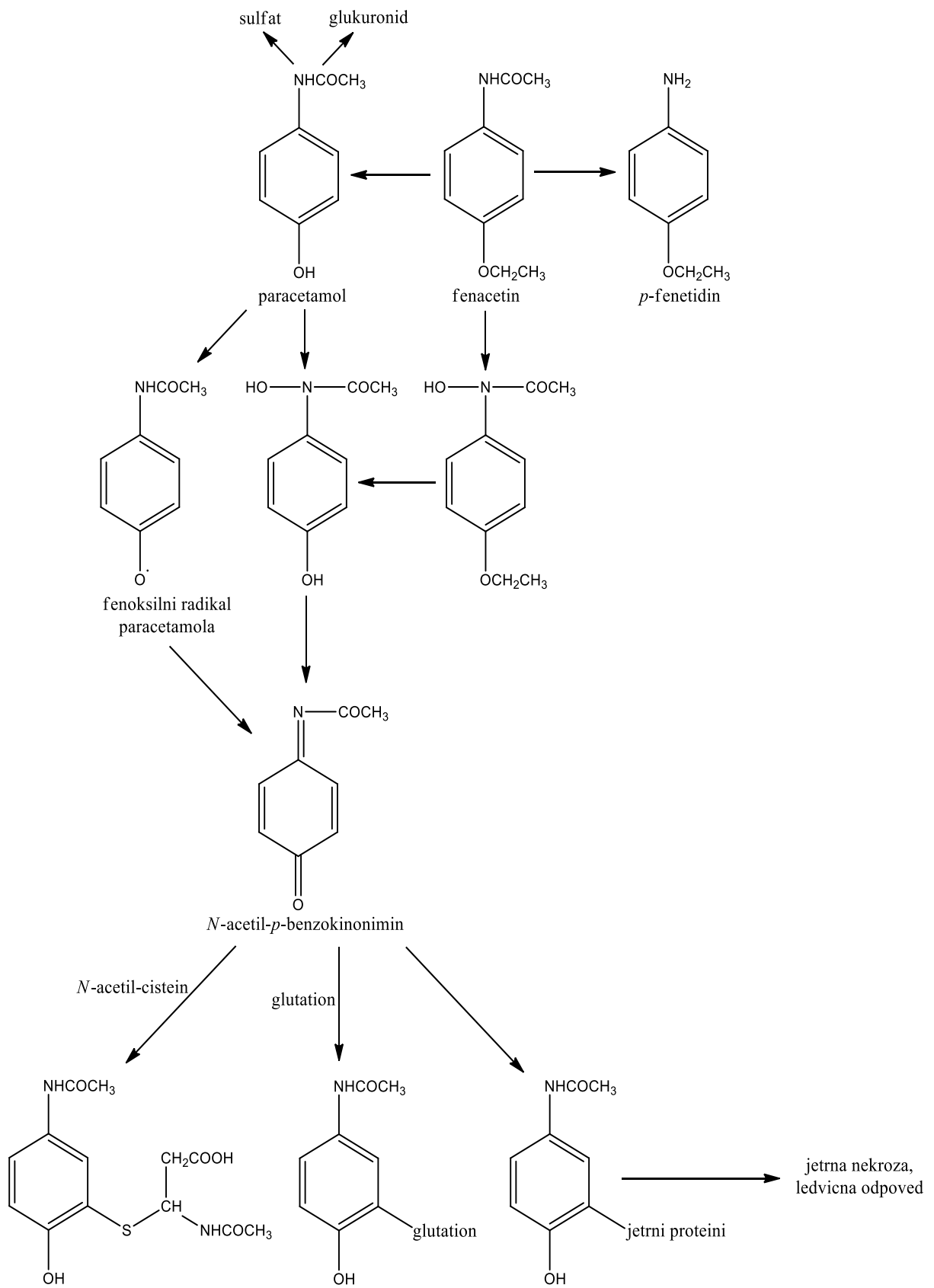
Encim COX-3 se nahaja v možganski skorji (8), kamor paracetamol zaradi svojega lipofilnega značaja dobro prehaja (9). Predpostavimo lahko, da je koncentracija paracetamola v možganih enakega velikostnega razreda kot koncentracija v plazmi (8). Z inhibicijo COX-3 naj bi paracetamol zmanjšal bolečino in verjetno tudi vročino, zaradi šibke afinitete do ostalih dveh ciklooksigenaz pa paracetamol skoraj ne zavira sinteze prostaglandinov in zato nima protivnetnega učinka, neželenih učinkov na želodec ter trombocite.

### **1.3. Farmakokinetika paracetamola**

Paracetamol hitro prehaja iz prebavnega trakta v kri, absorpcija je po 4 urah ne glede na farmacevtsko obliko skoraj končana (10). Hrana, bogata z ogljikovimi hidrati, antiholinergiki ter opiodi lahko podaljšajo čas absorpcije. Hitro in enakomerno se porazdeli po telesu, 10-30% se ga veže na plazemske beljakovine. Paracetamol se izloča v urin predvsem v obliki glukuronida, majhen delež pa tudi kot sulfat, merkaptat in nespremenjena učinkovina. Približno 85% odmerka paracetamola se izloči v urin v 24 urah po aplikaciji (11).

#### **1.3.1. Metabolizem paracetamola**

Presnova paracetamola poteka večinoma v jetrih, zelo malo pa tudi v črevesju in v ledvicah. Pri terapevtskih odmerkih so glavni metaboliti paracetamola sulfati in glukuronidi, ki so netoksični, majhen del učinkovine pa se lahko metabolizira z encimom citokrom P-450 2E1 do toksičnega metabolita NAPKI (Slika 2) (7, 12). Pri normalnih odmerkih paracetamola pride do konjugacije NAPKI z glutathionom, pri čemer nastanejo vodotopni netoksični cistinski in merkaptatni konjugati, ki se izločijo z urinom. Pri prevelikih odmerkih pa zaloge glutathiona, potrebne za detoksikacijo, ne zadoščajo in nekonjugirani NAPKI se veže na celične beljakovine hepatocitov ter povzroči nekrozo jeter (10, 13).



Slika 2: Metabolizem paracetamola (povzeto po 8).

Paracetamol je glavni metabolit fenacetina (Slika 2) in je tudi odgovoren za njegovo analgetično in antipiretično delovanje, vendar pa se fenacetin zaradi nefrotoksičnosti ne uporablja več. Za njegove toksične učinke je odgovoren metabolit *p*-fenetidin, ki povzroča methemoglobinemijo (14). Poleg omenjenega toksičnega metabolita NAPKI lahko pride tudi do nastanka fenoksilnega radikala paracetamola (Slika 2). Ta lahko tautomerizira do kinon radikala, ki zreagira s celičnim glutationom, ali pa pride do direktne redukcije z glutationom, pri čimer ponovno nastane paracetamol (15).

#### **1.4. Odmerjanje in uporaba paracetamola**

Odrasli lahko vzamejo eno do dve 500 mg tableti naenkrat, med posameznimi odmerki paracetamola mora miniti 4–6 ur, največji dovoljeni dnevni odmerek je 4 grame. Za otroke od 6 do 12 let je priporočeno jemanje 250–500 mg vsake 4–6 ur, maksimalni dnevni odmerek je 2 grama. Pri otrocih, mlajših od 6 let, je primerno jemanje paracetamola v obliki svečk in sirupov. Dovoljeni odmerki pri otrocih od 1 do 6 let so 120–240 mg 4–6 krat dnevno, pri otrocih od 3 do 12 mesecev starosti pa od 60 do 120 mg paracetamola 4–6 krat na dan. Pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, je za uporabo paracetamola potreben posvet z zdravnikom (16).

#### **1.5. Toksičnost paracetamola**

Paracetamol je ob pravilni uporabi ena najbolj varnih zdravilnih učinkovin, vendar pa lahko le nekoliko prevelik odmerek med večdnevnim samozdravljenjem povzroči jetrno okvaro (17). Akutni toksični znaki lahko pri odrasli osebi nastopijo že ob zaužitju 6 gramov paracetamola, kot enkratni hepatotoksičen odmerek pri otrocih pa je sprejeta vrednost 150 mg/kg telesne mase (18). Za razvoj kronične toksičnosti je količina zaužitega paracetamola manjša od tiste, ki je potrebna za enkratno preveliko odmerjanje. Toksičnost paracetamola je odvisna od odmerka učinkovine, količine, ki se absorbira, aktivnosti sulfatnih in glukuronidacijskih sistemov, zaloga jetrnega glutationa ter seveda od časa jemanja paracetamola (19). Do uživanja prevelikih odmerkov paracetamola in s tem preseganja največjega dovoljenega odmerka lahko pride tudi zaradi hkratnega uživanja dveh ali več zdravil, ki vsebujejo paracetamol.

Pri prevelikih odmerkih paracetamola se porabijo tkivne zaloge glutationa in NAPKI se začne kopičiti ter se kovalentno veže na celične beljakovine hepatocitov in povzroči nekrozo jeter (13).

Pri ljudeh, ki imajo zmanjšane zaloge glutationa, kot so kronični alkoholiki, bolniki z virusom HIV, ali pri določenih genetskih motnjah, lahko znaki toksičnosti nastopijo že pri običajnem odmerku paracetamola (20). Etanol inducira delovanje citokroma P-450 2E1, kar vodi v povečan metabolizem paracetamola in večje nastajanje NAPKI. Kronični alkoholiki imajo povečano aktivnost citokroma P-450 2E1, zato lahko jemanje paracetamola povzroči okvaro jeter ali akutno jetrno odpoved. Paracetamol in etanol namreč tekmujeta za isti encimski sistem, ob krajši odsotnosti etanola se presnovi le paracetamol in tako nastane večja količina toksičnega metabolita, ki se nalaga v hepatocitih (21). Bolniki s sindromom odvisnosti od etanola imajo tako slabšo prognozo kot ostali, kajti splošna umrljivost je približno 20%, v primeru akutne jetrne odpovedi pa lahko naraste kar na 75% (22).

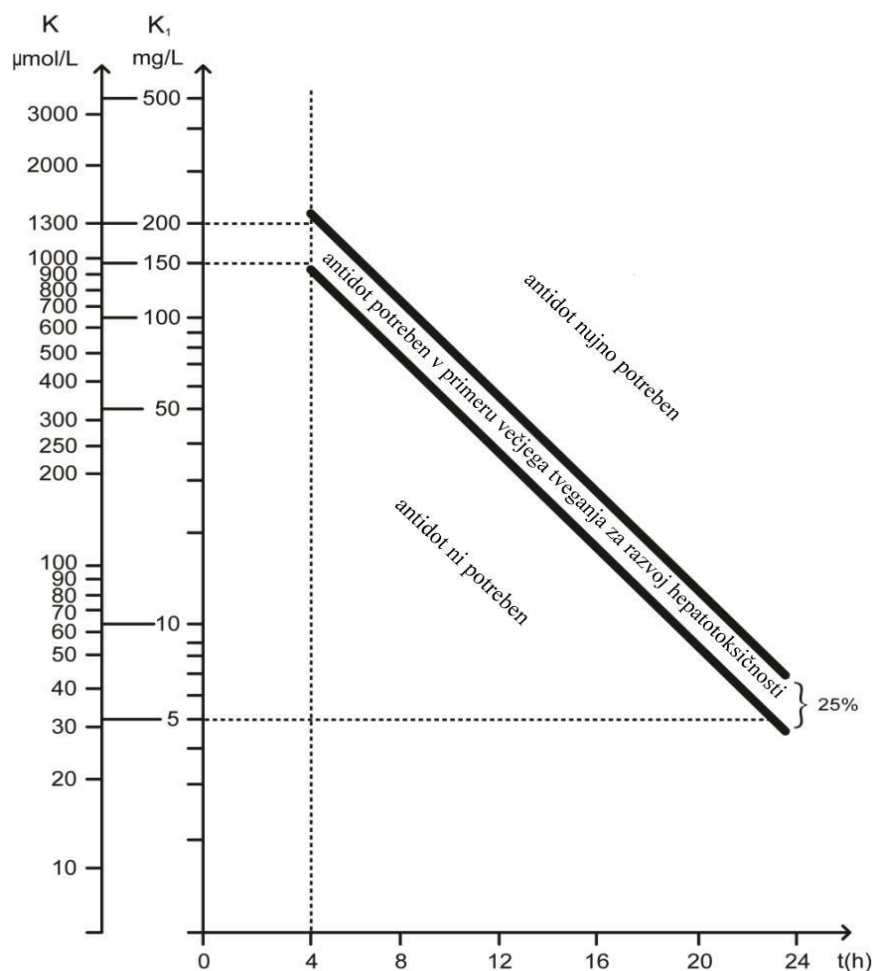
### **1.5.1. Klinična slika**

Zgodnji klinični znaki pri zastrupitvi s paracetamolom so pogosto blagi in nespecifični, iz njih velikokrat ne moremo sklepati na poznejšo hepatotoksičnost (23, 24). Potek same zastrupitve delimo v štiri faze. V prvi fazi (0,5–24 ur) se lahko pojavijo slabost, bruhanje, abdominalna bolečina, letargija, lahko pa so pacienti popolnoma asimptomatski. Jetrni testi so v mejah normale. Pri hujši zastrupitvi se lahko pojavita tudi motnja zavesti in presnovna acidoza (25, 26). V drugi fazi (24–72 ur) laboratorijsko že zaznamo znake hepatotoksičnosti. Najprej se zviša raven aminotransferaz, pride do blage hiperbilirubinemije ter podaljšanja protrombinskega časa, v določenih primerih se lahko pojavita tudi hipoglikemija in presnovna acidoza. V tretji fazi (72–96 ur) se pojavijo akutna jetrna odpoved z encefalopatijo, koma in redkeje tudi ledvična odpoved (27). V tej fazi ponavadi nastopi smrt, lahko zaradi fulminantne jetrne odpovedi, pogosteje pa kot posledica večorganske odpovedi (28). Četrta faza (4 dni–2 tedna) je čas regeneracije jeter pri preživelih pacientih. Jetrni testi se normalizirajo v 1–3 tednih, pri hudih zastrupitvah z veliko jetrno okvaro pa lahko obnova jeter traja tudi več mesecev (27).



## 1.6. Zdravljenje zastrupitve s paracetamolom

Glavni faktor, ki vpliva na potek zdravljenja, je serumska koncentracija paracetamola. Koncentracijo je potrebno določiti pri vsakem bolniku, ki naj bi vzel prevelik odmerek učinkovine (29). Pomembno je, da imamo informacijo o vzroku zaužitja, količini vzete učinkovine ter o farmacevtski obliki zaužitega pripravka. Vedeti moramo tudi, ali je šlo za enkratni prekomeren odmerek, ali za ponavljajoče odmerke ter kdaj je bil zaužit zadnji odmerek. Opredeliti je potrebno tudi dejavnike tveganja za razvoj hepatotoksičnosti, kot so kronični alkoholizem, kronično hujšanje ter določena zdravila, ki vplivajo na citokrom P450 (10, 13). Koncentracijo paracetamola določimo najprej 4 ure po zaužitju, kajti meritve, ki jih izvedemo prej, so lahko zavajajoče, saj do takrat absorpcija še ni dokončana. Visoka koncentracija paracetamola kaže na možnost razvoja hude jetrne okvare. Stopnjo toksičnosti določamo s pomočjo nomograma, ki kaže odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja učinkovine (Slika 3) (23, 30).



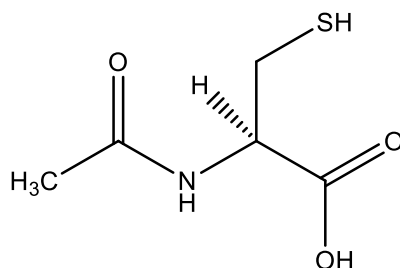
**Slika 3:** Rumack-Matthewsov nomogram odvisnosti serumskih koncentracij paracetamola od časa, ki je pretekel od zaužitja.

Bolniki, ki imajo koncentracijo paracetamola nad zgornjo premico (Rumack-Matthewsova krivulja), nujno potrebujejo antidot, tisti, ki imajo netoksično koncentracijo paracetamola v krvi (v grafu pod spodnjo premico), pa zdravljenja z antidotom ne potrebujejo. Bolniki, ki imajo izmerjeno serumsko koncentracijo paracetamola med obema premicama, naj bi antidot dobili le v primeru večjega tveganja za razvoj hepatotoksičnosti (povzeto po 31).

V eni uri po zaužitju potencialno hepatotoksičnega odmerka paracetamola je potrebno izpiranje (lavaža) želodca. Pri zaužitju prevelikega odmerka dodamo aktivno oglje in salinčno odvajalo, kar znatno zmanjša absorpcijo učinkovine. Pri zaužitju velikih količin paracetamola ter sočasem 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 (18, 32). Čim prej začnemo zdravljenje z antidotom, v kolikor je to potrebno.

### 1.6.1 *N*-acetilcistein

Specifični antidot pri zastrupitvah s paracetamolom je *N*-acetilcistein (NAC) (Slika 4). Pomembno je, da zdravljenje začnemo v 8 urah od zaužitja, ker s tem močno zmanjšamo tveganje za jetrno okvaro (33–35). NAC se hitro absorbira in metabolizira do cisteina, ki je direktni prekurzor v sintezi znotrajceličnega glutationa. Tako naj bi NAC regeneriral zaloge glutationa, hkrati pa naj bi tudi reduciral toksični presnovek NAPKI (Slika 2) nazaj v paracetamol (36).



**Slika 4:** Strukturna formula *N*-acetilcisteina.

NAC apliciramo pri akutnem zaužitju potencialno hepatotoksičnega odmerka ali ko določitev serumske koncentracije paracetamola ni možna. Aplikacija je potrebna tudi v primeru, ko ne vemo, kakšen odmerek paracetamola je bil zaužit, vendar pa lahko paracetamol zaznamo v

krvi. NAC je potreben, ko je serumska raven paracetamola na meji potencialne hepatotoksičnosti v Rumack-Matthewsovem nomogramu ali pri večdnevem prekomernem jemanju paracetamola (> 100 mg/kg/dan) (37).

Antidot lahko apliciramo v obliki peroralnega ali intravenskega pripravka. Poznamo 72-urni peroralni način dajanja NAC. Začetni odmerek je 140 mg/kg telesne mase (razredčen z vodo ali čajem do končne 5-odstotne raztopine), vzdrževalni pa 70 mg/kg telesne mase vsake 4 ure, največ 17 odmerkov. Drugi pristop je 20-urni intravenski način dajanja antidota - začetni odmerek je 150 mg/kg telesne mase v 250 mL raztopine v 60 minutah od zaužitja učinkovine, nato nadaljujemo s 50 mg/kg telesne mase v 500 mL raztopine v 4 urah, nazadnje pa s 100 mg/kg telesne mase v 1000 mL raztopine v času 16 ur. NAC raztopimo v 5-odstotni raztopini glukoze ali v fiziološki raztopini (13, 38). Splošno je sprejeto, da zdravljenje z antidotom poteka toliko časa, dokler ni serumska koncentracija paracetamola pod 10 mcg/mL ter so jetrni testi v mejah normale. Dajanje antidota podaljšamo, če so po zaključku izvajanja protokola prisotne nadterapevtske koncentracije paracetamola v krvi oziroma dokler se jetrna funkcija ne popravi (18). Dokazano sta učinkovita oba načina dajanja NAC. Peroralen način aplikacije je varnejši (39, 40), lahko se sicer pojavi bruhanje, takrat dodamo antiemetik. Intravenska aplikacija je potrebna, če pacient bruha, ko je peroralna oblika kontraindicirana (pankreatitis, poškodovano črevo itd.), pri jetrni odpovedi in pri pacientih, ki zavrnejo peroralno aplikacijo. Intravenski NAC lahko povzroči anafilaktično reakcijo. V takem primeru prekinemo dajanje za 30 minut, dodamo antihistaminik (klemastin) in nato počasi nadaljujemo z dajanjem infuzije (41).

## **1.7. Interakcije paracetamola s tramadolom**

Tramadol je sintezni opioid, ki je v prevelikem odmerku odgovoren za številne neželene učinke, kot so: izguba zavesti, serotoninški sindrom, epileptični napadi in redkeje hipotenzija ter srčno popuščanje. Izkazuje šibko agonistično delovanje na  $\mu$ -opioide receptorje ter je zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in serotonina (42). Tramadol ima dva primarna metabolita, *N*-desmetil tramadol in *O*-desmetil tramadol. Analgetični učinek tramadola je 10-krat šibkejši kot analgetični učinek kodeina, vendar pa ima njegov aktivni metabolit *O*-desmetil tramadol večjo afiniteto za  $\mu$ -opioide receptorje in posledično dvakrat večjo jakost delovanja kot tramadol (43, 44). Kljub nizki afiniteti za  $\mu$ -opioide receptorje je njegov analgetični učinek zaradi zaviranja ponovnega privzema noradrenalina in serotonina, s čimer

zavira bolečinske signale v hrbtenici, dovolj velik, da ga uporabljamo za uravnavanje šibke do zmerne bolečine (45, 46). Zaradi strukturne podobnosti tramadola venlafaksinu, ki prav tako zavira ponovni privzem noradrenalina in serotonina, bi lahko tramadol deloval podobno kot selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (47, 48).

Prvotno je tramadol veljal za varno učinkovino (49, 50), vendar pa v kombinaciji z antidepresivi, pomirjevali ali večjimi količinami etanola povzroča številne neželene učinke, ki so pogosto tudi posledica nepravilnega jemanja ali zlorab (51). Tramadol se v kombinaciji s paracetamolom uporablja za uravnavanje srednje do močne bolečine (52), vendar pa je njegova uporaba odsvetovana ob hkratnem jemanju etanola, pomirjeval in ostalih protibolečinskih ali psihotropnih učinkovin. Pri takih bolnikih lahko kombinacija paracetamola in tramadola poslabša delovanje CŽS in povzroči depresijo dihanja. Ob nenadni prekinitvi jemanja obeh učinkovin hkrati lahko pride do odtegnitvenega sindroma. Pojavijo se lahko anksioznost, potenje, nespečnost, bolečina, slabost, tremor, diareja in redkeje halucinacije. Bolniki, odvisni od zdravil, pogosto zaužijejo kombinacijo paracetamola in tramadola v prevelikih odmerkih, kar vodi do znakov toksičnosti, kot so: epileptični napadi, depresija dihanja, motnja zavesti, slabost, bruhanje in v najhujših primerih okvara jeter. V takih primerih je potrebna čimprejšnja aplikacija antidota NAC za potencialno hepatotoksične odmerke paracetamola, hkrati pa je zaradi motnje zavesti in depresije dihanja potrebna aplikacija antidota naloxona (53). Znano je, da tramadol zmanjša motiliteto gastrointestinalnega trakta in tako zakasni absorpcijo paracetamola, zato je potrebna najmanj dvojna meritev serumske koncentracije paracetamola. Prvo meritev je potrebno opraviti v 4 urah po zaužitju, drugo meritev pa v 8 urah, kajti do takrat naj bi se kljub delovanju tramadola absorbirala celotna količina paracetamola. Če je koncentracija paracetamola v krvi po 8 urah nad dovoljeno mejo, je potrebno dajanje antidota (54).

## **1.8. Interakcije paracetamola z učinkovinami, ki delujejo na živčevje**

Zdravila z delovanjem na CŽS so najpogosteje uporabljena skupina farmakoloških učinkovin (55). Mednje štejemo anestetike (npr. halotan, benzokain), analgetike (npr. morfin, acetilsalicilna kislina), antiepileptike (npr. fenobarbital, klonazepam), antiparkinsonike (npr. selegilin, levodopa), psiholeptike (npr. risperidon, klozapin, diazepam, barbital, flurazepam itd.), psihoanaleptike (fluoksetin, amfetamin, amitriptilin itd.) in še nekatere druge učinkovine

(rivastigmin, nikotin) (56). Številne od teh učinkovin povzročajo odvisnost, kar lahko vodi v preveliko in nepravilno jemanje zdravil in posledično zlorabo (57).

Številne zdravilne učinkovine, ki delujejo na CŽS, medsebojno interagirajo s paracetamolom. Določene povečajo jetrno presnovo paracetamola in posledično povišajo nastajanje toksičnih metabolitov. Na tak način delujejo antiepileptiki, npr. karbamazepin, ki z vplivom na metabolizem paracetamola poveča tveganje za hepatotoksičnost, hkrati pa lahko zmanjša analgetični in antipiretični učinek paracetamola (58). Kombinacija obeh učinkovin tudi poveča tveganje za pojav Stevens-Johnsonovega sindroma, toksične epidermalne nekrolize in sindroma eritema multiforme pri bolnikih z bipolarno motnjo, zato je uporaba obeh učinkovin hkrati odsvetovana (59). Fenobarbital, tudi antiepileptik, zavira glukuronidacijo paracetamola in s tem poveča tveganje za jetrno okvaro (60). Prav tako je znana interakcija med paracetamolom in benzodiazepini. Pri prenehanju jemanja benzodiazepinov lahko pride do odtegnitvenega sindroma, ki se pogosto kaže v obliki epileptičnih napadov in delirija. Znano je, da paracetamol lahko povzroči delirij pri otrocih, vendar pa je zelo malo podatkov o njegovem vplivu na CŽS pri odraslih. Kljub temu pa so znani primeri, kjer smrtni odmerek paracetamola v kombinaciji z benzodiazepini lahko podaljša stanje delirija ter povzroči pojav še enega, in sicer po tem, ko prvi delirij že mine (61). Odsvetovano je tudi hkratno jemanje paracetamola in določenih antidepresivov, ker paracetamol zmanjša učinek selektivnih zaviralcev serotonina, kot sta npr. sertralin in fluoksetin (62).

## **1.9. Zastrupitve s paracetamolom drugje po svetu**

Namerna zastrupitev s paracetamolom je v različnih evropskih državah odgovorna za številne primere hepatotoksičnosti in tudi veliko število smrti (63). Paracetamol naj bi bil v Veliki Britaniji najpogosteje vzeta učinkovina pri prekomernem jemanju zdravil. Preveliko jemanje je glavni razlog za akutno jetrno odpoved in je tudi vzrok za številne smrtne izide (64). Prav zaradi prevelikega števila zastrupitev s paracetamolom so v Veliki Britaniji leta 1998 sprejeli pravilnik o zmanjšanju velikosti pakiranja paracetamola na 16 tablet (8 gramov) v prodajalnah in bencinskih črpalkah ter na 32 tablet (16 gramov) v lekarnah. Na navodila za uporabo so natisnili posebna opozorila o nevarnosti prekomernega odmerjanja paracetamola ter tablete začeli pakirati v pretisne omote (63). Podoben zakon so sprejeli tudi na Irskem leta 2001, kjer so zmanjšali velikost pakiranja na 24 tablet v lekarnah ter 12 tablet v prodajalnah in bencinskih črpalkah. Po zakonu se lahko proda le po eno pakiranje na transakcijo. V Angliji

in Wales-u se je tako zmanjšalo število ljudi, ki so vzeli prevelik odmerek paracetamola, zmanjšalo se je tudi število smrti ter število bolnikov, ki so potrebovali presaditev jeter (65). Na Irskem naj bi se uvedba novega zakona po prvih dveh letih kazala v manjšem številu vzetih tablet pri posameznem prekomernem odmerjanju s paracetamolom. Kljub pomembnemu zmanjšanju števila smrti zaradi zastrupitev s paracetamolom v Veliki Britaniji se veliko zastrupitev še vedno konča s smrtnim izidom, zato so predlagali še dodatno zmanjšanje v številu pakiranja tablet. Zaradi različnega pakiranja tablet paracetamola v obeh državah je bila izvedena raziskava, s katero so želeli ugotoviti, ali velikost pakiranja lahko vpliva na zaužito število tablet pri prekomernem odmerjanju paracetamola in posledično na izid zastrupitve. Ugotovili so, da je število tablet, vzetih pri namernem prekomernem odmerjanju, velikokrat povezano z velikostjo pakiranja. Predvsem na Irskem ljudje večkrat zaužijejo takšno število tablet, kot je na voljo v pakiranju. Študija nakazuje, da naj bi bila manjša pakiranja tablet paracetamola na Irskem povezana z vzetim manjšim enkratnim prekomernim odmerkom paracetamola pri ženskah nad 35 letom starosti. Kljub razlikam v tej starostni skupini pa ni bila ugotovljena nobena pomembna razlika o vplivu velikosti pakiranja paracetamola v drugih starostnih skupinah (65).

Prav tako je paracetamol zelo pogosto uporabljen analgetik v Ameriki. Vsako leto naj bi šestim odstotkom odraslih ljudi izdali visoke odmerke paracetamola (> 4 gram/dan) in posledično je letno hospitaliziranih 30 000 bolnikov zaradi zastrupitve s paracetamolom. Polovica teh bolnikov naj bi prevelike odmerke paracetamola nenamerno zaužila v kombinaciji z opiodi, in sicer z namenom lajšanja bolečine. Pri 17% nenamernih zastrupitev s paracetamolom pa se pojavi okvara jeter (66). Leta 2012 so izvedli študijo o učinkovitosti novih opozoril o nevarnosti paracetamola na izdelkih, ki se izdajajo brez recepta. Opozorila so bila namenjena izobraževanju ljudi o nevarnosti vpliva paracetamola na okvaro jeter. Ljudem so naključno izdajali paracetamol z novimi ali starimi opozorili na zunanji ovojnini. Večina (74%) ljudi ni opazila novega opozorila na ovojnin, vendar je kar 68% ljudi že pred tem poznalo tveganje za hepatotoksičnost. Povprečna ocena za zaznavanje tveganja je bila glede na staro opozorilo znatno višja (72% proti 66%,  $p < 0,0001$ ). Ugotovili so, da je novo opozorilo na ovojnin pakiranja paracetamola učinkovito pri izboljšanju ozavešanja ljudi o nevarnosti vpliva paracetamola na okvaro jeter (67).

Leta 2008 je bil v slovenskem Zdravstvenem vestniku izdan članek o zastrupitvah z zdravili v Sloveniji. Paracetamol naj bi bil med zdravilnimi učinkovinami, zaužitimi v samomorilne

namene, na 12. mestu (68). Kljub temu pa je število zastupitev s paracetamolom v Sloveniji znatno manjše v primerjavi z državami drugje po svetu.

## 2. NAMEN DELA

Zastrupitve z zdravili so pogost razlog sprejema bolnikov v Center za zastrupitve Interne klinike Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana. Namen dela je ugotoviti pogostost in vrsto akutnih zastrupitev s paracetamolom samim ali v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami v UKC Ljubljana - brez bolnikov, premeščenih iz drugih bolnišnic - v obdobju od leta 1990 do 2014, glede na klinično sliko in potek zdravljenja. Pridobljeni podatki nam bodo omogočili pregled spreminjanja števila zastrupitev v daljšem časovnem obdobju ter povezavo zastrupitev z nekaterimi dejavniki, kot so spol, starost in okoliščine zastrupitve.

Naš namen je naprej pregledati skupno število zastrupitev s paracetamolom v obdobju 1990–2014 in ugotoviti, kakšno je bilo število zastrupitev v posameznem letu, ali je število zastrupitev v tem časovnem obdobju naraščalo ter kakšni so bili razlogi za morebitne spremembe. V nadaljevanju nas tudi zanima, ali na pogostost zastrupitve vplivata spol in starost bolnika. Preučili bomo tudi, če je šlo pri posameznikih za namerno ali nenamerno jemanje zdravil ter katera zdravila so bila najpogosteje vzeta in v kakšne namene.

Osredotočili se bomo na klinično sliko zastrupljenecv, zastrupljenih le s paracetamolom in tistih, ki so paracetamol vzeli v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami, ter pregledali, kakšen je bil način zdravljenja. Naš namen je tudi ugotoviti, ali so bile pogostejše zastrupitve le z enim samim zdravilom, ali so bile večkrat uporabljene kombinacije različnih zdravil ter katere kombinacije so bile najpogosteje uporabljene. Zanimalo nas bo, ali lahko določene simptome povežemo le s posameznim zdravilom ali kombinacijo večih zdravil.

Na koncu bomo izbrali najresnejše zastrupitve s paracetamolom in jih podrobneje razčlenili. Pri teh bolnikih nas bo zanimala serumska koncentracija paracetamola, njihove laboratorijske vrednosti ter aplikacija antidota. Na podlagi tega bomo poskušali ovrednotiti pogostost pojava jetrne okvare pri bolnikih, zastrupljenih s paracetamolom.



## **3. METODE DELA**

### **3.1. Preiskovanci**

V raziskavo smo vključili vse odrasle bolnike z akutno zastrupitvijo s paracetamolom ali kombinacijo paracetamola in drugih zdravilnih učinkovin, ki so bili obravnavani v Centru za zastrupitve Interne klinike UKC Ljubljana v letih 1990–2014.

Urgentne internistične ambulante interne klinike UKC Ljubljana so namenjene okoli 600.000 prebivalcem osrednje Slovenije. V naši nalogi bodo predstavljeni tisti, ki so prišli zaradi mono zastrupitev s paracetamolom ali zastrupitev s paracetamolom v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami.

### **3.2. Zbiranje podatkov**

V urgentnih internističnih ambulantah se vsak sprejem bolnika zabeleži v knjigi pregledanih bolnikov, kjer so zapisane vse napotne in odpustne diagnoze (ena ali več). V knjigo pregledanih bolnikov administratorica ob sprejemu bolnika vpiše osebne podatke bolnika ter vse napotne diagnoze, ki jih na napotnice vpiše napotni zdravnik. Ob zaključku zdravljenja v urgentni internistični ambulanti administratorica v knjigo vpiše še odpustne diagnoze, ki so jih ugotovili dežurni zdravniki internisti ob pregledu bolnika.

Pregledali smo vse knjige od leta 1990 do 2006 in pridobili podatke vseh bolnikov, zastrupljenih s paracetamolom ali v kombinacijah z drugimi učinkovinami. Nato smo iz bolnišničnega arhiva dobili celotne popise bolezni za te bolnike (zdravljene v letih 1990–2006). Bolnike, ki so bili obravnavani v letih 2007–2014, pa smo poiskali v bolnišničnem informacijskem sistemu Hipokrat s pomočjo iskanja po odpustnih diagnozah (MKB-10) in ključnih besedah ter pregledom vseh laboratorijskih meritev paracetamola v urgentnem laboratoriju UKC Ljubljana. Za te bolnike smo tako iz informacijskega sistema Hipokrat v elektronski obliki pridobili celotne popise bolezni z anamnezami, laboratorijskimi vrednostmi, poteki zdravljenja in odpustnimi diagnozami. Iz popisov bolezni smo nato za vse zastrupljence poiskali naslednje podatke:

- Spol
- Starost
- Okoliščine zastrupitve

- Vrsta in količina uporabljenega zdravila
- Čas zaužitja
- Klinična slika zastrupljenca
- Laboratorijski izvidi ob sprejemu
  - Serumski nivoji dušičnih retentov (sečnina, kreatinin)
  - Serumski nivoji jetrnih encimov (AST, ALT, LDH, gama GT...)
  - Serumski nivo kreatinin kinaze
  - Serumski nivo bilirubina (celotni, direktni)
  - Serumski nivo alkalne fosfataze
  - Serumski koncentracija glukoze
  - Serumski nivoji elektrolitov
  - Plinska analiza arterijske krvi (pH,  $\text{pHCO}_3$ )
  - Hemostaza (PČ, PČ-INR)
  - Koncentracija paracetamola v krvi v odvisnosti od časa
  
- Zdravljenje zastrupitve
  - Antidot
- Izid zastrupitve

### 3.3. Statistična obdelava podatkov

Podatke smo najprej obdelali s programom Excel, kjer smo analizirali spol, starost, okoliščine zastrupitve, klinične znake in simptome ter zdravljenje zastrupitve. Nato smo naredili statistično analizo s statističnim programom SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, ZDA).

Pri statistični analizi spola, okoliščin zastrupitve, izida zastrupitve, toksičnega odmerka, toksične koncentracije, aplikacije NAC, slabosti, bruhanja, motnje zavesti, diareje, lavaže želodca, aktivnega oglja, odvajala, antiemetika, infuzije in akutne jetrne okvare smo med skupinami uporabili Kruskal-Wallisov in Mann-Whitneyev test. Pri statistični analizi leta zastrupitve, starosti zastrupljenca, odmerka vzetega zdravila, serumske koncentracije paracetamola, laboratorijskih vrednosti glukoze, sečnine, kreatinina, bilirubina, kalija, natrija, alkalne fosfataze, AST, ALT, LDH, gama GT, PČ, PČ-INR, pH in  $\text{HCO}_3$  smo med skupinami

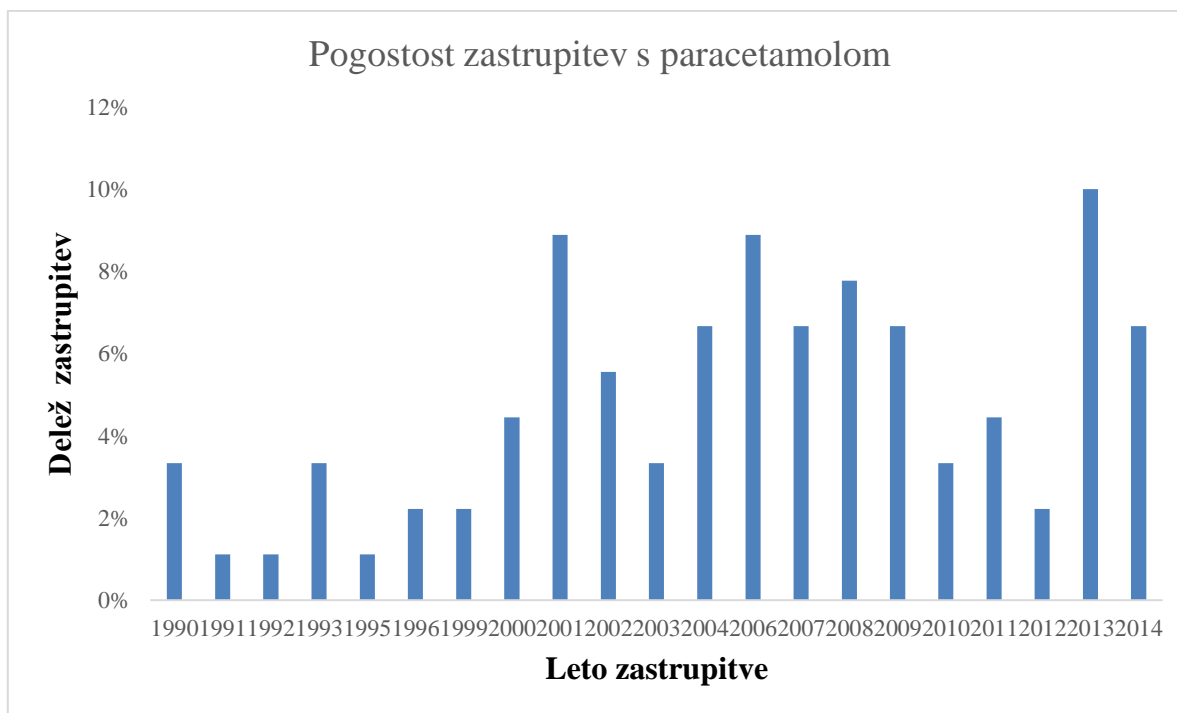
uporabili analizo variance za neodvisne vzorce (neponovljive meritve) z Bonferronijevo korekcijsko metodo.

Pri preizkušanju hipotez smo upoštevali raven tveganja alfa napake 5%.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Analiza pogostosti zastrupitev s paracetamolom v UKC Ljubljana v letih 1990–2014

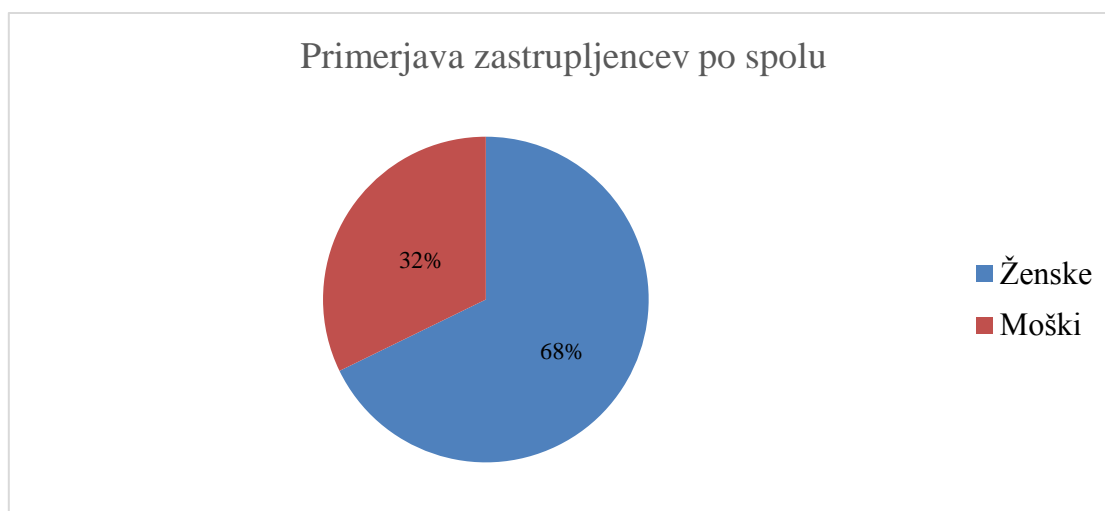
V obdobju od začetka leta 1990 do konca leta 2014 je bilo s paracetamolom v Ljubljanski regiji akutno zastrupljenih 90 bolnikov. Tukaj so všteti vsi bolniki, ki so se zastrupili ali s paracetamolom ali s kombinacijo paracetamola in drugih zdravilnih učinkovin. V analizo smo vključili vse bolnike, starejše od 15 let, ki so bili sprejeti preko urgentnih internističnih ambulant UKC Ljubljana. V raziskavo nismo vključili bolnikov premeščenih iz drugih bolnišnic. Število zastrupitev s paracetamolom je v tem obdobju v povprečju naraščalo, največji porast je bil viden v letih 1999–2001, ko se je število zastrupitev štirikrat povečalo. Leta 2012 se je število zastrupitev zmanjšalo, neposredno so v Center za zastrupitve sprejeli le 2 bolnika, zastrupljena s paracetamolom, število le-teh pa je nato spet naraslo naslednje leto (Slika 5).



**Slika 5:** Pogostost zastrupitev s paracetamolom v letih 1990–2014 glede na celotno število zastrupitev s paracetamolom v tem obdobju.

## 4.2. Analiza zastrupljenecv po spolu

V obdobju 1990–2014 so v Centru za zastrupitve UKC Ljubljana med bolniki, zastrupljenimi s paracetamolom, prevladovale ženske, teh je bilo 61 (68%), moških zastrupljenecv je bilo 29 (32%) (Slika 6). Najstarejša ženska, zastrupljena s paracetamolom, je bila stara 88 let, najmlajša je imela 15 let, povprečna starost ženskih bolnic pa je bila 33 let (SD=17,1). Najstarejši zastrupljeni moški je bil star 73 let, najmlajši 16 let, v povprečju pa je bila starost zastrupljenih moških 36 let (SD=15,9).



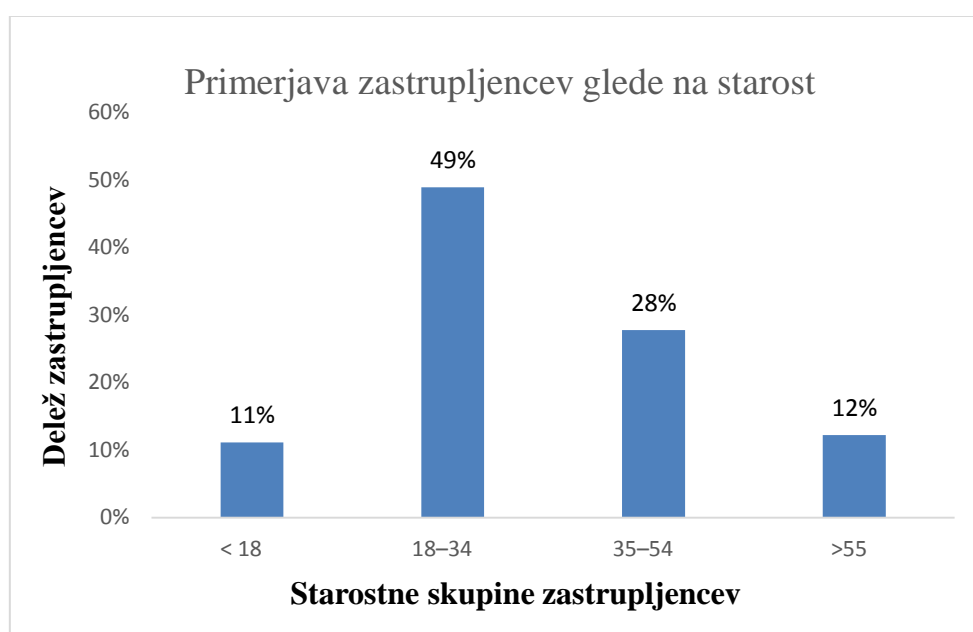
**Slika 6:** Odstotek zastrupljenecv glede na spol.

S statistično analizo smo statistično pomembno razliko glede na spol zastrupljenecv odkrili pri aplikaciji NAC ( $p=0,027$ ) in odvajala ( $p=0,024$ ), s parametričnim testom pa razliko v koncentraciji paracetamola v krvi ( $p=0,021$ ) in vrednosti kreatinina ( $p=0,001$ ). Veliko večji odstotek ženskih bolnic je dobil antidot in odvajalo. Prav tako so večjemu številu ženskih bolnic izmerili višjo serumsko koncentracijo paracetamola, kljub temu da ni bilo ugotovljene nobene pomembne razlike v zaužitem odmerku med spoloma.

## 4.3. Analiza zastrupitev glede na starost

Največje število zastrupljenecv (44 zastrupljenecv (48,9%)) je bilo v starostnem razredu med 18-34 let. Nekoliko manj (25 zastrupljenecv (27,8%)) je bilo starih 35–54 let, 10 bolnikov

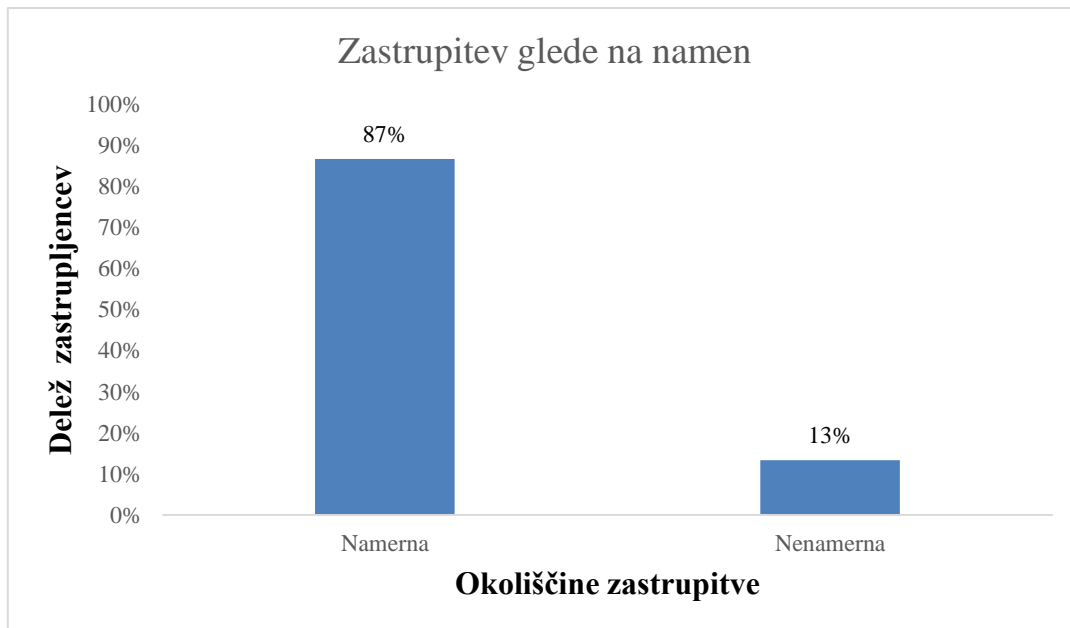
(11,1%) je bilo mlajših od 18 let, v najvišjem starostnem razredu, nad 55 let, pa je bilo 11 bolnikov (12,2%) (Slika 7). Od 44 bolnikov, ki so bili stari 18–34 let, je bilo 30 žensk in 14 moških. Prav tako je bilo več žensk v starostnem razredu 35–54 let, in sicer 16. Tudi v ostalih dveh starostnih skupinah so prevladovale ženske (9 žensk, ki so bile mlajše od 18 let, in 6 žensk, ki so bile starejše od 55 let). Zastrupitve s paracetamolom samim kot tudi v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, ter v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami, so bile najpogostejše v obeh srednjih starostnih razredih, torej pri bolnikih starih 18–54 let.



**Slika 7:** Primerjava zastrupljenecv glede na starostne razrede.

#### 4.4. Analiza zastrupitev glede na namen

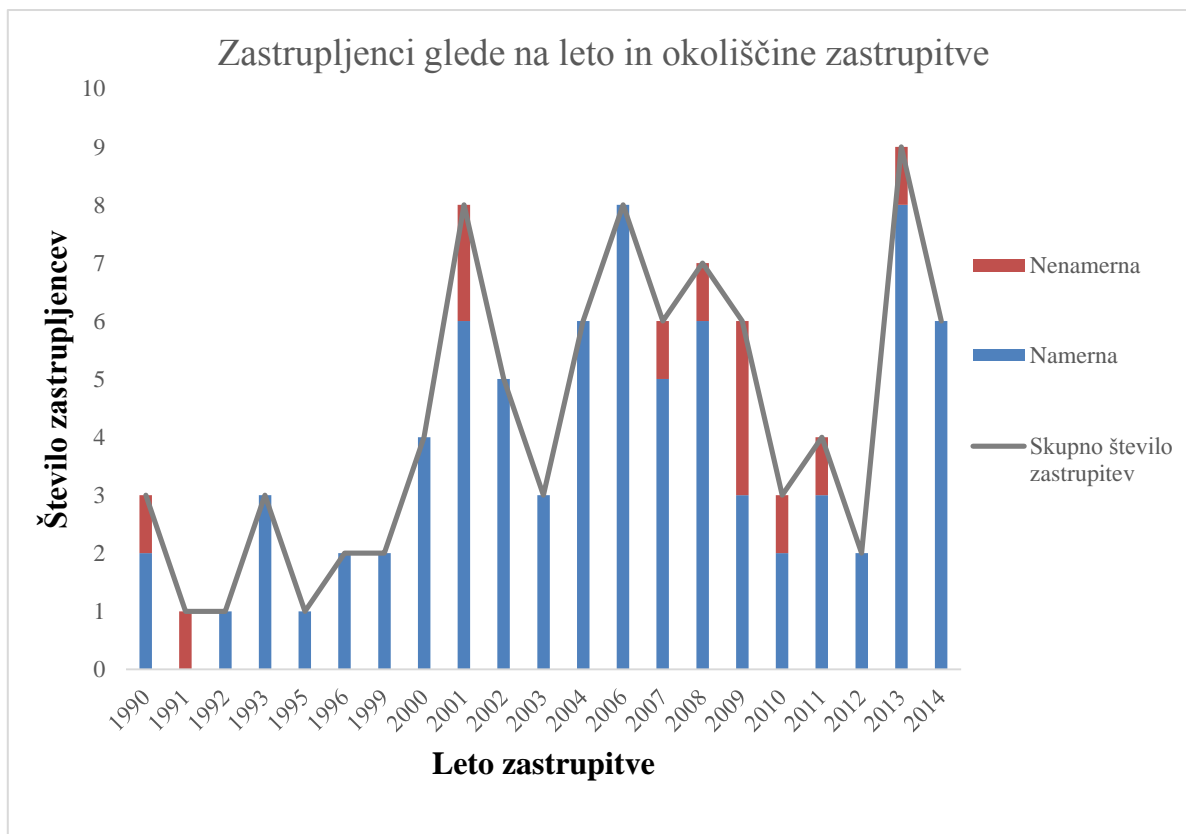
Večina zastrupitev s paracetamolom je bila namernih (87%), nenamernih zastrupitev je bilo 13% (Slika 8). Namerne zastrupitve so bile poskusi samomorov, vendar pa izid v nobenem primeru ni bil smrten. S paracetamolom se je namerno zastrupilo 53 žensk (59% vseh zastrupitev) in 25 moških (28% vseh zastrupitev). Najstarejša ženska, ki je namerno vzela prevelik odmerek paracetamola, je bila stara 88 let, najstarejši moški pa 73 let. Oba zastrupljenca sta vzela paracetamol v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje.



**Slika 8:** Procentualna razdelitev zastrupljenecv glede na namen vzetega zdravila.

Razliko, ki je bila statistično pomembna, smo glede na okoliščine zastrupitve odkrili med posameznimi skupinami zdravil (mono zastrupitve (1. skupina), zastrupitve, kjer je bil paracetamol vzet v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje (2. skupina), ter zastrupitve, kjer je bil paracetamol vzet z ostalimi zdravilnimi učinkovinami (3. skupina)) ( $p=0,004$ ). Namerna zastrupitev je bila pogostejša pri bolnikih, ki so paracetamol zaužili v kombinaciji z drugimi učinkovinami (2. in 3. skupina zdravil). Statistično razliko smo opazili tudi pri lavaži želodca ( $p=0,005$ ), ki je bila pogosteje opravljena pri ljudeh, ki so se namerno zastrupili. Pomembna razlika med namernimi in nenamernimi zastrupitvami je bila vidna tudi pri starosti bolnikov ( $p=0,011$ ). Namerne zastrupitve so bile pogostejše kot nenamerne, vendar pa je bila še dodatna razlika vidna pri bolnikih med 15-40 letom starosti, ko so te še narasle.

Število zastrupitev je v 25-letnem obdobju, ki smo ga analizirali, v povprečju naraščalo. Prav tako je v povprečju naraščalo število namernih zastrupitev s paracetamolom (Slika 9). Največji porast števila zastrupitev je viden v letu 2013, ko je naraslo tudi število namernih zastrupitev. Od bolnikov, ki so namerno vzeli prevelik odmerek zdravilnih učinkovin, jih je 9 (12%) vzelo le paracetamol, ostalih 69 (88%) pa je paracetamol vzelo v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje in v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami.

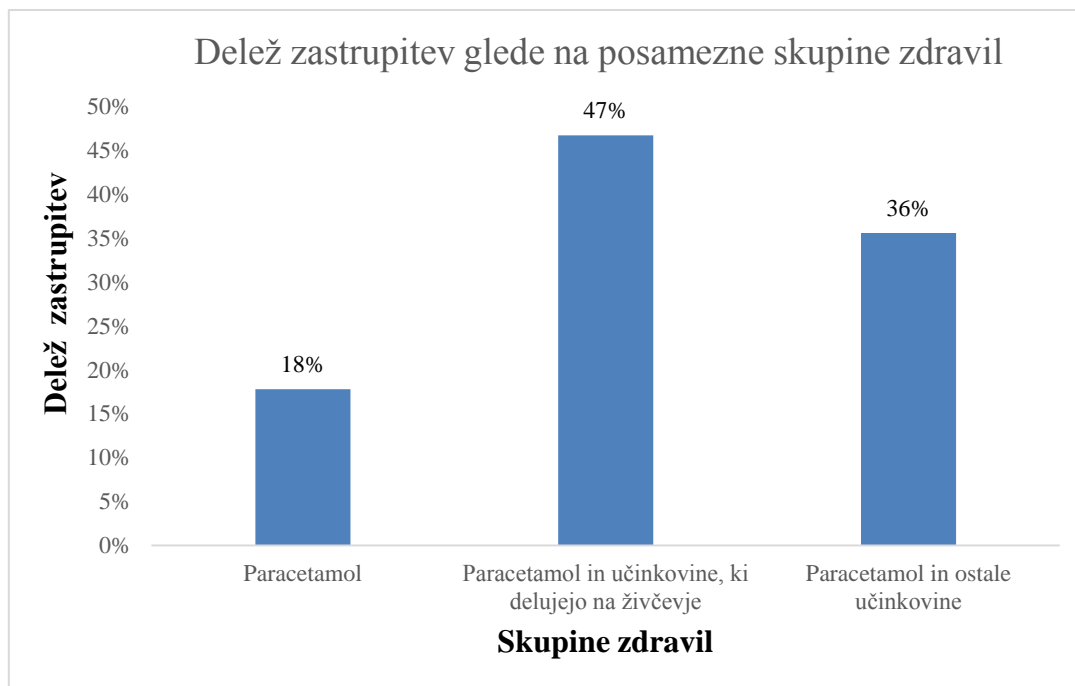


**Slika 9:** Spreminjanje števila zastrupljencev glede na okoliščine in leto zastrupitve.

#### **4.5. Analiza mono zastrupitev s paracetamolom in zastrupitev paracetamola v kombinacijah z drugimi zdravili**

Zastrupitve smo razdelili na tri skupine: mono zastrupitve (1. skupina), zastrupitve, kjer je bil paracetamol vzet v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje (2. skupina), ter zastrupitve, kjer je bil paracetamol vzet z ostalimi zdravilnimi učinkovinami (3. skupina), npr. šibkimi analgetiki, antipiretiki, antibiotiki, antihipertenzivi itd. Sam paracetamol je vzelo 16 bolnikov (18%), 42 bolnikov (47%) ga je vzelo hkrati z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, ostalih 32 zastrupljencev (35%) pa je zaužilo paracetamol v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami (Slika 10).





**Slika 10:** Procentualni prikaz bolnikov, zastupljenih z različnimi kombinacijami zdravil.

V skupini bolnikov, ki so se zastupili le s paracetamolom, je bilo namernih zastupitev 9 (10% vseh zastupitev), nenamernih pa 7 (8% vseh zastupitev). Bolnikov, ki so namerno vzeli kombinacijo paracetamola in učinkovin, ki delujejo na živčevje, je bilo 39 (44% vseh zastupitev), nenamerno pa 3 (3% vseh zastupitev). Istočasno sta paracetamol in določene druge zdravilne učinkovine nenamerno zaužila 2 bolnika (2% vseh zastupitev), ostalih 30 (34% vseh zastupitev) bolnikov pa namerno.

Od 16 bolnikov, ki so se zastupili le s paracetamolom, so bili 4 moški in 12 žensk (13% vseh zastupljenecv). S paracetamolom v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, se je zastupilo 15 moških in 27 žensk (30% vseh zastupljenecv), pri zastupitvah s paracetamolom v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami pa so prav tako prevladovale ženske, ki jih je bilo 22 (25% vseh zastupljenecv). Kombinacija paracetamola in učinkovin, ki delujejo na živčevje, je bila najpogosteje vzeta kombinacija, vzelo jo je namreč 27 ženskih bolnic in 15 moških.

**Tabela 1:** Statistične razlike med bolniki, ki so zaužili posamezne skupine zdravil.

	<b>Paracetamol (N=16)</b>	<b>Paracetamol v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje (N=42)</b>	<b>Paracetamol v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami (N=32)</b>	<b>p</b>
Okoliščine (namerna zastrupitev)	9	39	30	,000 * / **
Povprečen odmerek paracetamola (gram)	15,0 ± 7,10	9,02 ± 6,00	9,74 ± 6,65	,008 *
Toksični odmerek paracetamola	15	20	21	,220
Toksična koncentracija	8	6	3	,014 * / **
Bruhanje	7	12	10	,541
N-acetilcistein	14	13	13	,001* /**
N-acetilcistein per os	8	9	11	,100
N-acetilcistein intravensko	7	6	3	,010 * / **
Motnja zavesti	4	29	3	,000 * /***
Bilirubin celoten (µmol/L)	18,8 ± 17,8	11,4 ± 6,3	12,3 ± 7,2	,007 * / **
PČ (sekunda)	0,74 ± 0,26	0,89 ± 0,10	0,88 ± 0,12	,022 * / **
PČ-INR	1,38 ± 0,55	0,09 ± 0,11	1,12 ± 0,11	,012 * /**

Statistično pomembna razlika:  $p < 0,05$

Statistično pomembna razlika med bolniki, ki so zaužili prvo ali drugo skupino zdravil: \*

Statistično pomembna razlika med bolniki, ki so zaužili prvo ali tretjo skupino zdravil: \*\*

Statistično pomembna razlika med bolniki, ki so zaužili drugo ali tretjo skupino zdravil: \*\*\*

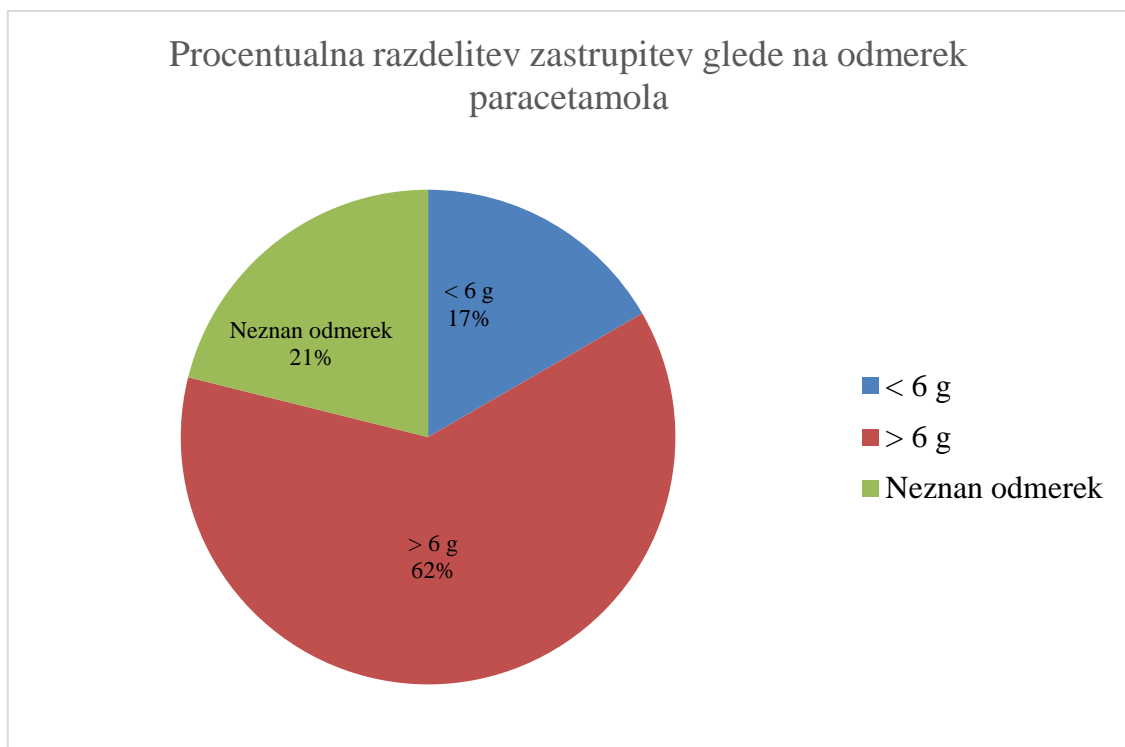
Statistično značilne razlike med bolniki, ki so zaužili posamezne skupine zdravil, smo dobili pri okoliščinah zastrupitve, zaužitem odmerku paracetamola, toksični koncentraciji, aplikaciji antidota, aplikaciji antidota intravensko, prisotnosti motnje zavesti in laboratorijskih vrednostih (PČ, PČ-INR in bilirubin) (Tabela 1). Med bolniki, ki so zaužili prvo in drugo skupino zdravil, je prišlo do razlike v okoliščinah zastrupitve ( $p=0,001$ ). Bolniki, ki so vzeli kombinacijo učinkovin, ki delujejo na živčevje, in paracetamola, so to v večih primerih naredili namenoma, pri samem paracetamolu pa je bila zastrupitev večkrat nenamerna. Bolniki z mono zastrupitvijo so večkrat zaužili večji odmerek paracetamola ( $p=0,006$ ) in imeli tudi v večih primerih izmerjeno toksično serumsko koncentracijo paracetamola ( $p=0,028$ ). Razlika je bila opazna tudi pri aplikaciji antidota ( $p=0,000$ ), prav tako pa tudi pri aplikaciji le tega intravensko ( $p=0,017$ ), ki so ga večkrat prejeli bolniki, zastrupljeni s samim paracetamolom. Bolniki, ki so zaužili tudi učinkovine, ki delujejo na živčevje, so imeli v večjem številu prisotno motnjo zavesti ( $p=0,003$ ). Pri bolnikih, ki so zaužili samo paracetamol, so bile vrednosti PČ večkrat znižane ( $p=0,029$ ), vrednosti PČ-INR ( $p=0,012$ ) pa večkrat zvišane, poleg tega je od mejnih vrednosti odstopal tudi bilirubin ( $p=0,048$ ). Med tema dvema skupinama bolnikov pri zaužitju toksičnega odmerka paracetamola statistično pomembnih značilnosti nismo odkrili niti ni bilo razlik v pogostosti pojava bruhanja in aplikacije NAC v per os obliki.

Prav tako so bile vidne statistične razlike med bolniki, ki so zaužili prvo in tretjo skupino zdravil, in sicer pri okoliščinah zastrupitve, kjer so bile kombinirane zastrupitve pogostejše ( $p=0,002$ ). Antidot je bil pogosteje uporabljen pri mono zastrupitvah ( $p=0,002$ ), prav tako tudi intravenska oblika NAC ( $p=0,006$ ). Izmerjena toksična koncentracija paracetamola je bila pri mono zastrupitvah v večih primerih višja ( $p=0,006$ ). Nekatere laboratorijske vrednosti so bile statistično različne med obema skupinama, bilirubin celoten ( $p=0,048$ ) je bil pri mono zastrupitvah pogosteje nad dovoljeno mejo, prav tako je bil večkrat nad mejo tudi PČ-INR ( $p=0,037$ ). Pri mono zastrupitvah so bile pogostejše nižje vrednosti PČ ( $p=0,045$ ) (Tabela 1).

Med bolniki, ki so zaužili kombinacijo paracetamola z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, in tistimi, ki so zaužili paracetamol v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami, smo našli statistično pomembno značilnost pri pojavu motnje zavesti ( $p=0,000$ ), kjer se je ta pogosteje pojavila pri bolnikih, ki so vzeli tudi učinkovine z delovanjem na živčevje (Tabela 1).

#### 4.6. Analiza vzete količine paracetamola

Zastrupitve s paracetamolom smo podrobneje preučili glede na količino zaužitega paracetamola. Pri 71 bolnikih (79%) je bila zaužita količina znana, za ostale bolnike (21%) nismo imeli podatka o odmerku paracetamola. Odmerek paracetamola smo razdelili na tri skupine: pod 6 gramov, nad 6 gramov in na skupino, kjer odmerek vzetega paracetamola ni bil poznan. Dovoljen odmerek paracetamola je zaužilo 17% vseh bolnikov, neznano količino paracetamola 21%, ostali pa so zaužili toksičen odmerek paracetamola (Slika 11).



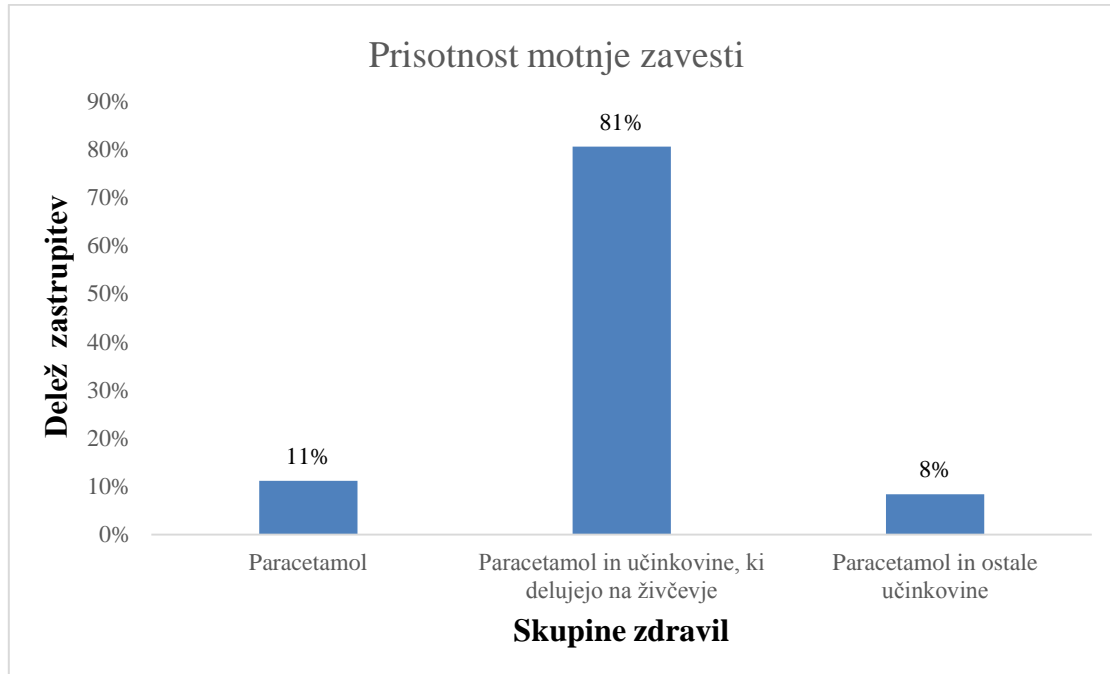
**Slika 11:** Grafični prikaz deležev bolnikov, ki so zaužili različne odmerke paracetamola.

V skupini bolnikov, ki so zaužili netoksičen odmerek paracetamola, je bilo 10 žensk in 5 moških, od tega je bilo 13 zastrupitev (87%) v tej skupini namernih. V skupini zastrupljenec, ki so vzeli nad 6 gramov (toksičen odmerek) učinkovine, so ponovno prevladovali ženske (40 žensk), moških je bilo 16. V tej skupini je bilo 48 namernih zastrupitev (86%). Za ostalih 19 bolnikov (11 žensk, 8 moških) ni znano, kakšen odmerek paracetamola so zaužili.

Statistično pomembna razlika je bila glede na odmerek zaužitega paracetamola vidna med bolniki, ki so zaužili le paracetamol, in tistimi, ki so paracetamol zaužili v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje ( $p=0,006$ ).

#### 4.7. Klinični znaki in simptomi zastrupitve s paracetamolom

Kot klinične znake in simptome zastrupitve s paracetamolom smo upoštevali: slabost, bruhanje, drisko in motnjo zavesti. Motnja zavesti se je pojavila pri 36 bolnikih (40% vseh zastrupljenecv), od tega pri 24 ženskah in 12 moških. Najpogosteje je bila motnja zavesti prisotna pri bolnikih, ki so paracetamol zaužili skupaj z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, in sicer pri 29 bolnikih (81% vseh bolnikov z motnjo zavesti). Pojavila se je tudi pri 4 bolnikih, ki so zaužili le paracetamol, torej v 25% glede na mono zastrupitve, v skoraj 5% glede na vse obravnavane zastrupitve in 11% glede na vse primere motnje zavesti. Nekoliko manj pogosto je bila motnja zavesti prisotna pri bolnikih, ki so zaužili tretjo skupino zdravil, in sicer v treh primerih (8% vseh bolnikov z motnjo zavesti) (Slika 12).



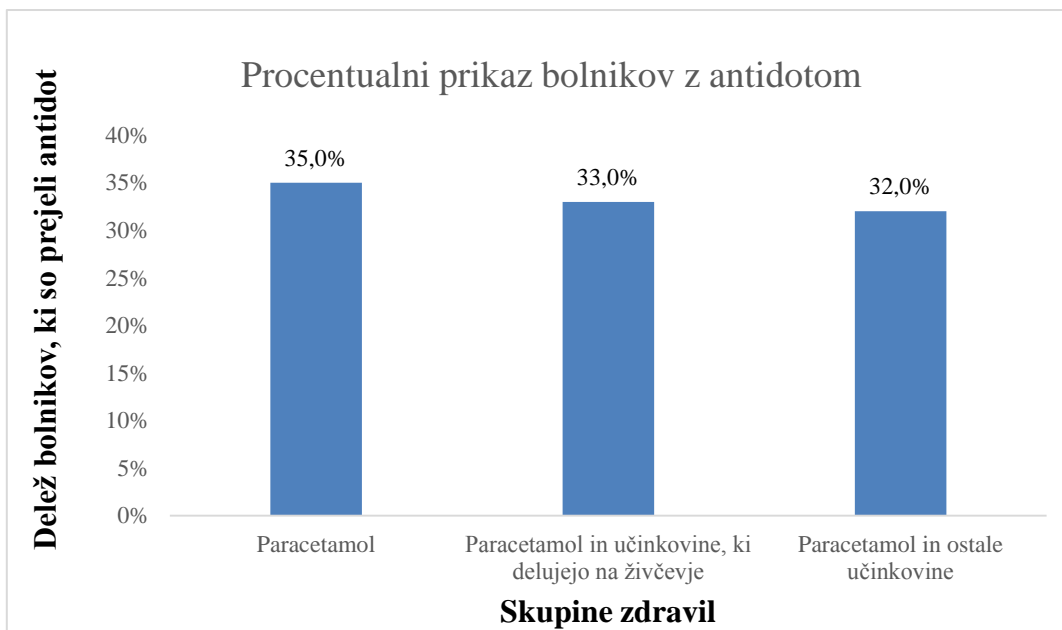
**Slika 12:** Procentualni prikaz prisotnosti motnje zavesti.

Slabost se je pojavila pri 31 bolnikih, torej pri 34% vseh zastupljenecv. Od teh je bilo 21 žensk in 10 moških. Bruhalo je 29 bolnikov (32%), od tega je bilo 26 bolnikom tudi slabo, 3 pa so bruhalo kljub odsotnosti predhodnje slabosti. Drisko sta imela dva zastupljenca (ena ženska in en moški), ženski ni bilo slabo in ni bruhalo, moškemu pa je bilo slabo in je tudi bruhal. Ta bolnik je imel tudi motnjo zavesti. Od vseh 90 bolnikov je torej eden imel drisko, motnjo zavesti, mu je bilo slabo in je bruhal. Slabost, bruhanje in motnja zavesti so bili hkrati prisotni pri 9 bolnikih (10%). Najpogosteje so bruhalo bolniki, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola, in sicer v 24 primerih (27% vseh zastupitev). Od bolnikov, ki so zaužili netoksičen odmerek paracetamola, je bruhalo 4% bolnikov, motnjo zavesti pa je imelo 6% teh bolnikov. Motnja zavesti je bila najpogosteje prisotna pri bolnikih, ki so zaužili nad 6 gramov paracetamola, in sicer pri 22% vseh bolnikov.

#### **4.8. Analiza zdravljenja zastupitev s paracetamolom**

Lavažo želodca, aktivno oglje in odvajalo je hkrati dobilo 54 bolnikov (60%). Lavažo so naredili 55 bolnikom (61%), aktivno oglje je dobilo 76 bolnikov (84%) in odvajalo 74 bolnikov (82%). Antiemetik je dobilo 17 zastupljenecv (19%), infuzijo pa 49 zastupljenecv (54%). Vse naštetu je dobilo 10 bolnikov, od tega jih je bilo 8 ženskega in 2 moškega spola. Oba moška sta paracetamol (> 6 gramov) v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, vzela namerno, prav tako so paracetamol namerno zaužile v prevelikem odmerku tudi vse od teh 8 bolnic.

Antidot NAC je prejelo 40 bolnikov (45%), od tega 16 intravensko in 28 per os, v obeh oblikah hkrati so ga dobili 4 bolniki (5%). Od bolnikov, ki so se zastupili le s paracetamolom, jih je 7 prejelo NAC intravensko in 8 per os, eden je dobil obe obliki (35% bolnikov glede na vse bolnike z antidotom). Od tistih, ki so se zastupili s paracetamolom v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, jih je dobilo antidot 6 intravensko in 9 per os, dva bolnika v obeh oblikah (33% bolnikov glede na vse bolnike z antidotom). Od tistih bolnikov, ki so paracetamol zaužili v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami, pa so antidot intravensko dobili 3 bolniki in 11 peroralno, eden ga je dobil v obeh oblikah (32% bolnikov glede na vse bolnike z antidotom) (Slika 13).



**Slika 13:** Prikaz deležev bolnikov, ki jim je bil apliciran antidot *N*-acetilcistein glede na zaužito kombinacijo učinkovin.

#### 4.8.1. Analiza bolnikov, ki so prejeli antidot

Motnja zavesti se je pojavila pri 36 bolnikih (40%), od tega jih je antidot dobilo 14 (39% vseh bolnikov z motnjo zavesti) (Slika 14). Od teh 14 bolnikov jih je 7 prejelo antidot intravensko in 10 per os, 3 bolniki so hkrati prejeli obe obliki.



**Slika 14:** Procentualni prikaz bolnikov z motnjo zavesti, katerim je bil apliciran antidot *N*-acetilcistein.

Bolnikov, pri katerih se je pojavil vsaj en klinični znak ali simptom (slabost, bruhanje, driska, motnja zavesti), je bilo 61 (68%). Najbolj pogosto je do kliničnih znakov ali simptomov zastrupitve prišlo pri odmerkih nad 6 gramov in ti bolniki so tudi v največjem številu prejeli antidot. Pri zaužitju netoksičnih odmerkov paracetamola se je pri 19 bolnikih (21%) pojavil vsaj en klinični znak ali simptom, vendar sta le 2 bolnika dobila NAC (Tabela 2).

**Tabela 2:** Prikaz pogostosti prisotnosti kliničnih znakov in simptomov ter posledična aplikacija antidota.

Odmerek (gram)	Število in odstotek* bolnikov z vsaj enim simptomom/znakom zastrupitve	Število in odstotek** bolnikov z vsaj enim simptomom/znakom, ki so prejeli antidot NAC
≤ 6 gram	19 (31%)	2 (7%)
> 6 gram	30 (49%)	24 (83%)
Brez podatka	12 (20%)	3 (10%)

Odstotki so podani glede na bolnike, pri katerih je bil prisoten vsaj en klinični znak ali simptom: \*

Odstotki so podani glede na bolnike, pri katerih je bil prisoten vsaj en klinični znak ali simptom in so prejeli NAC: \*\*

#### 4.9. Analiza meritev serumske koncentracije paracetamola

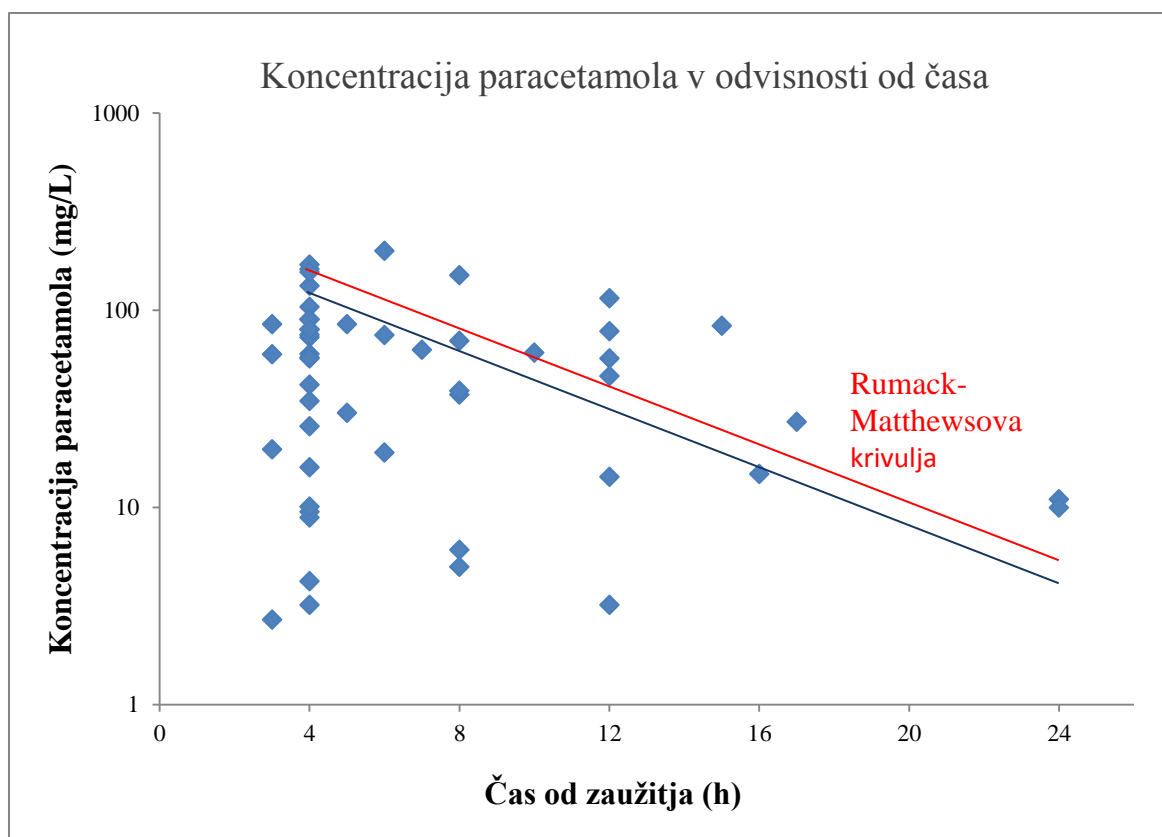
Koncentracijo paracetamola v krvi so izmerili 52 zastrupljencem (58%). Od tega večini (63% bolnikov, ki jim je bila izmerjena koncentracija paracetamola) po 4 urah (tukaj smo upoštevali tudi koncentracije, izmerjene po 3, 5 in 6 urah). Osem ur (tukaj smo upoštevali tudi koncentracije, izmerjene po 7 urah) po zaužitem prekomernem odmerku so koncentracijo izmerili 7 bolnikom (14% bolnikov, ki jim je bila izmerjena koncentracija paracetamola), preostalim 12 bolnikom (23% bolnikov, ki jim je bila izmerjena koncentracija paracetamola) pa kasneje (Slika 15).





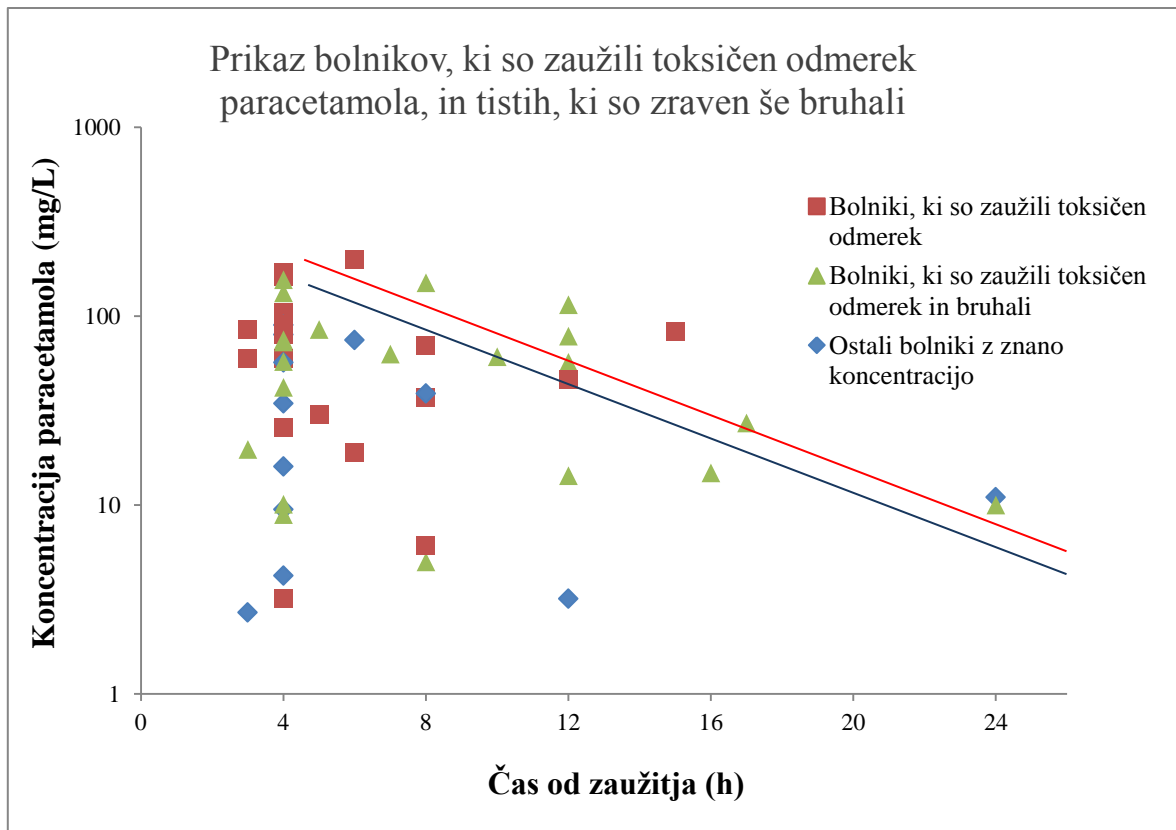
**Slika 15:** Prikaz deležev zastrupljenцев, ki jim je bila izmerekjna serumska koncentracija paracetamola glede na časovni okvir.

Od 33 bolnikov, ki jim je bila izmerekjna koncentracija paracetamola po 4 urah, so imeli 4 bolniki koncentracijo paracetamola nad 140 mg/L. Vsi 4 bolniki so namerno zaužili toksičen odmerek paracetamola, vsi so dobili protistrup NAC, le eden pa je dobil tako lavažo želodca kot tudi aktivno oglje, odvajalo, antiemetik in infuzijske raztopine. Trije so dobili NAC intravensko, eden pa peroralno. Po 8 urah od zaužitja prevelikega odmerka sta imeli dve bolnici od 7 bolnikov koncentracijo paracetamola v krvi nad 70 mg/L. Obe sta vzeli toksičen odmerek paracetamola, ena z namenom samomora, druga nenamerno. Dobili sta NAC intravensko ter aktivno oglje in odvajalo. Ostalim 12 bolnikom pa so koncentracijo paracetamola v krvi izmerekjali kasneje (1 po 10 urah, 6 po 12 urah, 1 po 15 urah, 1 po 16 urah, 1 po 17 urah in 2 po 24 urah).



**Slika 16:** Graf prikazuje serumske koncentracije paracetamola v logaritmski odvisnosti od časa.

Analizirali smo bolnike glede na toksično koncentracijo paracetamola v krvi. Primerjali smo bolnike, ki so v zgornjem grafu pod/nad premico (Slika 16), ki predstavlja tiste vrednosti koncentracij paracetamola, pri katerih je potrebno začeti zdravljenje z NAC v primeru večjega tveganja za hepatotoksičnost. Druga, višja premica (Rumack-Matthew) pa predstavlja mejo, nad katero je aplikacija NAC nujno potrebna.



**Slika 17:** Prikaz bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola, in tistih, ki so po zaužitju toksičnega odmerka bruhal.

Od 56 bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola, smo imeli podatek o koncentraciji v odvisnosti od časa za 41 bolnikov, ki smo jih vnesli v Sliko 17. Od teh 41 jih je bruhalo 21. Pri ostalih 11 bolnikih, ki smo jih tudi vnesli v graf, smo imeli podatke o koncentraciji paracetamola v odvisnosti od časa, vendar niso zaužili toksičnega odmerka paracetamola in niso bruhal (Slika 17). Za 3 bolnike, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola in so bruhal, nimamo podatka o koncentraciji paracetamola v krvi, zato jih v graf nismo mogli vnesti. Bolnikov, ki so zaužili toksični odmerek paracetamola, niso pa imeli toksične koncentracije, je bilo 40, od tega jih je bruhalo 11.

Statistično pomembno razliko smo glede na toksično koncentracijo odkrili pri bolnikih, ki so zaužili različne skupine zdravil ( $p=0,008$ ). Toksično koncentracijo je imelo največ tistih bolnikov, ki so se zastupili le s paracetamolom. Pri prevelikih serumskih koncentracijah smo našli statistično pomembno razliko tudi pri aplikaciji intravenske oblike antidota ( $p=0,000$ ) in pojavu jetrne okvare ( $p=0,005$ ). S parametričnim testom smo odkrili tudi statistično

pomembno razliko v odmerku paracetamola ( $p=0,000$ ) in laboratorijski vrednosti PČ ( $p=0,026$ ) glede na toksično koncentracijo. Našli smo tudi razliko v PČ-INR ( $p=0,055$ ), vendar ta ni bila statistično pomembna.

#### **4.9.1. Analiza bolnikov s toksično serumsko koncentracijo paracetamola**

Od tistih bolnikov, ki so jim izmerili koncentracijo paracetamola v krvi, jih je imelo 16 le to nad dovoljeno mejo, kar se vidi na Sliki 16.

Štiri bolnice so imele po **4 urah** od zaužitja izmerjeno serumsko koncentracijo nad dovoljeno mejo. Vse so namenoma zaužile toksičen odmerek paracetamola, dve sta imeli mono zastrupitev, dve pa sta zaužili paracetamol v kombinaciji z drugimi učinkovinami (ena je poleg paracetamola zaužila ketoprofen, druga pa naproksen in etanol). Vse štiri so prejele antidot (3 intravensko in 1 per os). Dvema zastrupljenkama je bilo slabo in sta bruhalo, motnje zavesti ni imela nobena. Vsem so dali aktivno oglje in odvajalo, lavaža želodca pa je bila opravljena pri treh bolnicah. Pri nobeni od bolnic ni bilo večjih odstopanj v laboratorijskih vrednostih in ni prišlo do jetrne okvare.

En moški bolnik je imel po **6 urah** izmerjeno toksično serumsko koncentracijo 200 mg/L. Namerno je zaužil toksičen odmerek paracetamola in prejel NAC intravensko, aktivno oglje, odvajalo in lavažo želodca, vendar pa se jetrna okvara ni razvila.

Dve bolnici sta imeli po **8 urah** toksični koncentraciji paracetamola v krvi, ena 70 mg/L in druga 150 mg/L. Prva je nenamerno zaužila toksičen odmerek paracetamola, dobila je aktivno oglje, odvajalo in NAC intravensko, razvila se je tudi jetrna okvara (AST 1.44  $\mu$ kat/L, ALT 1.97  $\mu$ kat/L, LDH 5.97  $\mu$ kat/L, Gama GT 0,64  $\mu$ kat/L). Druga je namerno zaužila toksično kombinacijo paracetamola, karvedilola in naproksena. Bilo ji je slabo in je bruhalo ter imela motnjo zavesti. Opravljena je bila lavaža, dobila je aktivno oglje, odvajalo, infuzijske raztopine in NAC intravensko. Pri tej bolnici se jetrna okvara ni razvila.

Moški zastrupljenec je imel po **10 urah** izmerjeno toksično serumsko koncentracijo 61 mg/L. Namerno je zaužil toksično kombinacijo paracetamola in zolpidema, po kateri mu je bilo slabo, je bruhal, imel drisko in motnjo zavesti. Opravljena je bila lavaža, dobil je aktivno oglje, odvajalo, infuzijske raztopine, antiemetik in NAC per os. Imel je metabolno acidozo in znake akutne ledvične okvare.

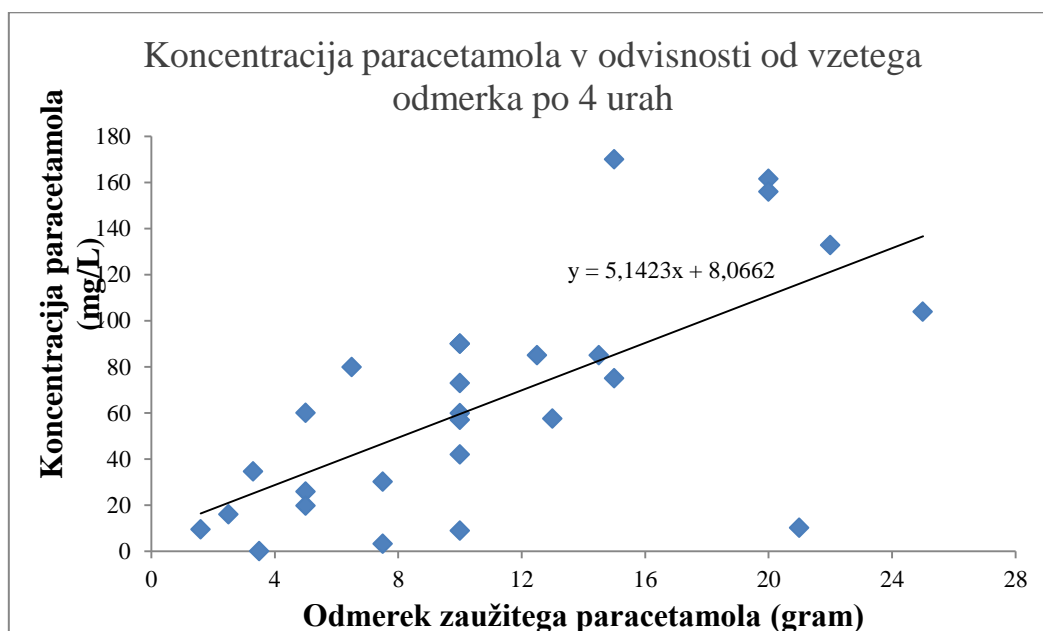
Štiri bolnice so imele po **12 urah** v krvi toksično koncentracijo paracetamola. Prva bolnica je zaužila toksičen odmerek paracetamola, postalo ji je slabo in je bruhalo. Opravljena je bila lavaža, dobila je aktivno oglje, odvajalo, antiemetik, infuzijske raztopine in NAC. Že ob sprejemu je imela znake akutne jetrne okvare in metabolno acidozo (opisan klinični primer 1). Druga bolnica je zaužila toksičen odmerek paracetamola v kombinaciji z midazolamom, etanolom in naproksenom ter imela koncentracijo paracetamola v krvi 115 mg/L. Bilo ji je slabo, je bruhalo in imela motnjo zavesti, zato je dobila lavažo, aktivno oglje, odvajalo, infuzijske raztopine in NAC. Imela je akutno jetrno okvaro (opisan klinični primer 2). Drugi dve bolnici sta imeli koncentraciji paracetamola 78 mg/L in 46 mg/L, prva se je zastrupila nenamena s toksičnim odmerkom paracetamola, druga pa je vzela kombinacijo paracetamola in klometiazola v samomorilne namene. Obe sta dobili aktivno oglje, odvajalo in NAC intravensko, pri nobeni pa se ni razvila okvara jeter.

Eni bolnici je bila po **15 urah** izmerjena toksična koncentracija učinkovine 83 mg/L zaradi namernega zaužitja paracetamola in olanzapina. Bila je omotična, razvila pa se je tudi akutna jetrna okvara v začetni fazi (AST 1.18  $\mu$ kat/L, ALT 0.74  $\mu$ kat/L, LDH 4.13  $\mu$ kat/L, Gama GT 0.32  $\mu$ kat/L), vendar drugih znakov (bruhanje in driska) ni imela. Dobila je odvajalo, infuzijske raztopine in NAC intravensko.

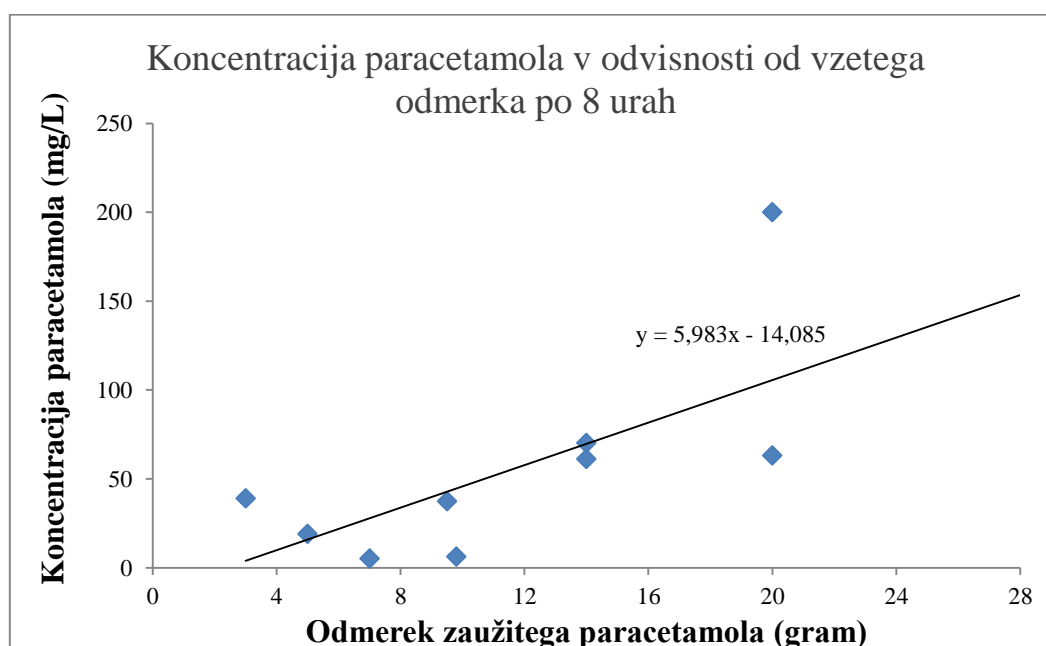
Toksična koncentracija je bila po **17 urah** izmerjena eni bolnici, odvisnici od metadona, ki se je nenamerno zastrupila s paracetamolom. Bilo ji je slabo in je bruhalo, motnje zavesti ni imela. Dobila je aktivno oglje, odvajalo, infuzijo in antidot per os, razvila se je začetna jetrna okvara (AST 1.22  $\mu$ kat/L, ALT 1.53  $\mu$ kat/L, LDH 5.43  $\mu$ kat/L, Gama GT 0.28  $\mu$ kat/L).

Zadnja dva bolnika, ki so jima izmerili previsoko koncentracijo paracetamola v krvi, in sicer po **24 urah**, sta bila moška. Oba sta se namerno zastrupila, prvi le s paracetamolom, drugi pa s kombinacijo paracetamola, tramadola in sertralina. Pri drugem bolniku se je pojavila motnja zavesti, drugače pa nobeden od njiju ni kazal hujših znakov zastrupitve.

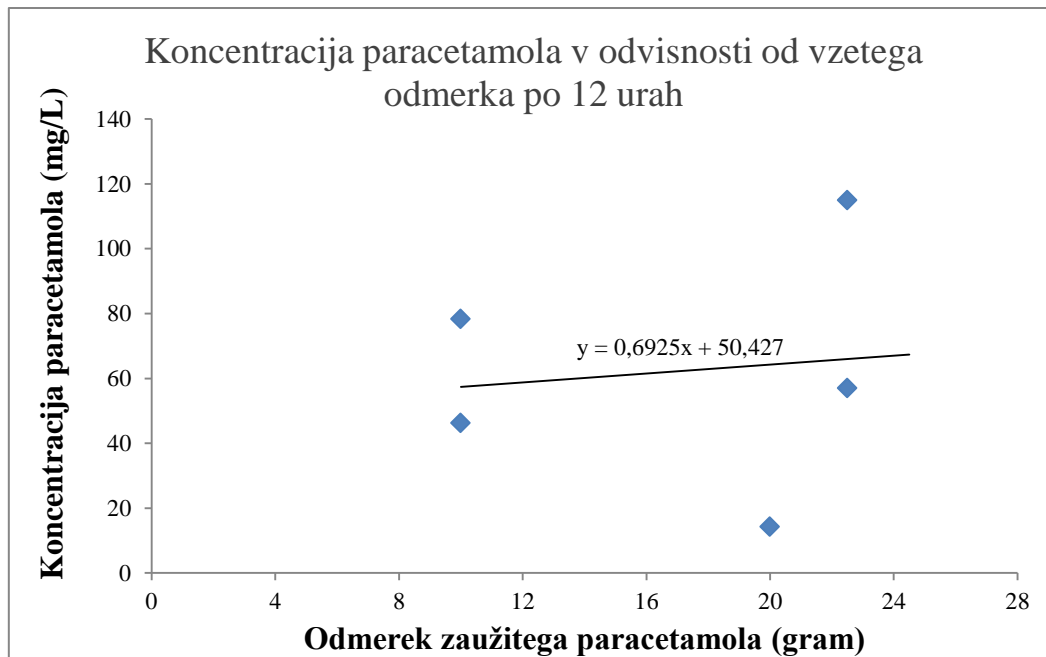
#### 4.9.2. Analiza serumske koncentracije paracetamola glede na količino vzetega paracetamola



Slika 18: Prikaz koncentracije paracetamola v krvi glede na zaužit odmerek paracetamola po 4 urah od aplikacije.



Slika 19: Prikaz koncentracije paracetamola v krvi glede na zaužit odmerek paracetamola po 8 urah od aplikacije.



**Slika 20:** Prikaz koncentracije paracetamola v krvi glede na zaužit odmerek paracetamola po 12 urah od aplikacije.

Iz grafov (Slika 18, 19, 20) je razvidno, da je višja serumska koncentracija v veliko primerih odvisna od večjega zaužitega odmerka paracetamola, vendar pa ni bila ugotovljena statistično pomembna razlika ( $p=0,052$ ). Toksičen odmerek paracetamola je zaužilo 56 bolnikov (62%), 16 bolnikov (18%) pa je imelo koncentracijo paracetamola nad dovoljeno mejo. Antidot je prejelo 40 bolnikov (45%), od tega 36 tistih, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola. Od bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola in niso imeli toksične koncentracije (40), jih je 11 bruhalo.

Statistično pomembno razliko smo glede na toksični odmerek paracetamola odkrili pri aplikaciji antidota ( $p=0,000$ ) tako pri intravenski ( $p=0,025$ ) kot pri per os aplikaciji ( $p=0,007$ ). Glede na zgornje podatke je razvidno, da so 29% bolnikom, ki so zaužili toksični odmerek, izmerili serumsko koncentracijo nad dovoljeno mejo. Od ostalih 40 bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek, vendar niso imeli toksične koncentracije paracetamola, jih je 32% bruhalo. Pri analizi jetrne okvare glede na toksičen odmerek paracetamola nismo odkrili statistično pomembne razlike. Odkrili pa smo statistično pomembno razliko v letih zastrupitve glede na toksični odmerek ( $p=0,045$ ), do leta 1996 namreč ni bilo nobene zastrupitve, kjer bi bil vzeta prevelik odmerek paracetamola.





## 4. 10. Klinični primeri

### Klinični primer 1 (mono zastrupitev s paracetamolom):

16-letna bolnica je v dopoldanskem času zaužila 24 tablet Lekadola® (paracetamol, 500mg tablete). Proti večeru ji je postalo slabo in je pričela bruhati. Starši so opazili izpraznjene škatlice Lekadola® in jo pripeljali v bolnišnico, kjer je imela že ob sprejemu laboratorijske znake akutne jetrne okvare (AST 3.54  $\mu$ kat/L, ALT 4.08  $\mu$ kat/L, INR 1.37). Takoj je bila narejena lavaža želodca, bolnica je dobila aktivno oglje, antiemetik ter *N*-acetilcistein per os, vendar je še vedno bruhala, zato so nadaljevali z dajanjem NAC intravensko. Koncentracija paracetamola je bila v toksičnem območju (57 mg/L po 12 urah). Drugi in tretji dan so nadaljevali z dajanjem antidota, vendar se je jetrna okvara slabšala. Postala je somnolentna (2. stopnja jetrne encefalopatije), INR in jetrni encimi pa so dosegli najvišje vrednosti (AST 100  $\mu$ kat/L, ALT 118  $\mu$ kat/L, LDH 133  $\mu$ kat/L, bilirubin 76/14  $\mu$ mol/L, INR 2.65), pojavila se je tudi metabolna acidoza. Opravljene so bile mikrobiološke raziskave in obveščen koordinator za transplantacijo jeter, vendar pa se je četrty dan po zastrupitvi klinično stanje začelo izboljševati, jetrni encimi in INR so se postopno znižali in do odpusta skoraj normalizirali. Ledvična funkcija je bila ves čas v mejah normale.

### Komentar primera 1:

Bolnica je zaužila toksični odmerek paracetamola (12 gramov), koncentracija je bila kljub bruhanju po 12 urah v potencialno hepatotoksičnem območju, zato je bila aplikacija antidota nujno potrebna. Ker se je kljub NAC njeno stanje slabšalo, so zdravniki skrbno spremljali klinične znake in laboratorijske kazalce jetrne okvare. V takih primerih je potreben stalen nadzor nad porastom transaminaz, ledvično funkcijo, kislinsko-baznim ravnotežjem, potrebni so testi hemostaze in spremljanje stopnje morebitne encefalopatije. Pri grozeči odpovedi jeter je namreč treba pravočasno sprožiti postopek za morebitno presaditev jeter. Pri odpovedi jeter so v veljavi merila King's College-a, kjer se spremlja pH seruma, protrombinski čas, serumski kreatinin in encefalopatije (69). Bolnica je imela vse laboratorijske vrednosti izven dovoljenih mej, postala pa je tudi somnolentna. Kljub slabi prognozi se je stanje postopno izboljšalo, akutna jetrna okvara pa ni pustila nobenih kroničnih posledic.

## **Klinični primer 2 (zastrupitev s kombinacijo paracetamola in učinkovin, ki delujejo na živčevje):**

21-letna bolnica je v samomorilne namene zaužila 2-3 škatlice Lekadola® (paracetamol, 500mg tablete), etanol ter neznano število tablet Dormicuma® (midazolam, 15mg tablete) in Naprosyna® (naproksen, 500mg tablete). Približno 10 ur kasneje jo je našla sostanovalka, bila je nezavestna. Ob sprejemu v bolnico je bila somnolentna, zato so jo dodatno sedirali s propofolom, intubirali in naredili lavožo želodca ter ji dali aktivno oglje. Tekom prvega dne hospitalizacije se je prebudila, kasneje so jo ekstubirali, ves čas je dihala spontano. Prva meritve koncentracije paracetamola po 12 urah je bila 115 mg/L. Dobila je NAC zaradi zastrupitve in akutne jetrne okvare. Nivo jetrnih encimov je bil najvišji tretji dan (AST 3.83  $\mu$ kat/L, ALT 5.58  $\mu$ kat/L, LDH 5.56  $\mu$ kat/L, Gama GT 5.56  $\mu$ kat/L), nato pa so se laboratorijski znaki jetrne okvare začeli izboljševati. Naknadno so s serološkimi preiskavami ugotovili reaktivacijo citalomegalovirusa in pozitiven anti HBc, ki kaže na prebolel akutni hepatitis B. Bolnica je imela tudi aspiracijsko pljučnico, zato je dobila amoksicilin s klavulansko kislino. Ob odpustu iz bolnišnice je bila bolnica brez subjektivnih težav in zdravljenje zastrupitve ni bilo več potrebno.

### **Komentar primera 2:**

Bolnica je zaužila približno 22 gramov paracetamola, zato je bila serumska koncentracija v toksičnem območju. V bolnišnico je prišla dokaj pozno, kar je bil verjetno tudi razlog, da je imela že ob sprejemu znake akutne jetrne okvare in je bila aplikacija NAC nujno potrebna. Zaradi midazolama in etanola je bila somnolentna. Glede na izvide seroloških preiskav je imela bolnica očitno že predhodne težave v delovanju jeter, ampak glede na okoliščine je bil verjetno razlog za prehodno jetrno okvaro zastrupitev s paracetamolom in ne virusni hepatitis. Jetrna okvara se je razvila, kajti NAC je dobila prepozno (po več kot 8 urah od zaužitja). Zaradi bruhanja je verjetno aspirirala želodčno vsebino, zato se je razvila tudi aspiracijska pljučnica, ki pa so jo uspešno zdravili z antibiotikom. Nivo jetrnih encimov je zaradi delovanja NAC počasi padal in ob odpustu so bile že vse laboratorijske vrednosti v mejah normale ter zdravljenje zastrupitve ni bilo več potrebno.

### **Klinični primer 3 (zastrupitev s kombinacijo paracetamola in tramadola):**

73-letni bolnik je v samomorilne namene zaužil 20 tablet Doreta® (tramadol, paracetamol, 75/650 mg) in nato zaspal. Je na redni terapiji zaradi koronarne bolezni, kronične obstruktivne pljučne bolezni, hiperlipidemije, arterijske hipertenzije in benigne hiperplazije prostate. Ob sprejemu v bolnišnico je bil somnolenten in je bruhal, drugih znakov zastrupitve ni imel. Prejel je aktivno oglje in odvajalo. Koncentracija paracetamola je bila ob sprejemu 67 mg/L. Naslednji dan se je razvila aspiracijska pljučnica, zato so začeli zdravljenje z amoksicilinom s klavulansko kislino, fenoterolijevim bromidom v kombinaciji z ipratropijevim bromidom in kisikom. Njegovo stanje se je postopno začelo izboljševati, postal je afebrilen in kardiorespiratorno kompenziran, zato je bil odpuščen iz bolnišnične oskrbe.

### **Komentar primera 3:**

Bolnik je zaužil kombinacijo paracetamola in tramadola, vendar pa je bila količina paracetamola tako nizka (1,5 grama), da do zastrupitve s paracetamolom ni prišlo, zato aplikacija NAC ni bila potrebna. Zaužil pa je večjo količino tramadola, zato je tudi bruhal in imel hujšo motnjo zavesti. Zaradi bruhanja je verjetno aspiriral želodčno vsebino, zato se je razvila aspiracijska pljučnica, ki pa so jo uspešno kontrolirali z antibiotikom. Bolnik ni imel nobenih hujših posledic zastrupitve, nadaljevati mora svojo redno terapijo in zdravljenje pri psihiatru.

## 5. DISKUSIJA

### 5.1. Razčlenitev zastrupitev s paracetamolom

Število zastrupitev v Sloveniji je v 25-letnem obdobju, ki smo ga analizirali, v povprečju naraščalo (Slika 5). V primerjavi z nekaterimi drugimi evropskimi državami, kot sta Velika Britanija in Irska, je bilo število zastrupitev s paracetamolom v posameznem letu znatno manjše. V Veliki Britaniji se je število zastrupitev s paracetamolom začelo nekoliko zmanjševati po letu 1998, ko je bil sprejet pravilnik o zmanjševanju velikosti pakiranja paracetamola. V Sloveniji tak zakon ni bil sprejet, kajti izdaja paracetamola je dovoljena le v lekarnah. Porast števila zastrupitev je lahko posledica vse večjega reklamiranja paracetamola v medijih, ki je posledično na zalogi v vse večjem številu gospodinjstev. Prav tako veliko ljudi nima globljega znanja o uporabi in učinkih zdravilnih učinkovin ter ne pozna največjega dovoljenega odmerka paracetamola, kar lahko vodi v nenamerno zaužitje toksičnih odmerkov paracetamola in posledično zastrupitev. Do podobnih ugotovitev so prišli tudi v Ameriki, in sicer pri analizi nenamernih zastrupitev s paracetamolom, ki se ga dobi brez recepta (70).

Prav tako je v obdobju 1990–2014 v povprečju naraščalo število namernih zastrupitev (Slika 9). Manjši padec smo opazili le v letih 2010, 2011 in 2012. Kljub namernemu prekomernemu odmerjanju v obdobju 1990–2014 zaradi paracetamola ni umrl noben bolnik. V nasprotju je smrtnih primerov zaradi zastrupitev s paracetamolom Veliki Britaniji v povprečju kljub novemu zakonu več kot 100 letno (71).

Med zastrupljeni so prevladovale ženske (Slika 6) in največje število zastrupljenec je bilo starih med 18 in 34 let (Slika 7). Podobne rezultate so dobili tudi v Koreji, kjer so primerjali zastrupljence v treh različnih bolnišnicah. Tudi tam so prevladovale namerne zastrupitve, najpogosteje v srednjem starostnem razredu in največji delež zastrupljenec so predstavljale ženske (72).

Število mono zastrupitev s paracetamolom je bilo nižje kot v kombinacijah s preostalimi zdravilnimi učinkovinami (2. in 3. skupina) (Slika 10). Namerne zastrupitve so velikokrat impulzivne in bolnik zaužije zdravila, ki jih ima doma pri roki, redko je to le eno zdravilo. Kar 62% bolnikov je zaužilo toksičen odmerek paracetamola, kar smo tudi pričakovali, saj so bile zastrupitve v večini namerne (Slika 8). Vsi klinični znaki in simptomi, ki smo jih spremljali, so se skupaj pojavili le pri enem bolniku, kajti diarejo sta imela le dva bolnika. Oba bolnika sta zaužila paracetamol v kombinaciji z ostalimi zdravilnimi učinkovinami. Iz

tega lahko sklepamo, da driska ni neposredno povezana z zaužitjem prevelikega odmerka paracetamola. Slabost, bruhanje in motnja zavesti so se skupaj pojavili pogosteje. Motnja zavesti je bila najpogosteje prisoten klinični znak (Slika 12), kar lahko povežemo z velikim jemanjem zdravil, ki delujejo na živčevje, saj se je največkrat pojavila pri bolnikih, ki so paracetamol zaužili v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje. Slabost in bruhanje pa sta bili posledici zaužitja večjih odmerkov paracetamola (73), ta ima namreč grenak okus, ki sproži refleks bruhanja. Bruhanje je bilo verjetno tudi posledica zaužitja velike količine različnih tablet v kratkem času ter zaužitja nekaterih učinkovin, ki povzročajo slabost (npr. opioidi). Antiemetik je dobilo le 19% bolnikov, kljub temu da jih je bruhalo večje število. Od vseh bolnikov je bilo le 9 takih, ki jim je bilo slabo, so bruhalo in dobili antiemetik. Pričakovali smo, da bo slabost in posledično aplikacija antiemetika pogostejša, glede na to da je bila večina zastrupitev namernih in so bolniki zaužili velike količine tablet. To bi lahko bila posledica pogostejšega pojava motnje zavesti, kajti kar 29% bolnikov z motnjo zavesti ni bruhalo. Taki bolniki so lahko bili ob prihodu v bolnišnico somnolentni ali celo v komi, zato niti niso mogli navesti prisotnih simptomov. Poleg tega bolniki velikokrat pretiravajo in navedejo večje število zdravil in tablet, ki naj bi jih zaužili. Če je v realnosti to število nižje in je posledično zaužit odmerek paracetamola manjši, lahko razumemo tudi odsotnost slabosti in bruhanja. Lavažo, aktivno oglje in odvajalo je prejela več kot polovica bolnikov, medtem ko so antidot aplicirali manjšemu številu bolnikov (Slika 13). Zdravljenje so seveda pogosteje prejeli bolniki, ki so zaužili odmerke nad 6 gramov paracetamola, kajti ob tem odmerku že lahko nastopijo akutni toksični znaki. Kot je že v uvodu navedeno, se zdravniki za lavažo želodca odločijo eno uro po zaužitju potencialno hepatotoksičnega odmerka, pri zaužitju čezmernega odmerka pa se aplicira odvajalo (magnezijev sulfat) in aktivno oglje. V primeru zaužitja toksičnega odmerka paracetamola ali ko je koncentracija paracetamola v toksičnem območju, je nujno potrebna aplikacija NAC. Ta je potreben tudi, ko odmerek zaužitega paracetamola ni znan in ko meritev serumske koncentracije paracetamola ni mogoča.

Glede na namen smo statistično pomembne značilnosti odkrili pri zdravljenju z lavažo želodca in pri starosti bolnikov. Bolniki, katerim je bila narejena lavaža, so namreč namerno zaužili različne kombinacije zdravil, imeli so več neželenih učinkov in zato je bila lavaža večkrat narejena. Določen del lavaž pa je preventivno opravljen tudi v primerih, ko se ne ve, kaj točno, kdaj in v kakšnih odmerkih je bolnik zaužil. Namerne zastrupitve so bile pogostejše kot nenamerne (Slika 8), vendar pa je bila dodatna razlika vidna pri bolnikih med 15 in 40 letom starosti, ko so te še narasle. Podobne rezultate so dobili tudi v raziskavah v drugih

državah (72, 74). V obdobju odraščanja in predvsem ob koncu študija veliko ljudi ne najde službe, odselijo se od doma, veliko časa preživijo sami, kar lahko povežemo s številom poskusov samomorov, ki v tem obdobju močno narašča.

Bolniki z mono zastrupitvijo so večkrat zaužili večji odmerek paracetamola, kar smo tudi statistično dokazali (Tabela 1). Bolniki, ki so se zastrupili s kombinacijo različnih učinkovin, so zaužili manj paracetamola na račun drugih tablet. Posledično so imeli bolniki, ki so zaužili zgolj paracetamol, pogosteje izmerjeno toksično serumsko koncentracijo paracetamola, zato so tudi večkrat dobili antidot. Razlika ni bila vidna le pri aplikaciji NAC v splošnem, ampak tudi pri aplikaciji intravenske oblike, ki se je zdravniki pogosteje poslužujejo pri hujših zastrupitvah. Po pričakovanjih so imeli ti bolniki tudi odstopanja laboratorijskih vrednosti PČ, PČ-INR in bilirubina, ki so tudi kazalci jetrne okvare. Predvidevali smo, da bo tem bolnikom tudi pogosteje slabo in bodo bruhalo, vendar tukaj nismo našli pomembne statistične razlike. Bolniki, ki so paracetamol zaužili v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, so imeli v največjem številu prisotno motnjo zavesti. Tukaj smo odkrili statistično pomembno razliko med skupino bolnikov, ki so paracetamol zaužili v kombinaciji z učinkovinami, ki delujejo na živčevje, v primerjavi z ostalimi zastrupljenimi bolniki. To smo tudi pričakovali, kajti te učinkovine (antipsihotiki, antidepresivi, antiepileptiki itd.) zavirajo delovanje osrednjega živčnega sistema (Tabela 1).

## **5.2. Serumna koncentracija paracetamola in zdravljenje jetrne okvare**

Pričakovali smo, da bo višja koncentracija paracetamola v krvi značilno povezana z višjim zaužitim odmerkom oziroma z anamnestičnim podatkom o zaužitem odmerku paracetamola (Slika 18, 19, 20), vendar pa tukaj nismo odkrili statistično pomembne razlike. Razlog bi lahko bil v majhnem številu analiziranih bolnikov (majhen vzorec). Razlika pa je bila glede na toksičen odmerek paracetamola oziroma glede na anamnestični podatek o toksičnem odmerku paracetamola izračunana pri aplikaciji tako per os kot intravenske oblike antidota. Glede na smernice je namreč vedno potrebno pričeti zdravljenje z NAC, kadar je bolnik zaužil toksičen odmerek paracetamola in meritev koncentracije še ni možna. Ko je koncentracija izmerjena, se zdravniki odločijo ali je aplikacija antidota še vedno potrebna ali ne. Od 56 bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola, jih je le 40 prejelo antidot. Od bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek paracetamola in niso imeli toksične koncentracije, jih je 32% bruhalo, kar lahko pojasni odsotnost previsoke koncentracije paracetamola v krvi. Za vsaj nekaj od ostalih

bolnikov pa lahko predvidevamo, da niso zaužili takšnega odmerka paracetamola, kot so ga navedli ob prihodu v bolnišnico. Posledično, verjetno tudi zaradi teh razlogov, nismo odkrili statistično pomembne razlike pri analizi jetrne okvare glede na toksičen odmerek paracetamola. Odkrili pa smo statistično pomembno razliko v letih zastrupitve glede na toksični odmerek, do leta 1996 namreč ni bilo nobene zastrupitve, kjer bi bil vzet prevelik odmerek paracetamola. V zadnjem desetletju so bili pogosteje vzeti višji odmerki, kar bi lahko bila posledica čedalje večjega reklamiranja paracetamola po televiziji, časopisih in revijah.

Glede na to da je glavni faktor, ki vpliva na potek zdravljenja zastrupitve s paracetamolom, serumska koncentracija, smo pričakovali, da bo imel večji delež zastrupljenec izvedeno vsaj eno meritev koncentracije. Od vseh bolnikov, ki jim je bila izmerjena koncentracija paracetamola, so jo 63% bolnikom določili po 4 urah od vzetega prekomernega odmerka (Slika 15). Ta časovni okvir je določen, kajti v tem času naj bi bila absorpcija učinkovine dokončana. Če je koncentracija paracetamola v toksičnem območju, so potrebne še dodatne meritve koncentracij. V kolikor meritve koncentracije po 4 urah ni mogoča, se jo izmeri kasneje. V naši nalogi smo se osredotočili na eno meritev koncentracije, kajti podatki o nadaljnjih meritvah so bili v številnih bolniških karotekah pomanjkljivi. Pred letom 2007 namreč niso beležili popisov bolezni v informacijskem sistemu Hipokrat, poleg tega pa so delali takšne meritve le na Inštitutu za sodno medicino, danes pa jih opravljajo v urgentnem laboratoriju. Toksične koncentracije paracetamola v krvi so bile izmerjene 16 bolnikom. Bolniki, ki so se zastrupili le s paracetamolom, so večkrat zaužili toksičen odmerek, posledično imeli toksično koncentracijo in dobili antidot (Tabela 1). Naš cilj je bil potrditi, da so bolnikom, ki so zaužili toksičen odmerek, izmerili toksično koncentracijo ter odstopanja določenih laboratorijskih vrednosti. To nam je tudi uspelo, saj smo statistično pomembno značilnost ugotovili pri pojavu jetrne okvare. Ta se je razvila pri 6 bolnikih, od tega je imelo 5 bolnikov koncentracijo paracetamola v potencialno hepatotoksičnem območju (Slika 21). Vseh teh 5 bolnikov je namreč zaužilo toksičen odmerek in zaradi previsoke koncentracije so vsi tudi dobili NAC. Imeli so povišane laboratorijske vrednosti jetrnih encimov AST, ALT in LDH, ki so kazalci jetrne okvare.

Pričakovali smo, da bo do statistično pomembne razlike prišlo pri vrednostih PČ in PČ-INR. Paracetamol lahko podaljša PČ, ki se uporablja za napovedovanje in spremljanje hepatotoksičnosti ter se ga navaja kot PČ-INR. Na univerzi v Novi Zelandiji so preučevali vpliv odmerkov paracetamola in NAC na dvig PČ-INR. Paracetamol v terapevtskih odmerkih

ne vpliva na zvišanje PČ-INR, v odmerkih od 24 do 48 gramov pa poviša vrednost PČ-INR do maksimalne vrednosti (75). Vrednosti PČ in PČ-INR sta bili povišani in statistično različni le med bolniki, ki so zaužili različne skupine zdravil. Vrednosti so bile najvišje pri mono zastrupitvah (Tabela 1).

Pri številnih bolnikih, ki so imeli toksično serumsko koncentracijo paracetamola, do jetrne okvare ni prišlo (Slika 21). Pri toksičnih koncentracijah je glede na Rumac-Matthewsonov nomogram (Slika 3) potrebno začeti zdravljenje z NAC po 4 urah od zaužitja prekomernega odmerka. Na univerzi v Novi Mehiki, v Severni Ameriki, so analizirali zdravljenje zastrupitev s paracetamolom z NAC glede na omenjen nomogram. Ugotovili so, da serumska koncentracija paracetamola, ki je izmerjena v manj kot 4 urah od zaužitja, ne sme biti merilo za določitev začetka zdravljenja z NAC. Do takrat se namreč paracetamol ne absorbira v celoti, zato se zdravniki morda ne bi odločili za zdravljenje z NAC. Posledično bi lahko zaradi odsotnosti zdravljenja prišlo do hepatotoksičnosti. Po drugi strani pa bi lahko zaradi visoke serumske koncentracije v manj kot 4 urah po zaužitju aplicirali antidot, ki ne bi bil potreben. To bi lahko vodilo v povečanje stroškov zdravljenja ter možen pojav neželenih učinkov zaradi zdravljenja z NAC (76). Pri naši raziskavi smo ugotovili, da se nobenemu od bolnikov, ki jim je bila izmerjena toksična koncentracija paracetamola v manj kot 8 urah in so v tem času tudi dobili antidot, ni razvila jetrna okvara. Tistim, ki pa so imeli toksično koncentracijo in so dobili antidot kasneje, se je v 5 primerih od 11 razvila jetrna okvara. Na podlagi tega lahko sklepamo, da je zdravljenje z NAC učinkovito, če je apliciran v določenem času od zaužitja. V Angliji je bil v »Journal of Medicine« leta 1988 objavljen članek o zdravljenju zastrupitev s paracetamolom s per os NAC. Z raziskavo so ugotovili, da je kljub visoki začetni koncentraciji paracetamola v krvi, zdravljenje z NAC uspešno, v kolikor je apliciran v manj kot 8 urah od zaužitja paracetamola. Ugotovljene ni bilo nobene razlike v izidu zdravljenja ne glede na to ali je bil NAC apliciran v 4 urah ali med 4 in 8 urami od zaužitja prekomernega odmerka. Aplikacija NAC po 8 urah pa je znatno zmanjšala uspešnost zdravljenja, vendar ni bilo nobenega smrtnega izida, v kolikor so zdravljenje začeli v 16 urah od zaužitja. Zdravljenje z NAC naj bi torej začeli v 8 urah od zastrupitve, kljub temu pa je zdravljenje indicirano vsaj 24 ur od zaužitja prekomernega odmerka (77). Leta 2011 je bila na univerzi v Coloradu (Denver) izvedena meta analiza o zdravljenju zastrupitev s paracetamolom tako z intravensko kot per os obliko NAC. Bolniki, ki so začeli zdravljenje z NAC znotraj 10 ur od zaužitja toksičnega odmerka, so le v nekaj odstotkih kazali znake jetrne okvare. Opazno je bilo izrazito povečanje odstotka bolnikov z okvaro jeter, ko je bil NAC apliciran po 10 urah,



nobene razlike pa niso odkrili v pogostosti pojava hepatotoksičnosti glede na način dajanja NAC. Ugotovitve so bile podobne kot že pri prej izvedeni meta analizi (78). V naši raziskavi smo ugotovili, da se je le enemu od 5 bolnikov z jetrno okvaro, ki so imeli toksično serumsko koncentracijo paracetamola in je antidot dobil po 8 urah od zaužitja, razvila jetrna okvara. Ostali štirje zastrupljeni z jetrno okvaro so antidot dobili po 12 urah. S tem domnevamo, da v kolikor je serumska koncentracija paracetamola izmerjena pravočasno in je antidot apliciran v 8 urah od zaužitja prekomernega odmerka, ni nevarnosti za hepatotoksičnost.

### **5.3. Razčlenitev kombiniranih zastrupitev**

Največ bolnikov je paracetamol zaužilo skupaj z učinkovinami, ki delujejo na živčevje (Slika 10). Kombinacijo paracetamola, tramadola in ostalih učinkovin je zaužilo 19 bolnikov, vendar pa sta se le dva zastrupila s kombinacijo zgolj paracetamola in tramadola ter razen motnje zavesti nista imela nobenih hujših znakov zastrupitve. Takih zastrupitev smo pričakovali več, vendar pa je razumljivo, da bolniki z namenom samomora ne zaužijejo le ene vrste tablet, ampak še druga zdravila, ki jih imajo pri roki. Leta 2010 so v »Cleveland Clinic Journal of Medicine« objavili članek o paracetamolu. Ob terapevtskih odmerkih je eliminacijska razpolovna doba paracetamola 2 uri, vrh plazemske koncentracije pa naj bi dosegel v 30–60 minutah. Avtorji članka so opozorili, da naj bi kombinacija paracetamola in opioidov zaradi vpliva na poznejše praznjenje želodca podaljšala čas do dosega maksimalne plazemske koncentracije paracetamola (79). V naši raziskavi tega nismo mogli dokazati, kajti imeli smo premalo primerov zastrupitev le s paracetamolom in opiodi, poleg tega pa lahko na zakasnitev vrha plazemske koncentracije vplivajo tudi antiholinergiki in hrana.

Po pričakovanjih so imeli bolniki, ki so zaužili tudi zdravila, ki delujejo na živčevje, v največjem številu prisotno motnjo zavesti (Tabela 1). Kljub temu da sta dva bolnika zaužila kombinacijo paracetamola in benzodiazepinov in je pri njima prišlo tudi do okvare jeter, nobeden od njiju ni imel epileptičnih napadov ali delirija, kot bi pričakovali glede na članek, objavljen v »The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences« (61).

## 6. SKLEP

V okviru magistrske naloge smo pregledali in analizirali vse odrasle bolnike, zastrupljene s paracetamolom, ki so bili sprejeti v Center za zastrupitve Interne klinike UKC Ljubljana v letih 1990–2014.

Ugotovili smo, da je število zastrupitev s paracetamolom v analiziranem obdobju v povprečju naraščalo. Prav tako je naraščalo število namernih zastrupitev, ki so tudi prevladovale. Take rezultate smo tudi pričakovali, saj se število zastrupitev z zdravili v splošnem povečuje, hkrati pa je paracetamol lahko dostopna zdravilna učinkovina, ki se jo dobi tudi brez recepta. Večji del zastrupljenec so predstavljale ženske bolnice, v starostnem razredu med 18 in 34 letom. Že ob začetku dela smo se zavedali, da mono zastrupitve s paracetamolom niso zelo pogoste, zato smo preučili tudi zastrupitve paracetamola v kombinacijah z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Le 18% bolnikov se je zastrupilo le s paracetamolom, največji delež, skoraj 50%, pa s kombinacijo paracetamola z učinkovinami, ki delujejo na živčevje. Preostali bolniki so poleg paracetamola zaužili še različne druge zdravilne učinkovine. Kombinirane zastrupitve so bile torej po pričakovanjih pogostejše, kar lahko seveda povežemo z velikim številom namernih zastrupitev. Ljudje namreč pri poskusih samomora v večini zaužijejo večje število tablet, ki jih imajo doma na zalogi. Toksičen odmerek paracetamola je vzelo 62% bolnikov, od tega večina namerno, kar smo zaradi velikega števila poskusov samomorov v Sloveniji tudi pričakovali.

Najpogostejša klinična znaka sta bila motnja zavesti in bruhanje. Motnja zavesti je tudi najpogostejši klinični znak hude zastrupitve po dostopnih podatkih za našo državo (68). Najpogosteje se je seveda pojavila pri bolnikih, ki so zaužili tudi zdravila, ki delujejo na živčevje. V večini primerov so bili bolniki somnolentni. Bruhanje je bilo posledica zaužitja velike količine različnih učinkovin in pa verjetno tudi grenkega okusa paracetamola. Driska se je pojavila le pri 2 bolnikih, nobeden od teh ni imel mono zastrupitve, torej tega kliničnega znaka ne moremo direktno povezati s prekomernim odmerjanjem paracetamola.

Zastrupljence so v 60% zdravili z lavažo želodca, aktivnim ogljem in odvajalom, antiemetik je dobilo 19%, infuzijske raztopine pa 55% bolnikov. Antidot *N*-acetilcistein, ki se uporablja pri zdravljenju zastrupitev s paracetamolom, je dobila manj kot polovica zastrupljenec. Pričakovali smo, da bo NAC dobil večji delež bolnikov, kajti toksičen odmerek je zaužilo 62% vseh zastrupljenec. To bi lahko bila posledica dejstva, da bolniki večkrat lažno

navedejo, da so zaužili večji odmerek zdravila. Posledično izmerjena koncentracija paracetamola v krvi ni v hepatotoksičnem območju in aplikacija NAC ni potrebna. Najpomembnejši faktor za začetek zdravljenja zastrupitve s paracetamolom je serumska koncentracija paracetamola. To naj bi izmerili vsakemu bolniku, ki je zaužil toksičen odmerek paracetamola, in pa tistim, pri katerih količina zaužite učinkovine ni znana. Takih bolnikov je bilo 83%, vendar pa so koncentracijo izmerili le 58% zastrupljencev. To bi lahko bila posledica dejstva, da meritev koncentracije ni vedno možna, poleg tega pa so nekateri bolniki prišli v bolnišnico zelo pozno. Osredotočili smo se na tiste bolnike, ki so bili glede na Rumack-Matthewsov nomogram v območju hepatotoksičnih koncentracij. Takih bolnikov je bilo 18%. Vsakega od teh bolnikov smo podrobneje preučili z namenom, da bi ugotovili pomembne statistične razlike pri tistih bolnikih, pri katerih se je razvila okvara jeter.

Nismo pričakovali, da bo pri tako velikem deležu bolnikov, ki so zaužili toksičen odmerek, serumska koncentracija paracetamola pod toksično mejo. Toksičen odmerek je indikacija za začetek zdravljenja z NAC, vendar pa lahko povzamemo do sedaj znane ugotovitve, da je vseeno najpomembnejši dejavnik za pričetek zdravljenja vendarle koncentracija paracetamola v krvi. V 25-letnem obdobju, ki smo ga analizirali, zaradi zastrupitve s paracetamolom ni bilo nobenega smrtnega izida. To pripisujemo omejeni izdaji paracetamola, ki se ga v Sloveniji lahko dobi le v lekarni.

Zavedamo se, da so naši rezultati raziskave pomanjkljivi in niso popolnoma natančni. Številne bolniške anamneze so namreč nepopolne, saj bolniki pogosto prikrivajo dejansko količino in vrsto zaužitih zdravil. Dodatno omejitev vidimo tudi v časovnih intervalih merjenja serumske koncentracije paracetamola. Realnejše rezultate bi lahko pridobili, če bi se koncentracija paracetamola izmerila vsem zastrupljencem tako po 4 urah kot tudi po 8 urah od zaužitja.

Z namenom zmanjševanja števila zastrupitev z zdravili v splošnem in pa tudi s paracetamolom je pomembno izobraževanje populacije o načinu uporabe posameznih zdravil. Pomembno je vedeti, da je paracetamol varna in učinkovita zdravilna učinkovina, v kolikor je apliciran v priporočenem odmerku. Problem predstavlja predvsem velika izdaja zdravil brez recepta, ki jih ljudje v splošnem dojemajo za varna in jih pogosto kopičijo doma. V prihodnje bi lahko velik korak naprej naredili z večjim ozaveščanjem ljudi o neželenih učinkih paracetamola in seveda tudi ostalih učinkovin, ki se izdajajo brez recepta. Seveda pa se je pomembno zavedati, da je vseeno večina teh zastrupitev namernih. Izboljšanje splošne kakovosti življenja in zmanjšanje izpostavljenosti stresnim dejavnikom bi lahko v veliki meri

vplivalo na boljše psihično počutje ljudi. Na tak način bi se tudi zmanjšala želja po namernem poškodovanju in samomorilnosti, vendar pa to predstavlja večji problem, ki bi ga sami zdravstveni delavci težko rešili.

## 7. LITERATURA

1. [www.zdravila.net](http://www.zdravila.net) (nazadnje posodobljeno: 18.4.2013) [dostop: 12.1.2015]
2. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Panadol Baby peroralna suspenzija [dostop: 12.1.2015]
3. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, Schiødt FV, Ostapowicz G, Shakil AO, Lee WM. Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
4. <http://www.ausetute.com.au/paracetamol.html> [dostop: 13.1.2015]
5. Shargel L, Mutnick HA, Souney FP. *Comprehensive Pharmacy Review*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 587-602.
6. Bazan NG, Flower RJ. Lipid signals in pain control. *Nature* 2002; 420: 135-137.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. *Pharmacology*. Churchill Livingstone, 2003: 246-248, 251-252.
8. Dolinar T, Mrhar A. Paracetamol-učinkovito in varno zdravilo?. *Farm vestn.* 2005; 56: 229-240.
9. Baza podatkov o zdravilih, <http://www.zdravila.net>, SmPC za zdravilo Lekadol 500 mg filmsko obloæene tablete [dostop: 16.1.2015]
10. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9 th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
11. McEvoy, G.K. (ed.). *American Hospital Formulary Service. AHFS Drug Information*. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. 2007: 2184.
12. Farrell SE. Toxicity, Acetaminophen. Last Updated: July 29, 2004. <http://www.emedicine.com/emerg/topic819.htm> [dostop: 16.1.2015]
13. Olson K. *Poisoning and drug overdose*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
14. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs*. 1986; 32 Suppl 4: 46-59.

15. Gordon Gibson G, Skett P. Introduction to drug metabolism. Nelson Thornes 2001.
16. Afshari R, Afshar R, Megarbane B. Tramadol overdose: review of the literature. *Reanimation* 2011; 20: 436-441.
17. Bond GR, Ho M, Woodward RW. Trends in hepatic injury associated with unintentional overdose of paracetamol (Acetaminophen) in products with and without opioid: an analysis using the National Poison Data System of the American Association of Poison Control Centers, 2000-7. *Drug Saf* 2012; 35: 149-57.
18. Šarc L, Jamšek M, Grenc D, Brvar M. Smernice za zdravljenje zastrupitev s paracetamolom. *Zdrav Vestn.* 2014; 83: 201-208.
19. Roumie CL, Griffin MR. Over-the-Counter Analgesics in Older Adults: A Call for Improved Labelling and Consumer Education. *Drugs Aging* 2004; 21(8): 485-498.
20. <http://www.patient.co.uk/doctor/paracetamol-poisoning> [dostop: 16.1.2015]
21. Draganov P, Durrence H, Cox C, et al. Alcohol-acetaminophen syndrome. *Postgrad Med* 2000; 107: 189–195.
22. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Reviews* 2006; 12 (3-4): 250-275.
23. Smilkstein MJ. Acetaminophen. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. (Eds), Appleton & Lange, Stamford 1998: 541.
24. McBride, PV, Rumack, BH. Acetaminophen intoxication. *Semin Dial* 1992; 5:292.
25. Flanagan RJ, Mant TG. Coma and metabolic acidosis early in severe acute paracetamol poisoning. *Hum Toxicol* 1986; 5:179.
26. Zein JG, Wallace DJ, Kinasevitz G, et al. Early anion gap metabolic acidosis in acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med* 2010; 28:798.
27. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/337/diagnosis/step-by-step.html> [dostop: 27.1.2015]

28. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31:55.
29. [http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-diagnosis?source=see_link) [dostop: 28.1.2015]
30. Douglas, DR, Smilkstein, MJ, Rumack, BH. APAP levels within 4 hours: Are they useful?. *Vet Hum Toxicol* 1994; 36:350.
31. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55: 871–6.
32. Spiller HA, Sawyer TS. Impact of activated char-coal after acute acetaminophen overdoses treated with N-acetylcysteine. *J Emerg Med* 2007; 33: 141–4.
33. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20:1058.
34. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319:1557.
35. Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981; 141:386.
36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2129149/> [dostop: 29.1.2015]
37. Guidelines for the management of paracetamol overdose. GSK Consumer Healthcare 2007 (version 4).
38. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, et al. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; 2:432.
39. Green JL, Heard KJ, Reynolds KM, Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med* 2013; 14:218.

40. Schwarz E, Cohn B. Is intravenous acetylcysteine more effective than oral administration for the prevention of hepatotoxicity in acetaminophen overdose? *Ann Emerg Med* 2014; 63:79.
41. [http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline\\_index/Paracetamol\\_Poisoning/](http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Paracetamol_Poisoning/) [dostop: 7.2.2015]
42. Tobias JD. Seizure after overdose of tramadol. *South Med J* 1997; 90:826–7.
43. Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6:17–21.
44. Goeringer KE, Logan BK, Christian GD. Identification of tramadol and its metabolites in blood from drug-related deaths and drug-impaired drivers. *J Anal Toxicol* 1997; 21:529–37.
45. Clarot F, Goullé JP, Vaz E, Proust B. Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int* 2003; 134:57–61.
46. Moore KA, Cina SJ, Jones R. Tissue distribution of tramadol and metabolites in an overdose fatality. *Am J Forensic Med Pathol* 1999; 20:98–100.
47. Reeves RR, Cox SK. Similar effects of tramadol and venlafaxine in major depressive disorder. *SouthMed J* 2008; 101:193–5.
48. Yalcin I, Aksu F, Bodard S. Antidepressant-like effect of tramadol in the unpredictable chronic mild stress procedure: possible involvement of the noradrenergic system. *BehavPharmacol* 2007; 18:623–631.
49. Moore PA. Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc* 1999; 130:1075–9.
50. Spiller HA, Gorman SE, Villalobos D. Prospective multicenter evaluation of tramadol exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:361–4.
51. U.S. Food and Drug Administration. Important drug warning. Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2010.
52. <http://www.drugs.com/mtm/acetaminophen-and-tramadol.html> [dostop: 10.2.2015]



53. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=8a6e1be7-35af-4cab-99d9-4360ff48bf06> [dostop: 10.2.2015]
54. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~VkcUKl:1> [dostop: 12.2.2015]
55. <http://www.ukessays.com/essays/biology/drugs-affecting-the-central-nervous-system-biology-essay.php> [dostop: 12.2.2015]
56. <https://mediately.co/si/atcs/N/zdravila-z-delovanjem-na-zivcevsje> [dostop: 12.2.2015]
57. [http://www.sciencedaily.com/terms/psychoactive\\_drug.htm](http://www.sciencedaily.com/terms/psychoactive_drug.htm) [dostop: 12.2.2015]
58. Young CR, Mazure CM. Fulminant hepatic failure from acetaminophen in an anorexic patient treated with carbamazepine [Letter]. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:622.
59. Gau SS, Chao PF, Lin YJ, Chang CJ, Gau CS. The association between carbamazepine and valproate and adverse cutaneous drug reactions in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *J Clin Psychopharmacology* 2008; 28 (5):509-17.
60. Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, Wood S, Urda E, Stolz DB, Wen YH, Kulkarni S, Mutlib A. Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol Sci.* 2005; 87 (1):146-55.
61. Suzuki Y, Shinada K, M.D, Orime N, Someya T. Late-Onset Delirium After an Overdose of Acetaminophen in a Case of Benzodiazepine Dependence. *The J of Neuropsychiatry* Volume 25 Issue 4, Fall 2013; E28-E29.
62. Szalavitz M. Drug War: How Advil May Thwart the Benefits of Prozac. Last Updated: April 25, 2011. <http://healthland.time.com/2011/04/25/how-advil-thwarts-the-effects-of-prozac/> [dostop: 23.2.2015]
63. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Dodd S, Pocock P, Bernal W, Gunnell D, Kapur N. Long term effect of reduced pack sizes of paracetamol on poisoning deaths and liver transplant activity in England and Wales: interrupted time series analyses. *BMJ* 2013; 346:f403.

64. Makin AJ, Wendon J, Williams R. Management of severe cases of paracetamol overdosage. *Br J Hosp Med* 1994; 52 (5): 210-3.
65. Hawton K, Bergen H, Simkin S, Arensman E, Corcoran P, Cooper J, Waters K , Gunnell D, Kapur N. Impact of different pack sizes of paracetamol in the United Kingdom and Ireland on intentional overdoses: a comparative study. *BMC Public Health* 2011; 11: 460.
66. Blieden M, Paramore LC, Shah D, Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014; 7(3): 341-8.
67. Goyal RK, Rajan SS, Essien EJ, Sansgiry SS. Effectiveness of FDA's new over-the-counter acetaminophen warning label in improving consumer risk perception of liver damage. *J Clin Pharm Ther*. 2012; 37 (6): 681-5.
68. Brvar M, Možina M. Zastrupitve z zdravili v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2008; 77: 39-45.
69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2131363/> [dostop: 24.2.2015]
70. Wolf MS, King J, Jacobson K, Di Francesco L, Bailey SC, Mullen R, McCarthy D, Serper M, Davis TC, Parker RM. Risk of unintentional overdose with non-prescription acetaminophen products. *J Gen Intern Med*. 2012 ;27 (12): 1587-9.
71. Simkin S, Hawton K, Kapur N, Gunnell D. What can be done to reduce mortality from paracetamol overdoses? A patient interview study. *QJM*. 2012; 105 (1): 41-51.
72. Jang HS, Kim JY, Choi SH, Yoon YH, Moon SW, Hong YS, Lee SW. Comparative analysis of acute toxic poisoning in 2003 and 2011: analysis of 3 academic hospitals. *J Korean Med Sci*. 2013; 28 (10): 1424-3.
73. Narongchai P, Narongchai S. Paracetamol overdose in suicidal attempt patients. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87 (4): 423-6.
74. Graudins A. Paracetamol poisoning in adolescents in an Australian setting: not quite adults. *Emerg Med Australas*. 2015; 27 (2): 139-44.

75. Owens KH, Medlicott NJ, Zacharias M, Whyte IM, Buckley NA, Reith DM. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling to describe the effects of paracetamol and N-acetylcysteine on the international normalized ratio. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015; 42(1): 102-8.
76. Seifert SA, Kirschner RI, Martin TG, Schrader RM, Karowski K, Anaradian PC. Acetaminophen concentrations prior to 4 hours of ingestion: Impact on diagnostic decision-making and treatment. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53(7): 618-23.
77. Smilkstein MJ, M.D., Knapp GL, M.S., Kulig KW, M.D., Barry H. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. *M.D.N Engl J Med* 1988; 319: 1557-1562.
78. Green JL, Heard KJ, Reynolds KM, Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med*. 2013; 14 (3): 218–226.
79. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: Old drug, new warnings. *CCJM* 2010 1;77 (1): 19-27.