

PARACETAMOL- KLINIČKA PRIMJENA I TOKSIČNOST

Mujčin, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:062614>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ines Mujčin

PARACETAMOL- KLINIČKA PRIMJENA I TOKSIČNOST

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Ines Mujčin

PARACETAMOL- KLINIČKA PRIMJENA I TOKSIČNOST

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasenka Mršić-Pelčić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 25. kolovoza 2023. u Rijeci, na Katedri za temeljnu kliničku farmakologiju s toksikologijom Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Kristina Pilipović, dr. med. (Predsjednica Povjerenstva)

2. prof. dr. sc. Dinko Vitezić, dr. med.

3. doc. dr. sc. Petra Dolenc, dipl. ing. biol. i prof. biol.

Rad sadrži 51 stranicu, 2 slike i 53 literaturna navoda.

Posebnu zahvalu iskazujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Jasenki Mršić-Pelčić, dr. med., za svu pomoć i savjete koje mi je pružila prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji koji su me pratili za vrijeme studija, na svojoj potpori pruženoj tokom godina.

Najveću zahvalu dugujem svome ocu, uz čiju sam bezuvjetnu podršku i beskonačno strpljenje stigla do pisanja ovog rada.

SADRŽAJ

UVOD.....	1
SVRHA RADA.....	3
PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	4
1.Epidemiologija.....	4
2. Mehanizam djelovanja.....	4
3. Farmakodinamika.....	5
4. Farmakokinetika.....	6
5. Klinička primjena.....	7
6. Doziranje.....	8
7. Predoziranje.....	9
8. Toksičnost.....	10
8.1. Toksikodinamika i toksikokinetika.....	10
8.2. Klinički čimbenici koji mogu utjecati na toksičnost.....	12
8.3. Diferencijalna dijagnoza.....	14
8.4. Kliničke manifestacije.....	15
8.5. Ocjena i dijagnostika.....	17
8.6. Evaluacija nakon akutnog predoziranja.....	17

8.7. Dijagnoza toksičnosti.....	18
8.8. Liječenje.....	20
8.9. Prognoza.....	28
RASPRAVA.....	29
ZAKLJUČAK.....	30
SAŽETAK.....	31
SUMMARY.....	32
LITERATURA.....	33
ŽIVOTOPIS.....	44

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

NAPQI: N-acetil-p-benzo-kvinon imin

PT: protrombinsko vrijeme

INR: (engl. international normalized ratio) međunarodni normalizirani omjer

IV: intravenozni put primjene

PO: (lat. per orale) oralni put primjene

RSTI: (engl. repeated supratherapeutic ingestion) ponovljena supraterapijska ingestija

AC: (engl. activated charcoal) aktivni ugljen

COX: (engl. cyclooxygenase) ciklooksigenaza

POX: (engl. peroxidase) peroksidaza

PG: prostaglandin/prostaglandini

PGHS: prostaglandin H2 sintetaza

UVOD

Prije otkrića paracetamola, koristili su se acetanilid i fenacetin, derivati anilina koji su ujedno direktni analozi po svojoj biološkoj aktivnosti i strukturi. Prvi derivat anilina za koji je slučajno otkriveno da ima analgetske i antipiretske značajke bio je acetanilid, te su ga Paul Hepp i Arnold Cahn 1886. brzo uveli u kliničku praksu pod nazivom Antifebrin. Međutim, njegove neprihvatljive nuspojave poput cijanoze zbog methemoglobinemije, potaknuli su daljnju potragu za manje toksičnim derivatima anilina.

Prvi znanstvenik koji je sintetizirao paracetamol je Harmon Northrop Morse, američki kemičar na Sveučilištu Johns Hopkins, reakcijom p-nitrofenola s octenom kiselinom i kositrom 1877. godine. Međutim, tek je 1887. godine njemački klinički farmakolog i liječnik Joseph von Mering testirao paracetamol na ljudima. U 1880-ima otkriveno je da paracetamol i fenacetin posjeduju antipiretsko, a kasnije i analgetsko djelovanje. Fenacetin je u početku stekao veću popularnost od paracetamola i stavljen je na tržište 1887. Međutim, klinička uporaba fenacetina opada zbog nuspojava poput nefrotoksičnosti i kancerogenosti, a na tržište se stavlja paracetamol 1893. godine. Iste godine von Mering objavljuje rad u kojem tvrdi da paracetamol ima blagu sklonost stvaranja methemoglobinemije, za razliku od fenacetina. Von Meringove tvrdnje ostale 50 godina neopovrgnute. Godine 1947. Leon Greenberg i David Lester dokazuju da je u ljudskoj krvi paracetamol glavni metabolit acetanilida, a u kasnijem istraživanju potvrđuju da velike doze paracetamola ne uzrokuju methemoglobinemiju u

štakora. Naknadni rad Julius Axelroda i Bernard B. Brodija iz 1949. utvrdio je da se metabolizira u paracetamol i fenacetin. To dovodi do "ponovnog otkrića" paracetamola. Upotreba aspirina počinje opadati od 1960-ih zbog njegove povezanosti s Reyeovim sindromom u djece te gastrointestinalnih neželjenih učinaka, što pridonosi dominaciji paracetamola tržištem neopioidnih analgetika koji se izdaju bez recepta prikazom njegovog sigurnosnog profila u terapijskim dozama. Danas paracetamol predstavlja prvu liniju liječenja vrućice i akutne boli. Prodaja paracetamola, najrasprostranjenijeg analgetika koji se izdaje bez recepta, u porastu je posljednjih nekoliko godina i predviđa se nastavak tog trenda.

SVRHA RADA

Suvremeno doba informatizacije te liberalizacija tržišta lijekova bez recepta i njihova jednostavna pristupačnost ili internetska kupovina, utjecala je da pacijenti smatraju bez receptne lijekove neškodljivima neovisno o učestalosti primjene i preporučenoj dozi. Hrvatsko farmaceutsko društvo poručuje: „Uz savjet ljekarnika ili liječnika, paracetamol je jedan od najsigurnijih lijekova! Opasnost je u liberalizaciji lijekova i njihovoj neodgovornoj primjeni”. Svrha ovog rada je učiniti pregled literature na temu kliničke primjene i sigurnosnog profila paracetamola kao jednog od najprodavanijih bezreceptnih lijekova.

PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

1. Epidemiologija

Paracetamol je široko dostupan lijek koji nalazi se u brojnim proizvodima, a često se podcjenjuje njegova potencijalna toksičnost. Veliki postotak pacijenata uzima prekomjerne količine paracetamola između ostalog i zato što se ne vodi računa da je lijek sadržan i u različitim kombiniranim pripravcima. (1)

Poznato je da je paracetamol godinama glavni uzrok predoziranja i zatajenja jetre i smrti povezanih s predoziranjem u Sjedinjenim Državama i mnogim drugim zemljama. Stope smrtnosti su niske ukoliko se predoziranje otkrije rano. Nažalost, nakon razvoja jetrenog zatajenja jedna trećina pacijenata zahtijeva transplantaciju jetre i smrtnost iznosi 28 posto. Rizični čimbenici za hepatotoksičnost uključuju nenamjerno predoziranje, poremećaj konzumiranja alkohola, osnovnu bolest jetre, proizvode na recept koji kombiniraju paracetamol s opioidima. (2)

2. Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja paracetamola nije u cijelosti poznat. Pretpostavlja se da inhibirajući ciklooksigenazu 2 te ciklooksigenazu 1 (u stanicama s niskom razinom peroksida) paracetamol sprječava sintezu prostaglandina (PG) iz arahidonske kiseline. Ciklooksigenaze (COX) su enzimi koji sudjeluju u sintezi upalnih medijatora, poput prostaglandina i tromboksana. COX-1 producira prostaglandine neophodne za fiziološke funkcije poput proizvodnje želučane

mukoze te regulacije produkcije želučane kiseline. COX-2 producira prostaglandine koji sudjeluju u upalnom odgovoru organizma. Za razliku od NSAID-a, npr. ibuprofena, paracetamol ne sprječava normalnu proizvodnju gastroprotektivnih prostaglandina. Razlog tomu je selektivnosti paracetamola za COX2 i izostanak inhibicije sinteze tromboksana, važnog čimbenika koagulacije. Drugo ime za ovaj enzim je prostaglandin H2 sintetaza (PGHS). Ovaj bifunkcionalni enzim sadrži dvije odvojene katalitičke domene odgovorne za pretvaranje arahidonske kiseline u PGH2: ciklooksigenazna i peroksidazna (POX). Ciklooksigenazna domena stvara nestabilni prostaglandin G2 (PGG2), koji se pretvara u prostaglandin H2 (PGH2) uz pomoć hemske grupe peroksidazne domene. Paracetamol djeluje kao hem reducirajući agens te kao redukcijski kosupstrat PGG2. Paracetamol inaktivira hemsku grupu te onemogućuje peroksidazni katalitički korak. Ovim mehanizmom paracetamol sprječava nastajanje prostanoida, s obzirom da je za aktivnost enzima ciklooksigenaze potreban oksidacijski oblik hemske grupe. Paracetamol snažno blokira prostaglandinsku sintezu u intaktnim stanicama s niskim razinama peroksida. Međutim, u oštećenim stanicama s visokom koncentracijom peroksida, sinteza prostaglandina je slabo inhibirana. Hidroperoksid dopušta pretvorbu prostaglandina zato što on premješta paracetamol sa POX katalitičke enzimske domene. Koncentracija peroksida u mozgu je niska i analgetski učinak je moguć, dok je na u perifernim upaljenim tkivima s visokom razinom peroksida bitno smanjen, gotovo onemogućen antiinflamatorni učinak. (3,4,5)

3. Farmakodinamika

Paracetamol pripada skupini analgetika: ostali analgetici i antipiretici, Anatomsko Terapijsko Kemijske oznake N02BE01. U terapijskim dozama paracetamol ima antipiretsko i

analgetsko djelovanje. Pretpostavlja se da paracetamol svoj analgetski učinak ostvaruje ometanjem sinteze prostaglandina u SŽS, ali ne i na periferiji. Poznato je da se prostaglandinska sinteza događa u upalnom žarištu te ujedno i u mozgu. Centralno djelovanje paracetamola objašnjava se činjenicom da je na paracetamol više osjetljiva središnja COX od periferne. Periferni analgetski učinak paracetamola postiže se blokiranjem receptora za bradikinin u upalnom žarištu, a poznato je da bradikinin jako potencira osjet boli. Djelovanjem na hipotalamički centar za termoregulaciju paracetamol ostvaruje svoj antipiretski učinak. Taj se učinak očituje perifernom vazodilatacijom, pojačanim protokom krvi kroz kožu i znojenjem, a rezultira sniženjem tjelesne temperature. Izostanak periferne prostaglandinske inhibicije omogućava na primjer održavanje protektivnih PG unutar probavnog sustava. Zahvaljujući tomu, paracetamol je primjeren za pacijente s krvarenjem u gastrointestinalnom traktu i starije pacijente u kojih nije poželjna PG inhibicija na periferiji zbog komorbiditeta ili njihove istovremene terapije. (6)

4. Farmakokinetika

Na hrvatskom tržištu postoje peroralne i parenteralne formulacije paracetamola. Peroralni se oblik može kombinirati zajedno s vazokonstriktorima za liječenje prehlade te s kodeinom, propifenazonom, kofeinom. Paracetamol je indiciran u terapiji povišene tjelesne temperature i blage do umjerene boli. Parenteralni se oblik koristi u kratkotrajnoj terapiji umjereno jake boli, na primjer nakon operacije, te za antipirezu u slučajevima kada nije moguće upotrijebiti peroralnu formu. Vršne plazmatske koncentracije postižu se nakon 30 do 60 minuta, a brzina apsorpcije ovisi o brzini pražnjenja želuca. Za bjelančevine plazme vezano

je samo 15-20% cirkulirajućeg lijeka i to vezanje je promjenjivo. Lijek se metabolizira u jetri i to 90-95%, konjugacijom s glukuronskom kiselinom (oko 55%) ili konjugacijom sa sulfatnom kiselinom (oko 30%) pa nastaju farmakološki neaktivni međuspojevi. Do 4% paracetamola metabolizira se procesom N-hidroksilacije putem citokrom P450 oksidaze do reaktivnog metabolita N-acetil-p-benzokinonimina (NAPQI), koji se inače vrlo brzo konjugira s glutationom i izlučuje urinom (nakon konjugacije s cisteinom i merkaptornom kiselinom).

Pri supraterepijskim dozama dolazi do zasićenja konjugacijskog puta sa sulfatnom kiselinom ili glukuronskom kiselinom i sve se više lijeka metabolizira putem citokroma CYP450 do toksičnog međuspoja NAPQI. Sve dok postoji dovoljno glutationa stanice jetre su zaštićene. Ali, kad se iscrpe zalihe glutationa, dolazi do međudjelovanja NAPQI sa sulfhidrilnim skupinama proteina u hepatocitima što rezultira nekrozom hepatocita. Protuotrov kod predoziranja je N-acetilcistein koji donira sulfhidrilne skupine. Primjenjen unutar 16 sati od konzumacije toksične doze može prevenirati razvoj fulminantnog hepatitisa i smrti. Juvenilni organizam ima manju sposobnost za glukuronidaciju od adultnog, prvenstveno zbog fiziologije, stoga je u djece dominantan način metaboliziranja paracetamola konjugacija sa sumpornom kiselinom. Nakon terapijskih doza 90-100% lijeka može se detektirati u prvih 24 sata u urinu. Međutim, većina paracetamola izlučuje se nakon konjugacije u jetri, a gotovo ništa u nepromijenjenom obliku. (6)

7. Klinička primjena

Paracetamol je učinkovit analgetik i antipiretik. Koristi se za snižavanje povišene tjelesne temperature te za ublažavanje blagih do umjerenih bolova i tegoba. Klinička primjena

paracetamola uključuje glavobolju, tenzijsku glavobolju, migrenu, zubobolju, grlobolju, bolove u leđima, dismenoreju, pireksiju, prolazne mialgije i artralgijske bolove prilikom prehlade, bolove nakon ozljede te nakon terapijskih zahvata. Klinička istraživanja dokazala su da je paracetamol efikasan i kod određenih reumatskih bolova, kao na primjer kod osteoartroze, a preporučuje se i za uklanjanje boli kod blagog oblika artritisa. Paracetamol ne inhibira trombocite i ne utječe na razinu mokraćne kiseline. Glavna razlika paracetamola u odnosu na acetilsalicilnu kiselinu (ASK) je manjak protuupalnih svojstava. Stoga je za reumatoidni artritis paracetamol neadekvatna terapija, ali preferirani je lijek za blagu analgeziju u pacijenata preosjetljivih na ASK. Također, paracetamol ima prednost nad ASK u liječenju pacijenata s peptičkim ulkusom u anamnezi i onih sa „aspirinskim“ bronhospazmom te u hemofiličara. (7)

5. Doziranje

Maksimalna dnevna doza prema preporukama iznosi za odraslu populaciju 4 g, a za djecu 60mg/kg. Doza od 4 do 6 g može uzrokovati porast transaminaza, a doza viša od 7,5 g primijenjena odjednom ili u kratkom vremenskom periodu unutar 24 h može dovesti do akutnog zatajenja jetre s akutnom tubularnom nekrozom bubrega. U bolesnika sa obiteljskom hiperbilirubinemijom (Gilbert sindrom) ili oštećenjem funkcije jetre te u bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom dozu je potrebno smanjiti ili produžiti interval doziranja na najmanje 6 sati. U pacijenata s kroničnom pothranjenošću (niske rezerve jetrenog glutationa), kroničnim alkoholizmom, dehidracijom, tjelesnom težinom manjom od 50 kilograma, maksimalna dnevna doza ne smije prelaziti 60 mg/kg/dan (do najviše 2 g/dan).

Što se tiče trudnoće i dojenja, nema podataka koji bi ukazivali na fetalni odnosno neonatalni toksični učinak i pojavu malformacija. Tijekom trudnoće paracetamol se po kliničkoj indikaciji primjenjuje u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja. Paracetamol ima, za razliku od NSAID, nisku učestalost GI nuspojava. On se može upotrebljavati kod pacijenata s peptičkim ulkusom i ne povećava rizik od krvarenja iz gastrointestinalnog sustava. (7)

Tablica 1. Doziranje paracetamola

(izvor: <http://www.halmed.hr/>)

Tjelesna težina (životna dob)	Pojedinačna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)	Maksimalna dnevna doza lijeka (odgovarajuća doza paracetamola)
17 kg-20 kg (djeca 4-6 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	2 [4 x ½] tablete (ekvivalent 1000 mg paracetamola)
21 kg-25 kg (djeca 6-8 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	2 ½ [5 x ½] tablete (ekvivalent 1250 mg paracetamola)
26 kg-31 kg (djeca 8-11 godina)	½ tablete (ekvivalent 250 mg paracetamola)	3 [6 x ½] tablete (ekvivalent 1500 mg paracetamola)
32 kg-43 kg (djeca 11-12 godina)	1 tableta (ekvivalent 500 mg paracetamola)	4 tablete (ekvivalent 2000 mg paracetamola)
Više od 43 kg (djeca i adolescenti stariji od 12 godina, odrasli)	1-2 tablete (ekvivalent 500-1000 mg paracetamola)	8 tableta (ekvivalent 4000 mg paracetamola)

6. PREDOZIRANJE

U slučaju predoziranja, došlo je do zasićenja uobičajenih metaboličkih puteva, pa se paracetamol metabolizira putem CYP2E1 u reaktivni metabolit koji se ne može metabolizirati zbog nedostatka glutationa. Stoga on stupa u interakciju sa sulfhidrilnim skupinama proteina u jetrenim stanicama, uslijed čega nastaje nekroza hepatocita. (7)

Predožiranje nastupa nakon ingestije više od 7,5 grama paracetamola unutar 8 sati odnosno nakon ponavljane ingestije doze više od preporučene u vremenskom periodu duljem od 8 sati, koja kumulativno premašuje 4 grama u vremenskom periodu od 24 sata. Toksična doza u djece iznosi iznad 175 mg/kg tjelesne mase, a u odraslih iznosi iznad 140 mg/kg tjelesne mase. U rizičnih skupina može doći do oštećenja jetre unošenjem 5 grama ili više paracetamola. Čimbenici rizika povezani sa teškim oštećenjem jetre su kronični alkoholizam, HIV infekcija, kaheksija, cistična fibroza, poremećaj prehrane, konzumacija lijekova koji induciraju jetrene enzime kao npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, primidon, gospina trava. U prva 24 sata simptomi predožiranja su mučnina, povraćanje, bljedilo, anoreksija i abdominalni bolovi. Oštećenje jetre zapaža se 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, moždanog edema, hipoglikemije, krvarenja i smrti. Akutno zatajenje bubrega može se razviti i bez teškog oštećenja jetre, a simptomi i znakovi su lumbalna bol, proteinurija i hematurija. Zabilježeni su slučajevi akutnog pankreatitisa i srčanih aritmija. (7)

Zanimljivo je da je predožiranje paracetamolom glavni uzrok akutnog zatajenja jetre u SAD-u, ispred virusnog hepatitisa! U kroničnih alkoholičara veći je rizik od oštećenja jetre, jer je induciran izoenzim CYP3E1, putem kojega se stvara više reaktivnog toksičnog metabolita.

Dakle, iako je paracetamol relativno siguran lijek u preporučenim dozama, predoziranje može biti fatalno. (7)

8. TOKSIČNOST

8.1. Toksikodinamika i toksikokinetika

Toksična doza varira među pojedincima s obzirom na osnovne razine glutaciona i kliničke čimbenike u nastavku. U slučaju pojedinačne doze manje od 7,5 do 10 g kod odrasle osobe ili 150 mg/kg kod djeteta (8), vjerojatnost od toksičnosti je mala. Toksičnost će se vjerojatno pojaviti kod jednokratnog gutanja doze veće od 250 mg/kg ili veće od 12 grama u razdoblju od 24 sata. Gotovo svi pacijenti koji uzimaju doze veće od 350 mg/kg razvijaju ozbiljnu toksičnost jetre ukoliko ako se ne liječe na odgovarajući način. Ozbiljna toksičnost jetre definirana je kao vršne razine aspartat aminotransferaze ili alanin aminotransferaze veće od 1000 IU/L. (9)

Primjerene doze paracetamola proizvode malu količinu NAPQI, koji se brzo konjugira s jetrenim glutationom (GSH). Tako nastaju netoksični spojevi merkaptata i cisteina koji se izlučuju urinom. (10) Međutim, putevi sulfatacije i glukuronidacije postaju zasićeni u slučaju toksičnih doza paracetamola, a više paracetamola se usmjerava na enzime citokroma P450 i metabolizira u NAPQI. Kada se jetrene zalihe glutaciona potroše za 70 do 80 posto, NAPQI počinje reagirati sa staničnim proteinima i dolazi do jetrene ozljede. (11,12) Proteinski adukti u NAPQI kovalentno se vežu za cisteinske skupine na mitohondrijskim proteinima hepatocita, stvarajući adukate NAPQI-proteina. Ovaj proces je ireverzibilan. Stvaranje ovih adukata dovodi

do oksidativne ozljede hepatocita, promjene alfa-podjedinice mitohondrijske ATP-sintaze i hepatocelularne centrilobularne nekroze. (13,14) Toksični slobodni radikali, kao što je to na primjer peroksinitrit, stvaraju unutar mitohondrija adukte nitrotirozina. Oštećenje mitohondrijske DNA i ATP-sintaze dovodi do prestanka sinteze ATP-a. U progresiji hepatocelularne ozljede ulogu mogu igrati lipidna peroksidacija i ozljeda membrane, dok ulogu u širenju jetrene ozljede igra oslobađanje citokina, endonuklease G (EndoG), čimbenika koji inducira apoptozu (AIF) i reaktivnih vrsta kisika i dušika iz oštećenih mitohondrija. Oslobađanje citokina i staničnog sadržaja iz jetrenih stanica može pokrenuti sekundarni upalni odgovor iz Kupfferovih stanica i drugih upalnih stanica i tako proširiti zonu jetrenog oštećenja. Mitohondrijska DNK i nuklearni fragmenti privlače upalne stanice putem urođenog imunološkog sustava. Ova sekundarna ozljeda događa se tijekom faze II kliničke toksičnosti. (15-19)

U razjašnjavanju mehanizama toksičnosti paracetamola postignut je niz napredaka, uključujući ulogu kemokina (osobito C-C kemokinski receptor tip 2 (CCR2)-pozitivnih monocita), aktivaciju inflammasoma, te doprinos jetrenih zvjezdastih stanica i popravka jetre. Novi modeli za proučavanje toksičnosti lijeka uključuju organoide i ex-vivo perfuziranu ljudsku jetru. (20,21)

8.2. Klinički čimbenici koji mogu utjecati na toksičnost paracetamola

Najvažniji klinički čimbenik koji može dovesti do hepatotoksičnosti je pretjerano uzimanje paracetamola. Od ostalih spominje se prekomjerna aktivnost citokroma P450, smanjena sposobnost glukuronidacije ili sulfatacije, kašnjenje između uzimanja paracetamola

i terapije N-acetilcisteinom. Također, jako je važno smanjenje zalihe glutationa koje se nalazi u poodmakloj dobi, prisutnost komorbiditeta, promijenjenom stanju uhranjenosti, konzumaciji alkohola.

Alkohol je supstrat enzima CYP2E1. Akutna konzumacija alkohola nije rizični čimbenik za hepatotoksičnost te može čak djelovati protektivno, jer se natječe s paracetamolom za CYP2E1 i, time, smanjuje količinu proizvedenog NAPQI. Po pitanju kronične konzumacije alkohola, nema dokaza o povećanoj hepatotoksičnosti kod pacijenata koji uzimaju terapijske doze paracetamola. Ovo se ne odnosi na pacijente s ponavljanim gutanjem suprateapijskih doza paracetamola. (22,23)

Kada govorimo o pacijentima sa nealkoholnom bolešću jetre, metabolizam paracetamola je smanjen. Poluvrijeme eliminacije paracetamola produljeno je za 2 do 2,5 sata, međutim, kod ponovljene primjene ne dolazi do nakupljanja lijeka. Također, aktivnost enzima citokroma P450 je niska i ne može se inducirati, što daje hepatoprotekciju nakon predoziranja. Općenito se preporučuje da pacijenti s cirozom, osobito dekompenziranom, uzimaju paracetamol u dozi ne većoj od 2000 mg na dan. (24)

Neki lijekovi i biljni proizvodi mogu inducirati enzime CYP2E1 i tako predisponirati hepatotoksičnost ukoliko se istodobno primjenjuju s paracetamolom, a to su na primjer karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, izoniazid, rifampicin, gospina trava i češnjak. Pacijente treba posebno ispitivati o upotrebi biljnih dodataka prehrani, jer se često ne spominju tijekom rutinskog medicinskog razgovora. (25)

Pothranjenost i razdoblje gladovanja predisponiraju hepatotoksičnost paracetamola. U ovim stanjima, smanjena je glukuronidacija paracetamola, što dovodi do pojačanog

mikrosomalnog metabolizma i povećane proizvodnje NAPQI. Istrošene zalihe glutationa, također povezane s stanjem gladovanja i pothranjenosti, ugrožavaju detoksikaciju NAPQI-ja i stvaraju predispoziciju za jetreno oštećenje. (26)

Nadalje, postoje polimorfizmi u izoenzimima citokroma koji pridonose prekomjernom ili smanjenom oksidativnom metabolizmu paracetamola. Klinička je važnost ovih polimorfizama nepoznata. Poremećena glukuronidacija kao posljedica Gilbertovog sindroma povećava toksičnost. (27,28)

Metabolizam paracetamola ovisi o dobi. Kod starijih pacijenata veća je vjerojatnost da će se razviti hepatotoksičnost nakon akutnog predoziranja, dok su djeca mlađa od pet godina manje osjetljiva na toksičnost. Pacijenti stariji od 40 godina imaju veći rizik od akutnog zatajenja jetre i smrti nakon predoziranja. Mala su djeca zaštićena većom aktivnošću konjugacijskih enzima te povećanom opskrbbom i regeneracijom glutationa. Međutim, nakon ponovljenih suprat terapijskih doza mala djeca nisu manje osjetljiva na jetreno oštećenje. Duhanski dim sadrži induktore CYP1A2 i povećava oksidativni metabolizam. Smrtnost je najveća kod pušača koji konzumiraju alkohol. (29-31)

Subklinička toksičnost, definirana kao blaga, klinički beznačajna povišenja aminotransferaza, može se razviti nakon ponovljenog terapijskog doziranja. Opservacijska studija provedena na 24 zdrava dobrovoljca liječena s 4 g/dan paracetamola tijekom 10 dana pokazala je subklinička povišenja ALT-a u 58 posto sudionika studije. Postoji povezanost između niskih koncentracija fosfata u serumu i boljih kliničkih ishoda nakon predoziranja paracetamolom. To je najvjerojatnije posljedica pojačane regeneracije stanica potpomognute unosom fosfata u hepatocite. (32)

8.3. Diferencijalna dijagnoza

Za razliku od ostalih uzroka upale jetre, hepatitis uzrokovan paracetamolom ima akutan početak, brzo napreduje, karakteriziran je izrazitim povišenjem plazmatskih transaminaza (3000 IU/L) i povezan je s rastućim protrombinskim vremenom. Kronično trovanje paracetamolom kod pacijenata koji ujedno konzumiraju alkohol karakterizirano je transaminazama većim od 3000 IU/L u kombinaciji s hipovolemijom, hipoglikemijom, ikterusom, koagulopatijom i akutnim zatajenjem bubrega u više od 50 posto ovih pacijenata. Za razliku od akutnog trovanja paracetamolom, akutni alkoholni hepatitis i kronično trovanje paracetamolom kod korisnika alkohola imaju omjer aspartat aminotransferaze prema alanin aminotransferazi veći od dva. Vrijednosti jetrenih proba također su izrazito niže u bolesnika s alkoholnim hepatitisom i rijetko prelaze 500 IU/L. (33)

Ostale diferencijalne dijagnoze uključuju virusni hepatitis, alkoholni hepatitis, hepatitis izazvan drugim lijekovima ili toksinima, hepatobilijarnu bolest, Reyeov sindrom i ishemijski hepatitis.

8.4. Kliničke manifestacije

Početna simptomatologija trovanja paracetamolom često je blaga i nespecifična. Međutim, liječnici moraju odmah prepoznati trovanje paracetamolom kako bi smanjili kasniji pobol i smrtnost. Klinički tijek trovanja dijeli se u četiri uzastopna klinička stadija.

Stadij I (0,5 do 24 sata)- u prva 24 sata nakon predoziranja simptomi i znakovi koji se mogu javiti su bljedilo, letargija, malaksalost, mučnina, povraćanja, dijaforeza. Laboratorijske nalazi su uredni. Nakon masivnog predoziranja paracetamolom, može se u rijetkim slučajevima uočiti depresija središnjeg živčanog sustava i metabolička acidoza. Takvi simptomi obično su posljedica istovremenih lijekova kao što su opiodi, difenhidramin ili aspirin. Koncentracije serumskih transaminaza često su normalne, ali mogu porasti već 8 do 12 sati nakon ingestije u teško otrovanih pacijenata. (34)

Stadij II (24 do 72 sata)- od 24 do 72 sata nakon ingestije, evidentiraju se laboratorijski nalazi hepatotoksičnosti, a nekad i nefrotoksičnosti. Inicijalno se povlače simptomi stadija I i čini se da se pacijenti klinički poboljšavaju, dok se pogoršavaju subklinička povišenja jetrenih transaminaza. Od pacijenata kod kojih se razvije oštećenje jetre, više od polovice će pokazati povišenje transaminaza unutar 24 sata, a svi imaju povišenje za 36 sati. (36) Progresijom faze II, pacijenti razvijaju bol u desnom gornjem kvadrantu abdomena s povećanjem i osjetljivošću jetre. Mogu postati evidentni povišenje PT i ukupnog bilirubina, oligurija i abnormalnosti bubrežne funkcije. U pojedinaca konzumacija alkohola istodobno pridonosi i hepatotoksičnosti i pankreatitisu. (35)

Stadij III (72 do 96 sati)- abnormalnosti jetrene funkcije dosežu vrhunac od 72 do 96 sati nakon ingestije. Ponovno se pojavljuju simptomi stadija i zajedno sa žuticom, izraženim povišenjem jetrenih proba, smetenošću (hepatička encefalopatija), hiperamonijemijom i hemoragijskom diatezom. Znakovi ozbiljne hepatotoksičnosti uključuju plazmatske razine ALT i AST koje prelaze 10 000 IU/L, produljenje PT/INR, hipoglikemiju, laktacidozu i koncentraciju ukupnog bilirubina iznad 4,0 mg/dL ili 68 mikromol/L. Akutno bubrežno

zatajenje javlja se u 10 do 25 posto pacijenata sa ozbiljnom hepatotoksičnošću i u više od 50 posto onih s izraženim jetrenim zatajenjem. Zbog zatajenja višeorganskih sustava, smrt najčešće nastupa u ovoj fazi. (36)

Stadij IV (četiri dana do dva tjedna)- pacijenti koji prežive stadij III ulaze u fazu oporavka koja počinje do četvrtog dana i završava do sedam dana nakon predoziranja. U teško bolesnih pacijenata oporavak može biti sporiji. Normalizacija laboratorijskih vrijednosti može potrajati nekoliko tjedana. Histološke promjene u jetri variraju od citolize do centrilobularne nekroze. Histološki oporavak može potrajati do tri mjeseca. Jednom kada dođe do oporavka, on je potpun. Kronična disfunkcija jetre nije posljedica trovanja paracetamolom. (37)

Težina i učestalost bubrežne disfunkcije povezana je s težinom gutanja paracetamola, a prvenstveno je posljedica akutne tubularne nekroze. Očituje se porastom kreatinina i ureje u krvi u kombinaciji sa hematurijom, proteinurijom te ostacima granularnih i epitelnih stanica u analizi urina. Bubrežna se funkcija spontano vraća na inicijalnu početnu vrijednost unutar četiri tjedna, premda može biti potrebna dijaliza tijekom akutne epizode. Nema dokaza da acetylcistein, antidot koji se daje kako bi se smanjila hepatotoksičnost, ima protektivni učinak na bubrege. (37)

8.5. Ocjena i dijagnostika

Osnova za dijagnosticiranje akutnog trovanja paracetamolom i utvrđivanje potrebe za liječenjem je serumska koncentracija paracetamola, stoga koncentraciju treba izmjeriti u svakog bolesnika sa sumnjom na predoziranje, namjerno ili nenamjerno. (38)

Opći pristup svakom otrovanom pacijentu trebao bi uključivati identifikaciju uključenih agenasa, procjenu ozbiljnosti i predviđanje toksičnosti. Potrebno je uzeti anamnezu kako bi se ustanovila doza i vrijeme administracije, namjera i obrazac uporabe (npr. jednokratne ili ponovljene doze), prisutnost koingestansa te postojanje komorbiditeta koji mogu predisponirati jetreno oštećenje (npr. uporaba alkohola, antikonvulziva, Gilbertova bolest). Zatim se utvrđuje serumska koncentracija paracetamola. U pacijenata u kojih se predviđa ili je utvrđena toksičnost temeljena na anamnezi i početnoj serumskoj koncentraciji paracetamola, učine se dodatni laboratorijski testovi. Oni uključuju elektrolite, kreatinin i ureju u krvi, serumsku razinu ukupnog bilirubina, protrombinsko vrijeme s međunarodnim normaliziranim omjerom, aspartat i alanin aminotransferaze, amilazu i analizu urina, a može se dodatno učiniti toksični probir krvi i urina na druge progutane lijekove. (37)

8.6. Evaluacija nakon akutnog predoziranja

U slučaju primjene paracetamola s trenutnim otpuštanjem, rizik od hepatotoksičnosti najbolje je predvidjeti povezivanjem vremena gutanja sa serumskom koncentracijom paracetamola. Nakon jednokratnog akutnog predoziranja pripravkom s trenutnim oslobađanjem, serumska koncentracija paracetamola trebala bi se izmjeriti 4 sata nakon prijavljenog vremena uzimanja, odnosno odmah ako je gutanje bilo više od 4 sata prije prezentacije. Ukoliko je vrijeme gutanja nepoznato ili nejasno, treba odmah izmjeriti koncentraciju paracetamola u serumu i zatim to ponoviti nakon 4 sata. Koncentraciju treba procijeniti prema modificiranom Rumack-Matthew nomogramu kako bi se utvrdila potreba za terapijom N-acetilcisteinom (NAC). Ako je vrijeme gutanja nepoznato ili je prošlo osam sati

od pretpostavljenog vremena gutanja, liječenje NAC-om treba započeti empirijski, prije nalaza serumske koncentracije paracetamola i testiranja funkcije jetre. (38)

8.7. Dijagnoza toksičnosti

Dijagnoza toksičnosti paracetamola nakon ponovljene supratherapijske ingestije (RSTI) je teška i zahtijeva detaljnu anamnezu i prepoznavanje tipičnih kliničkih i laboratorijskih abnormalnosti. Simptomi i znakovi su u početku podmukli, nespecifični i lako ih je zamijeniti sa npr. virusnim sindromom. Serumske razine paracetamola često su na terapijskim razinama u populaciji kroničnih predoziranja, a koncentracije nisu u korelaciji s toksičnošću kao kod akutnog predoziranja. (39) Ovdje nije primjenjiv Rumack-Matthewov nomogram. Pacijenti imaju uvećan rizik razvoja hepatotoksičnosti izazvane paracetamolom ako imaju bilo koji od sljedećih nalaza: gutanje više od 7,5 do 10 g paracetamola tijekom 24 sata ili uzimanje više od 4 g tijekom 24 sata i povećana osjetljivost na hepatotoksičnost (npr. kronična konzumacija alkohola, gladovanje, uporaba lijekova koji induciraju P450) ili abdominalna bol i osjetljivost jetre, mučnina, povraćanje, žutica, zatim supratherapijske koncentracije paracetamola u serumu (više od 20 mcg/mL ili 130 mikromol/L) sa ili bez povišenja ALT. (39) U uvjetima RSTI, liječenje NAC-om jasno je indicirano ako su serumske koncentracije paracetamola potencijalno toksične prema nomogramu s obzirom na vrijeme zadnje doze. Liječenje NAC-om preporučuje se za sve bolesnike s RSTI i kliničkim znakovima toksičnosti. Također, preporučuje se empirijski rani tretman NAC-om za pacijente koji imaju nediferencirano akutno zatajenje jetre, budući da je vodeći uzrok akutnog zatajenja jetre u industrijaliziranim zemljama upravo toksičnost paracetamola. Ako pacijent ima mjerljivu koncentraciju

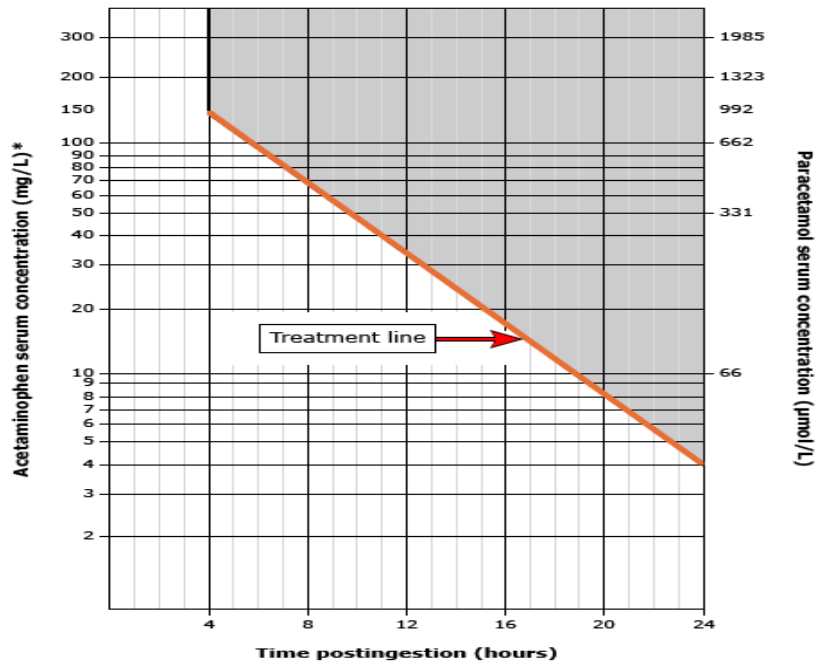
paracetamola, ali odsutne simptome, znakove ili rizične čimbenike za toksičnost te uredne transaminaze, tada liječenje nije potrebno. Četiri studije pacijenata nakon RSTI paracetamola (ukupno 625 pacijenata) pokazale su da svi pacijenti koji imaju ALT 50 U/L ne razvijaju značajnu hepatotoksičnost (ALT 1000 U/L), pod uvjetom da im je niska prisutna koncentracija paracetamola. (40)

Postavljanje dijagnoze trovanja paracetamolom kod pacijenata koji se jave više od 24 sata do nekoliko dana nakon ingestije može biti izazovno. U tih pacijenata hepatotoksičnost u serumu uvijek je prisutna, ali se koncentracija paracetamola u serumu više ne može otkriti. Stoga je teško razlikovati akutno oštećenje jetre izazvano paracetamolom od drugih uzroka akutnoga oštećenja jetre. Razvijaju se testovi za postavljanje dijagnoze u ovakvim slučajevima. Na temelju opservacijske kohortne studije zaključeno je da imunološki test koji mjeri serumske adukte paracetamol-protein može brzo i točno identificirati pacijente s oštećenjem jetre izazvanim paracetamolom. U ovoj studiji, imunološki test na mjestu liječenja (AcetaSTAT) imao je 100 postotnu osjetljivost i 100 postotnu negativnu prediktivnu vrijednost, u usporedbi s rezultatima tekućinske kromatografije visoke učinkovitosti (referentni standard), za identifikaciju pacijenata s akutnom ozljedom jetre izazvanom paracetamolom. Ova bi analiza mogla pružiti brz način razlikovanja akutne ozljede jetre izazvane paracetamolom od drugih uzroka akutne ozljede jetre, ako se rezultati potvrde u budućim kliničkim ispitivanjima. (41)

8.8. Liječenje

Liječenje bolesnika otrovanog paracetamolom uključuje stabilizaciju, dekontaminaciju i primjenu N-acetilcisteina, specifičnog protuotrova. Inicijalno liječenje trovanja paracetamolom određeno je simptomima pacijenta. Trajanje liječenja N-acetilcisteinom određeno je vrstom uzimanja i prisutnošću ili odsutnošću povišenih koncentracija ALT-a u serumu.

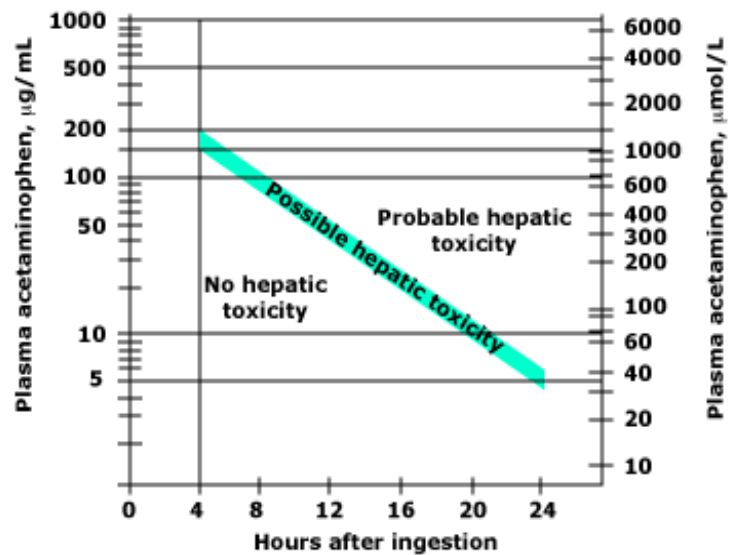
Što se tiče terapije, točne smjernice za početak liječenja razlikuju se diljem svijeta. Modificirani Rumack-Matthew nomogram liječenja (četverosatna koncentracija od 150 mg/L) koristi se mnogo godina i preferirani je alat za usmjeravanje liječenja zbog njegove sigurnosti i učinkovitosti (slika 1). Koristeći ovaj pristup, pacijenti s serumskom koncentracijom paracetamola iznad linije koja povezuje 150 mcg/mL (990 mikromola/L) nakon 4 sata i 18,8 mcg/mL (125 mikromola/L) nakon 16 sati smatraju se za rizičnim za hepatotoksičnost, a liječenje NAC-om je standardno. Izvorni Rumack-Matthewov nomogram povezuje serumsku koncentraciju paracetamola s vremenom ingestije kao prediktorom hepatotoksičnosti, a temeljen je na velikom broju pacijenata s predoziranjem koji nisu liječeni protuotrovom (slika 2). Bez antidotne terapije, pacijenti s serumskom koncentracijom paracetamola iznad linije koja spaja 200 mcg/mL (1320 mikromola/L) nakon 4 sata i 25 mcg/mL (165 mikromola/L) nakon 16 sati imaju 60 postotnu incidenciju ozbiljne hepatotoksičnosti (AST veći od 1000 IU/L) i stopu smrtnosti od 5 posto. (42,43)



SLIKA 1. Modificirani Rumack-Matthew nomogram

Izvor: Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics 1975; 55:871. Copyright ©

1975 by the AAP.



SLIKA 2. Izvorni Rumack-Matthewov nomogram

Izvor: Rumack, BH, Matthews, H, Pediatrics 1975; 55:873.

Nema dovoljno iskustva da bi se utvrdilo može li Rumack-Matthew nomogram točno procijeniti rizik nakon akutnog predoziranja proizvodima s produljenim oslobađanjem paracetamola.

Pacijenti koji se jave unutar prva 24 sata nakon akutnog uzimanja paracetamola su većinom asimptomatski, dok nekima može biti potrebno liječenje simptoma povezanih s koingestantima. S obzirom da ranih simptoma koji predviđaju toksičnost paracetamola nema, ozbiljnost trovanja nakon akutnog gutanja paracetamola kvantificira se iscrtavanjem vremenske koncentracije paracetamola u serumu na modificiranom Rumack-Matthew nomogramu. Pacijenti s koncentracijama paracetamola u serumu koje padaju iznad linije liječenja nakon akutnog predoziranja liječe se N-acetilcisteinom. Također, N-acetilcistein daje se svim pacijentima sa značajnim rizikom od hepatotoksičnosti ili koji pokazuju znakove hepatotoksičnosti nakon ingestije paracetamola. U određenim kliničkim slučajevima može biti teško procijeniti rizik povezan s izloženošću paracetamolu i odgovarajućim liječenjem. Primjeri najčešćih i najzahtjevnijih okolnosti su trudna pacijentica, nepoznato vrijeme gutanja, ponovljeno suprat terapijsko uzimanje, ingestija formulacije lijeka sa produljenim oslobađanjem. (44)

Pacijenti koji se jave nakon 24 sata mogu se prezentirati simptomima i znakovima oštećenja ili zatajenja jetre, kao što su mučnina, povraćanje, abdominalna bol, ikterus, jetrena encefalopatija, cerebralni edem ili hipotenzija, oštećenje bubrega, koagulopatija. Takvim pacijentima može biti potrebna hitna reanimacija koja uključuje upravljanje dišnim putovima, primjenu intravenozne tekućine, vazopresore, hemodijalizu ili liječenje cerebralnog edema. U kliničkoj praksi primjenjuje se peroralno liječenje aktivnim ugljenom (AC), 1 g/kg

(maksimalna doza 50 g) kao takozvana gastrointestinalna dekontaminacija kod svih pacijenata koji se jave unutar četiri sata od poznatog ili sumnjivog uzimanja paracetamola, osim ako ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu, npr. primjena sedativa. Ukoliko je prošlo više od četiri sata od ingestije, aktivni ugljen neće imati koristi. Postoje brojna istraživanja koja su koristila simulirane modele predoziranja i koja su pokazala da AC smanjuje izloženost paracetamolu. (44)

N-acetilcistein je prihvaćeni antidot za trovanje paracetamolom i primjenjuje se kod svih pacijenata sa značajnim rizikom od hepatotoksičnosti. Indikacije za terapiju N-acetilcisteinom uključuju: pacijenta s nepoznatim vremenom ingestije, pacijenta s poviješću ingestije paracetamola i dokazom jetrene ozljede, koncentraciju paracetamola u serumu izmjerenu četiri sata ili više nakon akutnog gutanja pripravka s trenutnim otpuštanjem iznad linije nomograma liječenja za trovanje paracetamolom, sumnju na jednokratno gutanje doze veće od 150 mg/kg odnosno 7,5 grama ukupne doze bez obzira na težinu u pacijenta u kojeg koncentracija paracetamola u serumu neće biti dostupna do više od osam sati od vremena gutanja, pacijenta s odgođenom prezentacijom (24 sata nakon ingestije) koja se sastoji od laboratorijskih dokaza jetrenog oštećenja (od blago povišenih transaminaza do fulminantnog zatajenja jetre) i anamneze prekomjernog gutanja paracetamola. Ozbiljna hepatotoksičnost i smrt su rijetki ukoliko se N-acetilcistein primijeni unutar osam sati nakon predoziranja paracetamolom. (45)

Ključ učinkovitog liječenja je započeti sa terapijom prije pojave jetrenog oštećenja, koje se biokemijski definira povećanjem koncentracije alanin aminotransferaze, a to se postiže započinjanjem terapije unutar osam sati od akutnog gutanja. Unatoč postojanju nekih

kontroverza u pogledu mehanizma, većina toksikologa smatra da N-acetilcistein sprječava paracetamolom izazvanom jetreno oštećenje obnavljanjem zaliha glutationa u jetri. Ne postoje randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja koja procjenjuju učinkovitost N-acetilcisteina u prevenciji jetrenog oštećenja uslijed trovanja paracetamolom, budući da su se takva ispitivanja smatrala neetičnima. Međutim, nekoliko je studija opisalo iznimno nisku učestalost hepatotoksičnosti nakon rane primjene N-acetilcisteina. Primjenjen kasno nakon ingestije paracetamola, N-acetilcistein pacijentima s dokazom jetrenog zatajenja smanjuje smrtnost te poboljšava jetrenu i cerebralnu funkciju. (46,47)

Što se tiče adekvatnog puta i trajanja rane terapije N-acetilcisteinom nakon akutnog gutanja najčešće se primjenjuje 20-satni intravenski protokol. Prije dostupnosti intravenske formulacije acetilcisteina, u Sjedinjenim Državama korišten je 72-satni oralni protokol sa sličnim ishodom. Naknadno je razvijen kraći (12-satni) protokol za pacijente niskog rizika koji ispunjavaju specifične krajnje točke liječenja. (48)

20-satni IV protokol za liječenje N-acetilcisteinom koristi se u Ujedinjenom Kraljevstvu od 1970-ih. Odobreni 20-satni IV režim doziranja je kompliciran i provodi se na sljedeći način: prvo se aplicira početna udarna doza od 150 mg/kg IV tijekom 15 do 60 minuta, zatim se aplicira doza od 50 mg/kg tijekom četiri sata i naposljetku aplicira se doza od 100 mg/kg tijekom 16 sati. Ovim protokolom terapije osigurava se ukupno 300 mg/kg tijekom 20 do 21 sata. Postoji pojednostavljeni 20-satni IV protokol (2 vrećice) primjenom kojeg su se smanjile nealergijske anafilaktičke reakcije tijekom liječenja IV N-acetilcisteinom, za razliku od tradicionalnog protokola sa 3 vrećice. Protokol sa 2 vrećice sastoji se od primjene

četverosatne infuzije od 50 mg/kg na sat IV nakon koje se primjeni 16-satna infuzija od 6,25 mg/kg po satu IV. (48)

72-satni oralni (PO) protokol doziranja za liječenje N- acetilcisteinom uspješno se koristi više od 30 godina u SAD-u , a sastoji se od udarne doze od 140 mg/kg PO, nakon koje slijedi doza od 70 mg/kg PO svaka četiri sata za ukupno 17 doza. Ukoliko je pacijent liječen aktivnim ugljenom dozu nije potrebno prilagođavati. (48)

Malo randomizirano kontrolirano ispitivanje pokazalo je manje nuspojava u pacijenata liječenih 12-satnim protokolom od onih liječenih standardnim 20-satnim. Za ovaj protokol, udarna doza N-acetilcisteina iznosi 50 mg/kg po satu tijekom dva sata, nakon čega slijedi infuzija od 20 mg/kg po satu tijekom 10 sati. Acetilcistein se prestaje uzimati kada je koncentracija ALT-a manja od 100 U/L, internacionalni normalizirani omjer (INR) manji od 1,3, a koncentracija acetaminofena u serumu manja je od 20 mg/L . Ukoliko ovi kriteriji nisu zadovoljeni, nastavlja se konačna brzina infuzije. (48)

U većine pacijenata prihvatljiv je ili peroralni ili IV put. Intravenska primjena indicirana je u slučaju povraćanja, zatajenja jetre, odbijanja peroralnog pripravka te kontraindicirane peroralne primjene (ozljeda crijeva, ileus, pankreatitis). (49)

Pogreške u doziranju tijekom IV primjene N-acetilcisteina su česte, međutim nuspojave kao posljedica toga su rijetke. Od nuspojava najčešće su povraćanje kod oralne primjene te anafilaksija koja nije posredovana imunoglobulinom E. Svi pacijenti na intravenskoj terapiji N-acetilcisteinom zahtijevaju pažljivo praćenje i dostupnost alata i lijekova za terapiju anafilaksije. To uključuje kisik, epinefrin (1:1000 za intramuskularnu primjenu), antihistaminike (npr. difenhidramin i famotidin), albuterol, glukokortikoide

(npr. metilprednizolon), kolica za reanimaciju i opremu za hitno upravljanje dišnim putovima. Kako bi se ustanovilo treba li nastaviti s infuzijom nakon pojave alergijske reakcija poželjno je savjetovanje sa medicinskim toksikologom ili regionalnim centrom za kontrolu trovanja. Pacijentima sa razvojem urtikarije treba prekinuti infuziju i primijeniti intramuskularni epinefrin, glukokortikoid i difenhidramin. Nakon što se urtikarija povuče infuzija se može ponovno pokrenuti. Pacijentima sa respiratornim simptomima ili angioedemom treba prekinuti infuziju i primijeniti epinefrin, glukokortikoid i difenhidramin i, ako zviždaju, albuterol. Ukoliko simptomi i znakovi nestanu, jedan sat nakon primjene epinefrina može se ponovno započeti sa infuzijom. Pacijentima koji razviju hipotenziju ili druge trajne sistavne simptome anafilaksije treba prekinuti infuziju i primijeniti terapiju za anafilaksiju. U tih pacijata IV oblik pripravak zamjenit ćemo peroralnim. Otprilike 33 posto pacijenata liječenih peroralnim N-acetilcisteinom razvije mučninu i povraća. Ukus N-acetilcisteina može se poboljšati razrjeđivanjem u soku, pijenjem na slamku. Od antiemetika učinkoviti su antagonisti serotonin 5-HT₃receptora kao npr. ondansetron. Ukoliko pacijent povraća unutar 60 minuta od oralne doze N-acetilcisteina, dozu treba ponoviti. Uporno povraćanje unatoč terapiji antiemeticima indikacija je za intravensku primjenu N-acetilcisteina. (50)

Što se tiče trajanja liječenja, terapija se treba prilagoditi svakom pojedinom pacijentu, koristeći kliničke krajnje točke, a ne vrijeme za određivanje trajanja. (50)

Ukoliko pacijent razvije zatajenje jetre, koje se od ozljede jetre razlikuje po pojavi encefalopatije, intravenski N-acetilcistein smanjuje smrtnost i poboljšava funkciju jetrene mikrocirkulacije. O peroralnom N-acetilcisteinu kod zatajenja jetre nema studija tako da bi svi bolesnici trebali primati IV terapiju. Protokol doziranja isti je kao 20-satni režim koji se koristi

za prevenciju oštećenja jetre, osim što se konačna brzina infuzije (6,25 mg/kg po satu) nastavlja dok pacijent ne primi transplantaciju jetre ili dok se ne povuče jetrena encefalopatija, a INR je manji od dva. (51)

U slučaju masivnog predoziranja (koncentracija izmjerena četiri ili više sati nakon ingestije koja je iznad linije nomograma na 300 mcg/mL i smanjuje se u skladu s poluvijekom od četiri sata ili pouzdana anamneza masivnog gutanja (50 g)), liječenje N-acetilcisteinom treba započeti što je brže moguće koristeći standardno doziranje te bi trebali odmah kontaktirati centar za otrovanja ili medicinskog toksikologa. (51)

Po pitanju trudnoće, mnogi toksikolozi preferiraju davanje N-acetilcisteina intravenozno trudnicama kako bi smanjili rizik od povraćanja i osigurali bržu dostavu fetusu. Većina slučajeva predoziranja paracetamolom u trudnica je bez problema, no postoje slučajevi nekroze jetre te fetalne i neonatalne smrti. Doziranje i trajanje liječenja ne razlikuju se u trudnica. (51)

Ekstrakorporalno uklanjanje hemodijalizom može biti korisno za snižavanje serumske koncentracije paracetamola ako N-acetilcistein nije dostupan, ali ne postoje sustavne studije za procjenu učinkovitosti takvog liječenja. Hemodijaliza se nikada ne smije smatrati alternativom terapiji N-acetilcisteinom. Hemodijaliza je neophodna u rijetkim slučajevima kada je trovanje paracetamolom komplicirano akutnom ozljedom bubrega. Za bolesnike s velikim predoziranjem i dokazima mitohondrijske disfunkcije (kao što je teška laktacidoza bez zatajenja jetre), neki stručnjaci zagovaraju ranu hemodijalizu uz acetilcistein. Neki toksikolozi preporučuju udvostručenje standardne doze tijekom hemodijalize budući da ona otklanja N-acetilcistein kao i paracetamol. (52)

8.9. Prognoza

Ishod trovanja paracetamolom gotovo je uvijek dobar ukoliko se antidot primijeni na vrijeme. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi ni u jednoj velikoj studiji predoziranja paracetamolom pod uvjetom da je antidot primijenjen unutar 10 sati od uzimanja, bez obzira na početnu serumsku koncentraciju paracetamola. Zaključno, fulminantno zatajenje jetre i smrt uslijed trovanja paracetamolom posljedica su odgode traženja liječničke pomoći, prepoznavanja trovanja ili uvođenja odgovarajuće terapije. (53)

RASPRAVA

Danas gotovo ne postoji kućanstvo u kojem se neće naći paracetamol bilo u obliku tableta, šumećih tableta, čepića, itd. Uporaba paracetamola je osobito porasla za vrijeme pandemije virusa SARS-CoV-2. Upravo je paracetamol prema preporukama WHO-a lijek izbora za ublažavanje simptoma bolesti COVID-19. Paracetamol se uveliko koristi u liječenju i odraslih i djece, zahvaljujući svojoj učinkovitosti, ali i dostupnosti kao i percepciji paracetamola kao sigurnog lijeka kojeg se može kupiti u ljekarni bez recepta. Proces samoliječenja pridonio je uvećanom broju slučajeva otrovanja kao posljedice neprimjerene upotrebe paracetamola. Upravo je to razlog zašto paracetamol dolazi u središte istraživanja od kojih su neka navedena u ovome radu. Akutno predoziranje paracetamolom može rezultirati razvojem fulminantnog hepatitisa i smrti, a u rijetkim slučajevima ovo nalazimo i kod primjene terapijske doze. Rizik je dodatno uvećan u pacijenata koji konzumiraju alkohol. Sasvim je jasno da za paracetamol vrijede ista pravila kao i za sve lijekove, a to su važnost strogog pridržavanja uputa ljekarnika, liječnika te priloženih uputa koje dolaze uz sam lijek.

U Hrvatskoj je prisutna široka upotreba lijekova bez recepta općenito, uključujući paracetamol. Međutim, stanje je još uvijek drugačije u odnosu na Sjedinjene Države u kojima je paracetamol i dalje glavni uzrok predoziranja i zatajenja jetre i smrti povezanih s predoziranjem. Veliku ulogu u edukaciji i osiguravanju pravovremene informacije imaju liječnici kao i ljekarnici.

ZAKLJUČAK

Paracetamol ili acetaminofen predstavlja učinkovit i siguran lijek kad je primijenjen u skladu sa uputama.

Ukoliko se paracetamol primjenjuje nesavjesno i mimo uputa o primjeni lijeka, a to se osobito odnosi na visoke doze i rizične populacije, može doći do niza neželjenih pa i smrtonosnih posljedica. Sigurna primjena obuhvaća pridržavanje protokola doziranja lijeka i ograničenja maksimalnih dnevnih doza, odgovorno ponašanje te procjenu koristi u odnosu na potencijalne rizike.

SAŽETAK

Paracetamol pripada skupini analgetika: ostali analgetici i antipiretici. Mehanizam djelovanja paracetamola nije u cijelosti preciziran. Pretpostavlja se da inhibirajući ciklooksigenazu 2 te ciklooksigenazu 1 paracetamol spriječava sintezu prostaglandina iz arahidonske kiseline. Na hrvatskom tržištu postoje peroralne i parenteralne formulacije paracetamola. Paracetamol je učinkovit analgetik i antipiretik. Klinička primjena paracetamola uključuje glavobolju, tenzijsku glavobolju, migrenu, zubobolju, grlobolju, bolove u leđima, dismenoreju, pireksiju, prolazne mialgije i artralgijske prilikom prehlade, bolove nakon ozljede te nakon terapijskih zahvata. Toksična doza varira među pojedincima s obzirom na osnovne razine glutationa i kliničke čimbenike u nastavku. U slučaju pojedinačne doze manje od 7,5 do 10 g kod odrasle osobe ili 150 mg/kg kod djeteta, vjerojatnost od toksičnosti je mala. Toksičnost će se vjerojatno pojaviti kod jednokratnog gutanja doze veće od 250 mg/kg ili veće od 12 grama u razdoblju od 24 sata. Osnova za dijagnosticiranje akutnog trovanja paracetamolom i utvrđivanje potrebe za liječenjem je serumska koncentracija paracetamola. Liječenje bolesnika otrovanog paracetamolom uključuje stabilizaciju, dekontaminaciju i primjenu N-acetilcisteina, specifičnog protuotrova. Inicijalno liječenje trovanja paracetamolom određeno je simptomima pacijenta. Trajanje liječenja N-acetilcisteinom određeno je vrstom uzimanja i prisutnošću ili odsutnošću povišenih koncentracija ALT-a u serumu.

SUMMARY

Paracetamol belongs to the group of analgesics: other analgesics and antipyretics. The mechanism of action of paracetamol has not been fully specified. It is assumed that by inhibiting cyclooxygenase 2 and cyclooxygenase 1, paracetamol prevents the synthesis of prostaglandins from arachidonic acid. There are oral and parenteral formulations of paracetamol on the Croatian market. Paracetamol is an effective analgesic and antipyretic. Clinical use of paracetamol includes headache, tension headache, migraine, toothache, sore throat, back pain, dysmenorrhea, pyrexia, transient myalgia and arthralgia during colds, pain after injury and after therapeutic procedures. The toxic dose varies among individuals with respect to baseline glutathione levels and clinical factors below. In the case of a single dose of less than 7.5 to 10 g in an adult or 150 mg/kg in a child, the probability of toxicity is low. Toxicity is likely to occur with a single ingestion of a dose greater than 250 mg/kg or greater than 12 grams in a 24-hour period. The basis for diagnosing acute paracetamol poisoning and determining the need for treatment is the serum concentration of paracetamol. Treatment of a patient poisoned by paracetamol includes stabilization, decontamination and administration of N-acetylcysteine, a specific antidote. The initial treatment of paracetamol poisoning is determined by the patient's symptoms. The duration of treatment with N-acetylcysteine is determined by the type of intake and the presence or absence of elevated serum ALT concentrations.

LITERATURA

1. Herndon, C.M. and Dankenbring, D.M. (2014) 'Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service', *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 28(2), pp. 109–116. doi:10.3109/15360288.2014.908993.
2. Watson, W.A. *et al.* (2004) '2003 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System', *The American Journal of Emergency Medicine*, 22(5), pp. 335–404. doi:10.1016/j.ajem.2004.06.001.
3. *Acetaminophen* (no date) *acetaminophen [TUSOM | Pharmwiki]*. Dostupno na <http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/acetaminophen> (Citirano : 16.08. 2023).
4. ARONOFF, D., OATES, J. and BOUTAUD, O. (2006) 'New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 79(1), pp. 9–19. doi:10.1016/j.clpt.2005.09.009.
5. Boutaud, O. *et al.* (2002) 'Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H2 Synthases', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(10), pp. 7130–7135. doi:10.1073/pnas.102588199.

6. Farmakokinetika I farmakodinamika analgetika - srce. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/180917> (Citirano: 16.08.2023).
7. Sažetak Opisa svojstava lijeka 1. Naziv GOTOVOG Lijeka ... - HALMED. Dostupno na: <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-02-125.pdf> (Citirano: 16.08. 2023).
8. Lewis RK, Paloucek FP (no date) *Assessment and treatment of acetaminophen overdose.*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/24> (Citirano 16.08.2023).
9. Prescott LF *Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management.*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/25> (Citirano 16.08.2023).
10. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB *Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione.* UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/34> (Citirano 15.08. 2023).
11. Lee SS, Buters JT, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ *Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen.* UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/42> (Citirano: 14.08.2023).

12. Linden CH, Rumack BH *Acetaminophen overdose*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/43>(Citirano 14.08.2023).
13. Jollow DJ, Mitchell JR, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB *Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. Role of covalent binding in vivo*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/48> (Citirano: 14.08.2023).
14. Lee WM *Drug-induced hepatotoxicity.*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/50> (Citirano 14.08. 2023).
15. Michael SL, Pumford NR, Mayeux PR, Niesman MR, Hinson JA *Pretreatment of mice with macrophage inactivators decreases acetaminophen hepatotoxicity and the formation of reactive oxygen and nitrogen species*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/52> (Citirano 14.08. 2023).
16. Blazka ME, Wilmer JL, Holladay SD, Wilson RE, Luster MI *Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/53> (Citirano 13.08.2023).
17. Liu ZX, Govindarajan S, Kaplowitz N *Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity.*, *UpToDate*.

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/54> (Citirano 13.08.2023).

18. Liu ZX, Kaplowitz N *Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/55> (Citirano 13.08.2023).

19. Ishida Y, Kondo T, Ohshima T, Fujiwara H, Iwakura Y, Mukaida N *A pivotal involvement of IFN-gamma in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/56> (Citirano: 12.08.2023).

20. Leite SB, Roosens T, El Taghdouini A, Mannaerts I, Smout AJ, Najimi M, Sokal E, Noor F, Chesne C, van Grunsven LA *Novel human hepatic organoid model enables testing of drug-induced liver fibrosis in vitro, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/63> (Citirano 13.08. 2023).

21. Schreiter T, Sowa JP, Schlattjan M, Treckmann J, Paul A, Strucksberg KH, Baba HA, Odenthal M, Gieseler RK, Gerken G, Arteel GE, Canbay A *Human Ex-Vivo Liver Model for Acetaminophen-induced Liver Damage., UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/64> (Citirano 13.08. 2023).

22. Dart RC, Erdman AR, Olson KR, Christianson G, Manoguerra AS, Chyka PA, Caravati EM, Wax PM, Keyes DC, Woolf AD, Scharman EJ, Booze LL, Troutman WG, American Association of Poison Control Centers *Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/66> (Citirano 13.08. 2023).
23. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA *Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/67> (Citirano 12.08. 2023).
24. Farrell GC, Cooksley WG, Powell LW *Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes.*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/88> (Citirano 12.08. 2023).
25. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Prysopoulos N *Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/11> (Citirano 11.08. 2023).
26. McLean AE *Nutrition and the intracellular site of toxic injury*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/99> (Citirano 10.08. 2023).

27. Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA, Woolhouse NM, Prescott LF *Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/101> (Citirano: 10.08.2023).
28. de Morais SM, Uetrecht JP, Wells PG (no date) *Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert's syndrome*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/102> (Citirano: 09.08.2023).
29. Day A, Abbott GD *Chronic paracetamol poisoning in children: a warning to health professionals.*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/109> (Citirano 08.08.2023).
30. Dong SX, Ping ZZ, Xiao WZ, Shu CC, Bartoli A, Gatti G, D'Urso S, Perucca E *Effect of active and passive cigarette smoking on CYP1A2-mediated phenacetin disposition in Chinese subjects*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/110> (Citirano 07.08.2023).
31. Seo KW, Park M, Kim JG, Kim TW, Kim HJ *Effects of benzothiazole on the xenobiotic metabolizing enzymes and metabolism of acetaminophen*, UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/111>(Citirano 06.08.2023).

32. Wang DW, Yin YM, Yao YM *Advances in the management of acute liver failure.*, UpToDate.

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/115> (Citirano 05.08.2023).

33. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB *cetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure*, UpToDate. Dostupno na:

<https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/4> (Citirano: 04.08. 2023).

34. Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC *The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction*, UpToDate. Dostupno na:

<https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/122> (Citirano 03.08.2023).

35. R;, D.A. *Paracetamol (acetaminophen) poisoning resulting in acute renal failure without Hepatic coma, Nephron*. Dostupno na : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3173602/> (Citirano

05.08.2023).

36. Björck S, Svalander CT, Aurell M *Acute renal failure after analgesic drugs including paracetamol (acetaminophen)*, UpToDate. Dostupno na

<https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/130> (Citirano 01.08. 2023).

37. Read RB, Tredger JM, Williams R *Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose*, UpToDate. Dostupno na:

<https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/131> (Citirano 01.08. 2023).

38. Rumack BH, Matthew H *Acetaminophen poisoning and toxicity*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/133> (Citirano 01.08.2023).

39. Heard KJ *Acetylcysteine for acetaminophen poisoning*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/144> (Citirano 01.08.2023).

40. Egan H, Isbister GK, Robinson J, Downes M, Chan BS, Vecellio E, Chiew AL (*Retrospective evaluation of repeated supratherapeutic ingestion (RSTI) of paracetamol*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/147> (Citirano 25.07.2023).

41. Roberts DW, Lee WM, Hinson JA, Bai S, Swearingen CJ, Stravitz RT, Reuben A, Letzig L, Simpson PM, Rule J, Fontana RJ, Ganger D, Reddy KR, Liou I, Fix O, James LP *An Immunoassay to Rapidly Measure Acetaminophen Protein Adducts Accurately Identifies Patients With Acute Liver Injury or Failure*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/151> (Citirano 25.07.2023).

42. 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)*, *UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen->

[paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/136](#) (Citirano 25.07.2023).

43. Clemmesen JO, Ott P, Dalhoff KP, Astrup LB, Tage-Jensen U, Poulsen HE *Recommendations for treatment of paracetamol poisoning. Danish Medical Society, Study of the Liver, UpToDate.*

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-pathophysiology-presentation-and-evaluation/abstract/137> (Citirano 25.07.2023).

44. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA *Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/1> (Citirano 24.07.2023).

45. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH *Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/10> (Citirano 24.07.2023).

46. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R *Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/18> (Citirano 24.07.2023).

47. Harrison PM, Wendon JA, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R *Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure, UpToDate.* Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/19> (Citirano 24.07.2023).

48. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT *Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine, UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/15> (Citirano 24.06.2023).

49. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, Thomas SH, Eddleston M, Sandilands EA, Coyle J, Cooper JG, Rodriguez A, Butcher I, Lewis SC, Vliegenthart AD, Veiraiah A, Webb DJ, Gray A *Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial, UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/25> (Citirano 24.07.2023).

50. Yip L, Dart RC *A 20-hour treatment for acute acetaminophen overdose, UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/40> (Citirano 24.07.2023).

51. Fontana RJ *Acute liver failure including acetaminophen overdose, UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/51> (Citirano 24.07.2023).

52. Hernandez SH, Howland M, Schiano TD, Hoffman RS *The pharmacokinetics and extracorporeal removal of N-acetylcysteine during renal replacement therapies, UpToDate*. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/90> (Citirano 24.07.2023).

53. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT

Intravenous N-acetylcystine: the treatment of choice for paracetamol poisoning, UpToDate.

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment/abstract/91> (Citirano 24.07.2023).

ŽIVOTOPIS

Ines Mujčin rođena je u Slavonskom Brodu gdje završava osnovnu školu Vladimir Nazor i Opću gimnaziju Matija Mesić. Po završetku opće gimnazije, upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Osim hrvatskog jezika, aktivno govori engleski i njemački jezik. U vrijeme Covid-19 pandemije, tri godine volontira na Nastavnom zavodu za javno zdravstvo Primorsko-goranske županije, odjel kliničke mikrobiologije.