

Mürgistus paratsetamooliga. Uurimisest ja ravitaktika valikust erakorralise meditsiini arstile

Tanel Lepik¹

Paratsetamool on kogu maailmas laialdaselt kasutusel olev efektiivne analgeetikum ning antipüreetikum, kuid ka kõige sagedasem ravimimürgistuse ja lääneriikides ägeda maksapuudulikkuse põhjustaja. Varakult ägeda paratsetamoolimürgistusega abi saama pöördujate käsitus on erinevates ravijuhendites sarnane. Seevastu hiline misega pöördunute või korduvalt supratherapeutilises annuses paratsetamooli tarvitavate ravi tõenduspõhisus on vähene ning juhendites esineb lahknevusi. Antidootravi N-atsetüültsüsteiiniga (NAC) on paratsetamoolimürgistuse korral nurgakivi, kuid kellele ja millises annuses ravi määrata, vajab täpsemaid riski hindamise markereid ning mudeleid. Uued NACi manustamise protokollid on näidanud senise standardprotokolliga võrreldes samasugust efektiivsust olulise maksakahjustuse ärahoidmisel.

PARATSETAMOO LI KASUTAMINE

Alates paratsetamooli (inglisekeelses kirjan duses kasutatakse pigem toimeaine nime tust atsetaminofeen) kasutuselevõttust 1955. aastal on näidatud selle ohutust tera peutilises annuses. Paratsetamool on kogu maailmas väga laialdaselt kasutusel ja efek tiivne analgeetikum ning antipüreetikum, kuid ka kõige sagedasem ravimimürgistuse ja lääneriikides ägeda maksapuudulikkuse põhjustaja (1–4). Eesti ravimistatistika järgi on paratsetamooli tarvitamine aasta-aastalt suurenenud. Kui 1994. aastal oli see 0,5 DPDD (defineeritud päevadoosi) 1000 inimese kohta ööpäevas, siis 2018. aastal juba 9,1. Põhjamaades oli vastav arv 2015. aastal 40–80. Paratsetamooli tarvitatakse palju kombineerituna teiste ravimitega.

Sagedased mürgistuse põhjused on tahtlik enesekahjustus, eksimine annuse arvutamisel ning tahtmatu soovitatud päevannusest suurema doosi tarvitamine (3–5). Ligi kolmveerandil juhtudest on tegemist tahtliku enesekahjustusega. Olulist maksakahjustust esineb sageda mini hiline misega pöördujatel ja korduvate soovitatust suuremate annuste tarvitajatel (3, 4). Berni ülikoolihaigla ülevaates oli tahtliku mürgistuse korral 50% patsien tidest tarvitanud lisaks psühhotroopseid ravimeid, muid analgeetikume või alkoholi ning kaasvalt oli 93%-l patsientidest psüh hiaatiline haigus (3). Mujal maailmas on

laste sagedasemaks mürgistust põhjustavaks ravimiks paratsetamoolisiirup, Eestis aga on nendeks kardiovaskulaarsüsteemi ravimid ning erinevad rahustid (7).

TOXBASE on Ühendkuningriigi peamine kliinilise toksikoloogia andmebaas, kust on enim vaadatud just paratsetamooliga seotud juhendeid. Erakorralise meditsiini seisukohalt on olulisemad küsimused mürgistuskeskuse konsultandile järgmised:

- Kas hiline misega (üle 24 tunni möödu misel esimesest annusest) pöördunud patsiendil tuleb alustada ravi N-atsetüültsüsteiiniga (NAC) kohe, enne vereproovivastuste saabumist?
- Kas hiline misega pöördunud patsiendil tuleb alustada ravi NACiga, kui INR (protrombiiniaeg) on referentsvahe mikus, kuidalaniini aminotransferaasi (ALAT) või kreatiniini näitajad on suurenenud?
- Kas NACi infusiooni võib jätkata, kui on tekkinud ravimi kõrvaltoime? Kas varasem allergiline reaktsioon on vastu näidustus NACile?
- Kas pikema aja jooksul võetud üleannuste korral tuleb NACi manustamist alustada enne vereproovivastuste saabumist?
- Kas pikema aja jooksul võetud üleannuste korral tuleb ALATi sisalduse suurenemise korral alustada ravi NACiga?
- Milline on NACi annus neerupuudulik kusega patsiendile? (8)

Eesti Arst 2020;
99(7):409–418

Saabunud toimetusse:
03.02.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
16.03.2020
Avaldatud internetis:
26.08.2020

¹TÜ meditsiiniteaduste valdkond

Kirjavahetajaautor:
Tanel Lepik
tanel.lepik@hotmail.com

Võtmesõnad:
paratsetamool,
mürgistus, ravijuhendid,
diagnoosimine, ravi,
erakorraline meditsiin

FARMAKOKINEETIKA JA PATOFÜSIOLOOGIA

Paratsetamooli imendumine peensoolest kiiresti. Suu kaudu manustatud terapeutilises doosis kiirelt vabaneva ravimivormi korral saavutatakse tippkontsentratsioon 45 minuti jooksul, siirupina 30 minuti jooksul. Enamikul juhtudel toimub täielik imendumine 4 tunni jooksul (9). Erandiks on paratsetamooli aeglaselt vabastavad ravimivormid, kuid alates 2018. aastast on nende müük Euroopa Komisjoni otsusega peatatud (10). Tippkontsentratsiooni hilinemist võivad põhjustada toit, opioidid ja antikolinergilise toimega ravimid. Terapeutilises annuses manustatuna ei tõuse seerumi paratsetamooli kontsentratsioon kõrgemale kui 20 mg/l (9, 11).

Pärast imendumist metaboliseeritakse ligikaudu 90% paratsetamoolist maksas ja eritatakse seejärel uriiniga. Väike osa (alla 5%) eritub uriiniga muutumatusena. Ülejäänud 5–15% oksüdeeritakse peamiselt ensüümide CYP2E1 ja CYP3A4 poolt ning selle tulemusel tekib toksiline ühend N-atsetüülbensokinoonimiin (NAPQI). Redutseeritud glutatioon seostub kiiresti NAPQI-ga ning tekivad mittetoksilised ühendid, mis erituvad uriiniga (9).

Paratsetamooli üledoosi korral eespool kirjeldatud metabolism küllastub, redutseeritud glutatiooni sisaldus väheneb ning vaba NAPQI kuhjub ning seostub hepatotsüütides valkudega, põhjustades maksarakkude nekroosi. Ägeda maksapuudulikkuse väljakujunemisel järgnevad sellele sekundaarsed muude elundite kahjustused. Tekkivat kaskaadi saab takistada ka pärast NAPQI seondumist valkudega, normaliseerides glutatiooni sisalduse NACi manustamisega (9,12).

Neerude äge tubulaarne nekroos võib tekkida lokaalse NAPQI produktsiooni tõttu. Väljakujunenud maksakahjustuse korral on olulisteks neerupuudulikkuse tekke mehhanismideks hüповoleemia ning hepatorenaalne sündroom (9).

Otsene kahjustus muudele elunditele on harv. Loomkatsetes on näidatud, et teadvushäire põhjuseks võib olla mõju serotoniini- ja opioidretseptoritele, kuid ka glutatiooni sisalduse vähenemine kesknärvisüsteemis (13). Ulatusliku mürgistuse korral võib tekkida teadvushäire ning laktatsidoos, mille mehhanismiks arvatakse olevat mitokondriaalse hingamisahela häirimine.

RISKITEGURID

Riskiteguriteks maksakahjustuse tekkes on tarvitatud paratsetamooli kogus, korduv supratherapeutiline ravimi tarvitamine ja ravi hilinemine. Need kolm on kõige olulisemad ja ühtlasi mõõdetavad ning sellel rajaneb edasine võimaliku mürgistusega haige käsitus. Lisaks neile on olulised ka seisundid, mis viivad redutseeritud glutatiooni sisalduse vähenemisele ja tsütokroom P450 indutseerivad ravimid (näiteks karbamasepiin, isoniasiid, rifampitsiin). Glutatiooni sisalduse vähenemiseni võivad viia nälgimine, anoreksia, buliimia, krooniline alkoholi liigtarvitamine, tsüstiline fibroos, AIDS, C-hepatiit (14).

Alkoholi tarvitamise ja paratsetamooli üledoosi koosinemine on arvatust keerulisem. Uuringud viitavad, et äge alkoholi intoksikatsioon on paratsetamoolimürgistuse korral hepatoprotektiivne nii alkoholi mittetarvitajatel kui ka kroonilistel alkoholi liigtarvitajatel (9). Etanool vähendab NAPQI teket, inhibeerides CYP2E1.

SÜMPTOMID

Paratsetamoolimürgistuse varajane äratundmine ja ravi on olulised tüsistuste ning suremuse vähendamiseks. Ägeda paratsetamoolimürgistuse võib jagada 4 staadiumisse (9).

Esimene staadium kestab esimesed 24 tundi. Sümptomid sel ajal enamasti puuduvad või esinevad mittespetsiifilised tunnused nagu iiveldus, oksendamine ja üldine nõrkus. Seerumi paratsetamooli väga suure kontsentratsiooni korral võib esineda hüpokaleemia ja metaboolne atsidoos.

Teises staadiumis (2.–3. päeval) taanduvad iiveldus ja oksendamine ning subjektiivne enesetunne võib paraneda. Tekivad maksakahjustusele viitavad sümptomid nagu valu paremal ülakõhus, transaminaaside väärtuste suurenemine seerumis ning ulatusliku mürgistuse korral on suurenenud ka bilirubiini kontsentratsioon ja pikenenud protrombiiniaeg. Enamik kerge ja keskmise maksakahjustusega patsiente paraneb tüsistusteta.

Kolmandas staadiumis (3.–4. päeval) tekib fulminantne maksapuudulikkus ja sellest tingitud sümptomite, nagu iivelduse ja oksendamise taasteke, entsefalopaatia, anuuria, ikterus. Laboratoorses analüüsis leitakse metaboolne atsidoos, koagulopaatia, neerupuudulikkus ja pankreatiit.

Neljandasse staadiumisse jõudes patsiendid paranevad. Maksa funktsioon taastub 1–2 nädala jooksul, kuid histoloogilised muutused püsivad kuid.

SOOVITUSED KIIRABILE

Patsient tuleb kindlasti hospitaliseerida erakorralise meditsiini osakonda järgmistel juhtudel:

- 1) patsient on tarvitanud paratsetamooli enesekahjustamise eesmärgil (hoolimata annusest);
- 2) patsiendil on sümptomid (iiveldus, oksendamine, valu paremal roidekaare all, ikterus);
- 3) patsient on tarvitanud paratsetamooli üle 75 mg/kg ööpäevas;
- 4) patsient on viimase 2 või rohkema päeva jooksul tarvitanud paratsetamooli alla 75 mg/kg ööpäevas, kuid enam kui talle soovitatud annus (täiskasvanule 4 g);
- 5) patsiendi ravimi tarvitamise aeg ja annus ei ole selged.

Ühendkuningriigi mürgistusteabekeskus soovib manustada aktiivsütt (50 g), kui paratsetamooli viimasest annusest (vähemalt 150 mg/kg) on möödunud vähem kui 1 tund (15). Teistes juhendites on kriteeriumiks paratsetamooli annus ≥ 10 g või ≥ 200 mg/kg (arvestades väiksemat) ning manustamisest on möödunud kuni 2 tundi või suure annuse korral (≥ 30 g) kuni 4 tundi (6, 11). Vastunäidustuste puudumisel võib aktiivsütt manustada ka hiljem (9). Arvestades paratsetamooli kiiret imendumist, aktiivsöe ja NAC-ravi suurt efektiivsust ning maoloputuse või oksendamise esilekutsumise võimalikke tüsistusi, ei ole need võtted paratsetamooli üledoosi korral soovitatud (9).

Aktiivsöe ja suukaudse NACi koosmanustamisel on vabatahtlike veres leitud NACi väiksem kontsentratsioon. Samas ei pea ravijuhendite järgi suukaudset NACi annust muutma, kui enne on manustatud aktiivsütt (9).

Iivelduse ja oksendamise korral soovitatakse antiemeetikumiks 5-HT₃ retseptori antagonist (näiteks ondansetrooni) või metoklopramiidi (17). Viimane neist kiirendab mao tühjenemist ja sellega seoses ka paratsetamooli imendumist (18). Tuleb meeles pidada, et ka üledoosi korral imendub paratsetamool juba 2–4 tunni jooksul (9, 11).

Mürgistusel paratsetamooliga võib tekkida hüpopglükeemia, seega on teadvushäire korral näidustatud veresuhkru mõõtmine ja selle sisalduse korrigeerimine.

MILLISEID ANALÜÜSE EMOS MÄÄRATA?

Ravijuhendites on antud erinevat nõu, milliseid analüüse erakorralise meditsiini osakonnas (EMO) määrata, kuid ALAT, protrombiiniaeg, kreatiniin ning paratsetamooli kontsentratsioon seerumis või plasmas on enamikus neist toodud. Enesekahjustuse eesmärgil võetud üledoosi korral soovitatakse kaaluda ka salitsülaadi kontsentratsiooni ning sõltuvusainete määramist uriinist (16). Taani mürgistuskeskuse soovitusel sõltuvad tarvitamise ning pöördumise ajast (vt tabel 1 ja 2).

RAVITAKTIKA VALIK

Kuigi diagnostika ja ravi strateegiad on kogu maailmas sarnased, esineb eri riikide juhendites siiski mõningaid lahknevusi.

Ravijuhendites on jagatud paratsetamooli üledoosiga patsiendi uurimine ja

Tabel 1. Analüüsid paratsetamooli ägeda üledoosi korral (19)

Analüüsi aeg	Soovitatud analüüsid
< 8 tundi ravimi viimasest annusest	S-paratsetamool (mitte varem kui 4 tundi viimasest annusest)
8–15 tundi ravimi viimasest annusest	S-paratsetamool, ASAT või ALAT
15–24 tundi ravimi viimasest annusest	S-paratsetamool, ASAT, ALAT, INR, bilirubiin ja kreatiniin
> 24 tundi ravimi viimasest annusest	S-paratsetamool, ASAT, ALAT, INR, bilirubiin, kreatiniin ja elektrolüüdid
NAC-ravi järel	ASAT, ALAT, INR, bilirubiin, albumiin, kreatiniin ja elektrolüüdid
Maksakahjustuse kahtluse korral	Glükoos, happe-aluse tasakaal, laktaat, albumiin

ASAT – aspartaataminotransferaas; ALAT –alaniini aminotransferaas; INR – protrombiiniaeg; NAC – N-atsetüültsüsteiin

Tabel 2. Analüüsid juhul, kui paratsetamooli võtmise aeg ei ole teada või on see toimunud pikema aja jooksul (19)

Analüüsi aeg	Soovitatud analüüsid
Saabudes	S-paratsetamool, ASAT, ALAT, INR, bilirubiin, kreatiniin ja elektrolüüdid
NAC-ravi järel	ASAT, ALAT, INR, bilirubiin, albumiin, kreatiniin ja elektrolüüdid
Maksakahjustuse kahtluse korral	Glükoos, happe-aluse tasakaal, laktaat, albumiin

ASAT – aspartaaminotransferaas; ALAT –alaniini aminotransferaas; INR – protrombiiniaeg; NAC – N-atsetüültsüsteiin

ravitaktika sõltuvalt ravimi manustamise skeemist ja eesmärgist järgmiselt:

1. Tahtlik paratsetamooliannus enam kui 4 g või 75 mg/kg (arvestades väiksemat), kusjuures ravimi esimese ja viimase annuse manustamise vahe on alla 1 tunni. Mõned uuringud ning ravijuhendid on pikendanud seda aega 2 tunnini. Tahtlikest üledoosidest 80% võetakse ühekordse annusena (3). Erinevalt käsitletakse olukordi, kus edasise taktika otsuse tegemisel on manustamisest möödas alla 8 tunni, 8–24 tundi ja üle 24 tunni (11, 15). Berni ülikoolihaigla ülevaates pöördus 84% tahtliku üledoosiga patsientidest haiglasse 24 tunni jooksul (3).
2. Enesekahjustuse eesmärgil on 20%-l juhtudest paratsetamooli tarvitatud lubatust suuremas doosis ning ravimi esimese ja viimase manustamise vahe on üle 1 (või 2) tunni (järkjärguline üledoos, *staggered overdose*). Kui ravimi manustamise aeg ei ole selge, käsitletakse juhtumit selles rühmas (3, 6, 11, 15).
3. Paratsetamooli on tarvitatud eesmärgiga leevendada valu või palavikku, kuid korduvalt ületatud terapeutilist annust. Enamasti toimub see mitme päeva vältel. Kõige sagedamini on seda täheldatud

peavalu ja hambavalu korral (3, 11, 15). Erinevate ravijuhendite sekkumiskriteeriumid erinevad siin grupis oluliselt (vt tabel 3).

Ravitaktika edasine valik sõltub sellest, millise ravimivormiga on tegemist, millal ja millises annuses on seda võetud, milline on seerumi paratsetamooli kontsentratsioon (varajane näitaja) või ALAT ning INR (hilised). Seerumi paratsetamooli kontsentratsioon tuleb määrata kõikidel patsientidel, kes hospitaliseeritakse tahtliku mürgistuse kahtluse tõttu hoolimata patsiendi väidetud doosist. Paratsetamooli nomogrammi saab kasutada vaid ravimit kiirelt vabastava ravimivormiga mürgistuse korral, kui paratsetamooli võtmise aeg on teada. Enamikus Euroopa riikides ning Austraalias ja Uus-Meremaal on kasutusel ühe joonega nomogramm, mis algab 4. tunnil 150 mg/l kohalt (vt joonis 1) (11). Erandiks on Ühendkuningriigi juhend, kus on kasutatud raviläve 100 mg/l (vt joonis 2).

Ajaloo jooksul on NACiga ravi alustamise lävi nomogrammil langenud. 1970ndatel alustati Ühendkuningriigis ravi (nomogrammil 4 tunni märgil) 200 mg/l tasemelt ning USAs 25% madalamalt ehk 150 mg/l tasemelt. 1995. aastal muutus see Ühendkuningriigis riskiteguritest sõltuvaks kahe tasemega nomogrammiks (200 mg/l ja 100 mg/l)

Tabel 3. Korduvalt supraterapeutilises annuses tarvitatud paratsetamooli annus, mille puhul võib kahtlustada ägedat maksakahjustust. Ravijuhendite võrdlus

Austraalia ja Uus-Meremaa ravijuhend (6, 20)	Ühendkuningriigi mürgistuskeskuse juhend (15)
≥ 10 g või ≥ 200 mg/kg (arvestada väiksemat) 24 tunni jooksul või ≥ 12 g või ≥ 300 mg/kg (arvestada väiksemat) 48 tunni jooksul või manustatud päevasest terapeutilisest doosist suuremaid annuseid enam kui 48 tunni vältel ning patsiendil on kõhuvalu või iiveldus või oksendamine	Kõik sümptomaatilised (ikterus, valu parema roidekaare all) patsiendid või ≥ 4 g või 75 mg/kg (arvestada väiksemat) 48 tunni jooksul või ≥ 4 g, kuid vähem kui 75 mg/kg 24 tunni jooksul mõlemal viimasel kahel päeval

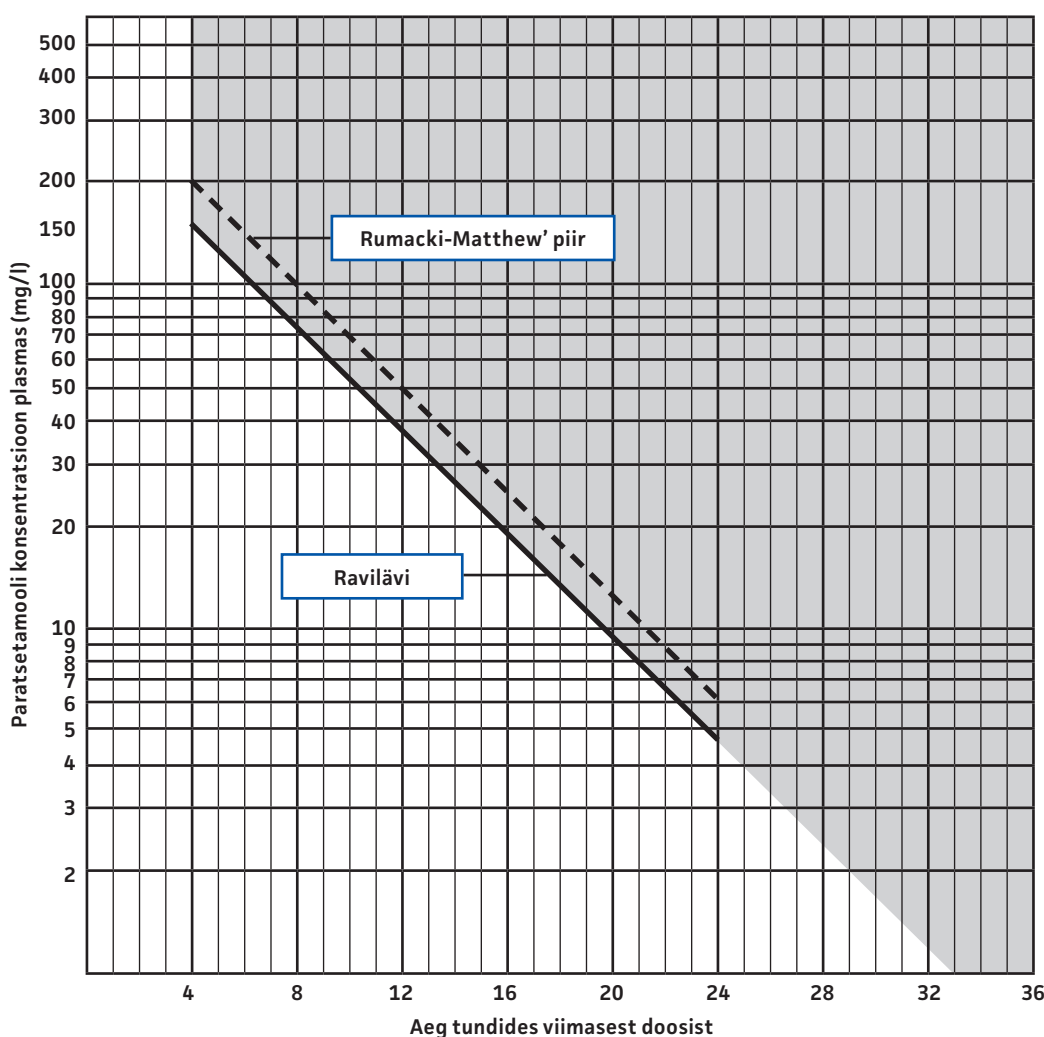
ning aastast 2012 kasutatakse seal ühe joonega nomogrammi, mis algab 100 mg/l punktist. Kahe joonega nomogrammist, mille kasutamiseks oli vajalik riskitegurite hindamine, loobuti, kuna riskitegurite hindamine on puuduliku anamneesi tõttu tihti võimatu. Arutelu peamine põhjus oli surmaga lõppenud ravijuhtum, kus seerumi paratsetamooli kontsentratsioon oli alla NAC raviläve tulenevalt valesti hinnatud riskiteguritest. Retrospektiivselt leiti veel 9 sarnast juhtumit alates aastast 1991.

Hilisemates analüüsides on näidatud, et uue nomogrammi kasutuselevõtt on Ühendkuningriigis suurendanud oluliselt antidooti saavate patsientide hulka ning hospitaliseerimisi (30), kusjuures kasvanud on just väikse riskiga haigete osa. Ühe uurimuse hinnangul oleks vaja ravida 31 000

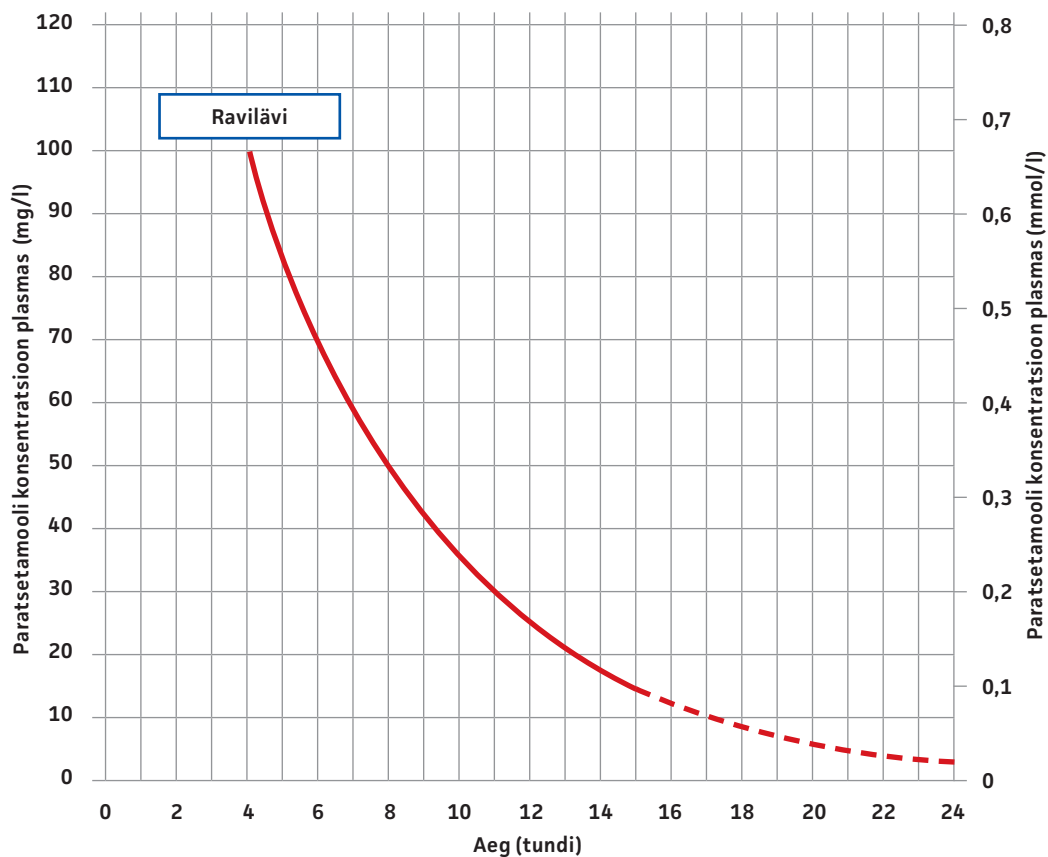
patsienti rohkem, et hoida ära 1 surmajuht 2 aasta jooksul (30), ning selle hinnaks on Ühendkuningriigis 17,3 miljonit naela.

NACi manustamisel võib esineda kõrvaltoimeid. Enim probleeme tekitavad iiveldus, oksendamine, angioödeem ning anafülaktoidne reaktsioon. Viimase esinemissageduse absoluutarvu suurenemist on seostatud paratsetamooli väiksema kontsentratsiooniga (30), kuid just nende juhtude sagedus on raviläve langetamise tõttu kasvanud. Ravitakse enam väikse riskiga patsiente ja samal ajal tekib oluline maksakahjustus patsientidel, kes pöörduvad haiglasse hilja või on võtnud suuri annuseid korduvalt. Viimaste puhul ei saa nomogrammi kasutada.

Ühendkuningriigi mürgistuskeskus soovib antidootravi alustamise otsus-



Joonis 1. Rumacki ja Matthew' nomogramm ja nende määratud piir (200 mg) ning praegu enim levinud ravilävi (150 mg) (21, 22).



Joonis 2. Ühendkuningriigis kasutatav nomogramm. Ägeda paratsetamooli mürgistusega haiglasse sattumisel erineb NACiga ravi alustamise lävend riigiti (23).

tamisel kasutada ühe kriteeriumina INRi väärtust. Samas on Eesti Terviseameti mürgistusteabekeskuse kasutatav andmebaas TOXINZ soovitanud INRi kasutamist vältida, kuna INRi kerge tõus (kuni 2,0) võib ilmnedada vara ka neil, kellel pole olulist maksakahjustust. INRi tõusu põhjuseks võib olla paratsetamooli pärssiv toime hüübimisfaktorite tootmisele ning NACi pärssiv toime hüübimisfaktorite aktiivsusele (6). Seetõttu ei peaks INRi väärtust kuni 2,0 kasutama NACi manustamise jätkamise otsustamiseks.

PARATSETAMOOLI TAHTLIK ÜLEDOOS, KUI RAVIMI ESIMESE JA VIIMASE MANUSTAMISE VAHE ON ALLA 1 TUNNI

Patsient saabub 8 tunni jooksul pärast paratsetamooli manustamist

Kui paratsetamooli võtmise aeg on täpselt teada ja patsient saabub erakorralise meditsiini osakonda enne 4 tunni möödumist üledoosi võtmisest, soovitatakse oodata 4.

tunnini alates viimasest doosist. Seerumi paratsetamooli kontsentratsiooni, kui analüüs on võetud enne 4 tunni täitumist, ei saa täpselt tõlgendada. Varem võetud analüüsid võivad ekslikult anda väikse kontsentratsiooni.

Kui seerumi paratsetamooli tase on nomogrammi lävest kõrgemal, tuleb alustada antidootravi NACiga. Kui paratsetamooli kontsentratsioon on lävendist madalam, kuid ALATi sisaldus on referentsväärtusest suurem, soovitatakse siiski alustada ravi NACiga. Põhjenduseks on see, et patsiendi anamnees ei pruugi olla alati usaldusväärne ja tõenäoliselt võeti ravimit oluliselt varem. Erandina on soovitatud ravi mitte alustada, kui paratsetamooli kontsentratsioon on alla raviläve ja ALATi väärtus on patsiendil krooniliselt suur ning ALAT ja INR pole varem dokumenteeritud väärtusest oluliselt erinevad (15).

Kui seerumi paratsetamooli kontsentratsiooni määramine ei ole 8 tunni jooksul manustamisest teostatav, soovitatakse

alustada ravi NACiga, kui manustatud doos oli üle 150 mg/kg (15).

Kui ravi NACiga alustatakse 8 tunni jooksul paratsetamooli tarvitamisest, on maksatoksilisuse risk alla 5%. Kui ravi viibib üle 10 tunni, on risk oluliselt suurem (24).

Patsient saabub 8–24 tunni jooksul pärast paratsetamooli tarvitamist

Soovitatud analüüsid tuleb võtta patsiendi saabumisel. TOXBASE on soovitanud alustada kohe ravi NACiga, kui võetud annus oli üle 150 mg/kg. Kui hiljem selgub nomogrammilt, et seerumi paratsetamooli tase on alla raviläve, võib NAC-ravi lõpetada. Kui võetud annus on alla 150 mg/kg, soovitatakse oodata analüüside vastuseid ja NAC ravi otsustada nomogrammile asetatud paratsetamooli-kontsentratsiooni põhjal. Alates 13. tunnist muutub paratsetamooli kontsentratsioon väga väikseks (20–30 mg/l). Siinkohal on oluline teada haiglas kasutusel olevat paratsetamooli määramise meetodit, selle ristreaktsioone ning alumist määramispiiri. Ühendkuningriigis on soovitatud kasutada meetodeid, mille alumine määramise piir oleks 10 mg/l (15).

ALATi aktiivsuse suurenemise korral soovitatakse ravi alustada või seda mitte teha, lähtudes eespool kirjeldatud kriteeriumitest.

Patsient saabub, kui paratsetamooli manustamisest on möödas üle 24 tunni

Ravi soovitatakse alustada kohe, kui patsient on sümptomaatiline (ikterus, valu parema roidekaare all). Asümptomaatilistel patsientidel soovitatakse määrata seerumi paratsetamooli kontsentratsioon, ALAT ning INR. Kui ALATi aktiivsus on suurenenud või INR on üle 1,3 (v.a juhul, kui selleks on muu põhjus) või kui seerumi paratsetamooli sisaldus on määratav, tuleb alustada antidootravi. Kui ALATi väärtus on krooniliselt suurem ning ALAT ja INR pole patsiendil varem dokumenteeritud väärtustega võrreldes oluliselt muutunud, ei ole see põhjus alustada ravi (8, 15). Teisalt on Austraalia ja Uus-Meremaa ravijuhendis soovitatud alustada antidootravi kohe ja ravi jätkamise üle otsustada vaid ALATi väärtuse alusel. Eespool nimetatud põhjusel ei soovitata kasutada INRi väärtust (6, 11).

Äge neerupuudulikkus võib esineda koos ägeda maksapuudulikkusega (hepa-

torenaalne sündroom) või harvem, ilma maksakahjustuseta. Viimase korral pole NACi mõju antidoodina uuritud (15).

PARATSETAMOOLI TAHTLIK JÄRKJÄRGULINE ÜLEDOOS JA JUHUD, MILLE PUHUL EI OLE MANUSTAMISE AEG SELGE

Sellesse rühma kuuluvatel patsientidel soovitatakse ravi NACiga alustada viivitamata (11, 15). Vereproovid paratsetamooli kontsentratsiooni määramiseks tuleb võtta siis, kui viimasest annusest on möödunud vähemalt 4 tundi. Kui proovid said võetud varem, tuleb neid korrata 4 tunni möödumisel viimasest annusest.

Oluline on teada, kas haiglas kasutusel olev paratsetamooli kontsentratsiooni määramise metoodika annab ristreaktsioone NACiga. Mõned analüsaatorid võivad NACi tõttu alahinnata seerumi paratsetamooli kontsentratsiooni kuni 40%. Vajaduse korral soovitatakse konsulteerida oma laboriga. Autorile teadaolevalt Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja Tartu Ülikooli Kliinikumis kasutusel oleval meetodil (Roche Diagnostics) NACi kontsentratsiooni korral ≤ 500 mg/l ei ole ristreaktiivsust täheldatud.

Kui patsiendil puuduvad maksakahjustusele viitavad sümptomid, paratsetamooli kontsentratsioon on alla 10 mg/l, ALAT on referentsvahemikus ning INR on alla 1,3, võib ravi NACiga lõpetada (15). Muul juhul tuleb ravi jätkata haiglas kehtiva protokoll järgi. Ravijuhendites ei ole täpsustatud, kas ALATi varem suurenenud väärtused peaks mõjutama raviotsust.

PARATSETAMOOLI LIIAS TARVITAMINE RAVI EESMÄRGIL

Korduvalt supraterapeutilises annuses paratsetamooli tarvitanud patsientide riski hindamise ning NAC-ravi alustamise kriteeriumite kohta on tugeva tõendus põhisusega infot vähe. Toksilisust on täheldatud ka terapeutiliste annuste korral. Toksilisuse riski suurendavad eespool käsitletud riskitegurid. Praktikas on rohkem ohustatud rasedad, vaegtoitunud, alkoholi kroonilised tarvitajad ja CYP450-t indutseerivate ravimite kasutajad (20).

Kriteeriumid, mille põhjal alustada ravi NACiga, on ravijuhendites erinevad. Austraalia ning Uus-Meremaa juhendis on soovitatud patsientidel mõõta seerumis ALATi aktiivsust ning paratsetamooli kont-

sentratsiooni. Kui mõlema väärtused on väiksed, on hepatotoksilisuse risk väike (20), kuid kui nende väärtused on suurenenud, soovitatakse alustada ravi NACiga (20). Ühendkuningriigi juhendis on soovitatud oluliselt rohkem laboratoorseid analüüse, ja kui analüüsid näitavad maksakahjustust, tuleb alustada ravi NACiga.

HEMODIALÜÜS

Hemodialüüsi kasutuse kohta on ravijuhendites lahknevasi. Kuna varajane ravi NACiga on väga efektiivne, pole enamasti parasetamoolimürgistuse korral dialüüs näidustatud. TOXBASE on soovitanud hemodialüüsi rakendamist kaaluda juhul, kui parasetamooli kontsentratsioon seerumis on väga suur (üle 700 mg/l) ning kaasneb teadvushäire ja vere suur laktaadisaldus. Hemodialüüsil olevatel patsientidel tuleb NACi annust kahekordistada. Viimased 2 väidet põhinevad peamiselt eksperdiarvamusel (15, 17).

ERIJUHUD

NACi teratogeensuse kohta rasedatel puuduvad andmed (USA Toidu- ja Ravimiameti raseduse riskikategooria B). Antidoodi manustamine on parasetamoolimürgistuse korral näidustatud nii ema kui ka loote seisukohalt (9). Rasedate naiste ravi käib, järgides üldist ravijuhendit. Toksilise parasetamooliannuse arvutamisel soovitatakse kasutada naise kaalu enne rasedust, NACi annuse arvutamisel seevastu soovitatakse raseda kaalu mürgistuse hetkel (19).

Ülekaalulistel patsientidel (≥ 110 kg) on Ühendkuningriigi mürgistuskeskus soovitanud toksilise annuse arvutamisel kasutada kaaluks maksimaalselt 110 kg, mitte patsiendi tegelikku kaalu.

NACI RAVIPROKOLLID

NAC on parasetamoolimürgistuse käsitluses kasutusel 1970ndate lõpust ja tänapäeval on see ravi nurgakivi. Üldlevinud on 21-tunnine veenisise NACi protokoll (vt joonis 3). Selle skeemi keerukuse tõttu on eksimused ravimi manustamisel sagedased (25). Ravimi kõrvaltoimed on pöördvõrdeliselt seotud tarvitatud parasetamooli annusega ning võrdeliselt NACi tippkontsentratsiooniga veres. Viimase tõttu on kõrvaltoimed sagedasemad just ravi alguses.

Anafülaktoitse reaktsiooni või angioödeemi tekkel soovitatakse ravi peatada, kuid taasalustada aeglasema kiirusega 1 tunni möödudes, kui ravi on veel näidustatud (9). Kui patsient ei talu ravi veenisise NACiga, tuleb alternatiivina alustada suukaudset ravi. NACi anafülaktoidne reaktsioon ei teki immunoloogilise mehhanismi kaudu, vaid on pigem seotud toimega basofiilidele ja histamiini vabanemisega (26). Teatud kõrvaltoimete korral (naha õhetus, urtikaaria, lööve, sügelus) ei pea ravimi manustamise kiirust aeglustama (9). Kui patsiendil on varasemast teada anafülaktoidne reaktsioon, soovitatakse kaaluda profülaktiliselt H1 ja H2 antihistamiinikumide manustamist ning bronhospasmi anamneesiga patsiendil salbutamooli manustamist. Süsteemseid glükokortikoide ei ole soovitatud (15).

Eesmärgiga vähendada kõrvaltoimete esinemist, ravimi manustamise keerukust ning ravi kestust on kasutusele võetud Edinburghi, Newcastle'i ja Londoni mürgistuskeskustes SNAP- (*Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning*) uuringus kasutatud NACi manustamise protokoll (vt joonis 3). Kliinilises kasutuses on SNAP-protokoll näidanud

300 mg/kg 21 tunni jooksul



SNAP-protokoll

300 mg/kg 12 tunni jooksul



INR – protrombiiniaeg; ALAT –alaniini aminotransferaas; SNAP – *Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning*

Joonis 3. Prescotti protokoll (muudetud).

samasugust efektiivsust maksakahjustuse ennetamisel kui 21-tunnine protokoll. Samal ajal on SNAP-protokolli kasutamise korral esinenud vähem kõrvaltoimeid (27, 28).

Antidootravi seisukohalt ei ole loogiline, et raviprotokolli otsus on dihhotoomne – kas seerumi paratsetamooli väärtus on vaadeldud ajahetkel üle raviläve või mitte. Hüpoteeetiline patsient A, kellel on 20. tunnil paratsetamooli kontsentratsioon 180 mg/l ja hepatotsüütide nekroos, ei peaks saama ravi samasuguse NACi-protokolli alusel kui hüpoteeetiline patsient B, kellel on 4. tunnil paratsetamooli kontsentratsioon veres 160 mg/l ning tal ei ole hepatotsüütide nekroosi. Austraalia ja Uus-Meremaa ravijuhendis on soovitatud patsientidel, kelle esimene paratsetamooli kontsentratsioon veres on suurem kui kahekordne ravilävi nomogrammil, kasutada suuremat NACi doosi (6, 20). Sellistel harva esinevatel juhtudel tuleks ravitaktika arutada läbi toksikoloogi või mürgistusinfokeskusega.

EMOst KOJU

Kui patsient ei vasta eespool kirjeldatud antidootravi rakendamise kriteeriumitele ning paratsetamooli võtmise eesmärk ei olnud tahtlik enesekahjustus, võib patsiendi lubada koju. Oluline on anda kirjalikud juhised, millal pöörduda tagasi ning millises annuses on lubatud edaspidi paratsetamooli tarvitada. Patsiendid peaksid tagasi pöörduma, kui tekib oksendamine, kõhuvalu või ikterus. Kui seerumi paratsetamooli väärtus oli üle 20 mg/l, kuid alla antidootravi läve, peaks patsient vältima paratsetamooli tarvitamist järgmised 24 tundi (15).

TULEVASED UURINGUD

Maksakahjustuse tekkimisel paratsetamooli eliminatsioon aeglustub ja poolväärtusaeg pikeneb. Seega viitab seerumi paratsetamooli kontsentratsiooni aeglane vähenemine maksakahjustusele, kuid kliinilises praktikas seda riski hindamiseks ei kasutata. Kasutusel olevate maksakahjustuse markerite – ALATi ja INRi – väärtuse suurenemine ilmnevad vähemalt 10 tundi (ALAT) ning 24 tundi (INR) pärast paratsetamooli tarvitamist. Samas põhjustab INRi tõusu ka NAC (26). Enamasti kasutatakse maksakahjustuse riski hindamiseks surrogaatmarkerina seerumi paratsetamooli kontsentratsiooni. Kõik lubatud annusest paratsetamooli rohkem tarvitanud ei

saa olulist maksakahjustust ega vaja ravi NACiga (26).

Nii nagu kardioloogias, kus tänu uute markerite ja riskihindamise mudelite kasutuselevõtule suudetakse müokardi kahjustust diagnoosida varem, on ka paratsetamoolimürgistuse varaseks diagnoosimiseks vaja markereid, mis näitaksid hepatotsüütide kahjustuse riski aegsasti. Ühendkuningriigis on käimas prospektiivne vaatlusuuring (NCT03497104), mille eesmärk on töötada välja paratsetamoolimürgistuse korral tekkiva maksakahjustuse riski varajase hindamise laboriväline (*point-of-care*) test, mis rajaneb hepatotsüütide spetsiifilisel mikro-RNA (miR-122) biomarkeril (29). Esimesi tulemusi oodatakse 2021. aastal.

Siiani miR-122 baasil tehtud uuringute järgi ei saa väita, et markeri sisalduse suurenemiseta patsiendid võib ilma ravita ohutult koju saata, kuna kõik uuringus osalejad on saanud kehtivate ravijuhendite kohaselt ka NAC-ravi. Sama uurimisrühma järgmine eesmärk on leida, kas uuritava biomarkeri normiväärtus kindlal ajahetkel lubaks patsiendi ohutult saata koju ilma antidootravita või n-ö ühe NACi-protokolli läbimise järel.

TÄNUAVALDUS

Palju tänu dr Kristiina Põllule asjatundlike kommentaaride ja viidete eest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor oli 2017. aastal Arstide Täienduskoolituse Fondi stipendiaat. Oluline osa artiklist põhineb 2018. aastal EUSEMi (*European Society for Emergency Medicine*) Glasgow' konverentsil kogetud dr James Dear'i esitlusel „Paracetamol poisoning – new approaches to an old problem“.

SUMMARY

Paracetamol poisoning. Research and choice of treatment tactics: for a doctor of emergency medicine

Tanel Lepik¹

Paracetamol is a widely used effective analgesic and antipyretic agent. At the same time, it is also the most common cause of drug intoxication and acute liver failure in the Western world. Management guidelines from the various poison centres are similar in terms of treatment of early presenters, but evidence for guiding management for repeated ingestion or late presenters is scant. Antidote therapy with N-acetyl-

¹ University of Tartu, Faculty of Medicine, Emergency medicine resident in training

Correspondence to: Tanel Lepik
tanel.lepik@hotmail.com

Keywords: paracetamol, poisoning, treatment, emergency medicine

cysteine is the cornerstone of paracetamol poisoning, however, better patients risk assessment models are needed. New protocols for administration of n-acetylcysteine have shown a better safety profile and the same efficacy as the standard protocol to prevent significant liver damage.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Clinical evidence* 2005 Dec:1738.
- Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol* 2015;89:193–9.
- Piotrowska N, Klukowska-Rötzler J, Lehmann B, et al. Presentations related to acute paracetamol intoxication in an Urban Emergency Department in Switzerland. *Emerg Med Int.* 2019;2019:3130843.
- Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson AH, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia, 2004–2017. *Med J Austr* 2019;211:218–23.
- Vogel J, Heard KJ, Carlson C, Lange C, Mitchell G. Dental pain as a risk factor for accidental acetaminophen overdose: a case-control study. *The American journal of emergency medicine.* 2011;29:1125–9.
- TOXINZ. National Poisons Centre, New Zealand. <https://www.toxinz.com/>. Accessed 25.01.2020.
- Nurm H. Ägedad mürgistused lastel Tallinna lastehaigla andmetel. *Eesti Arst* 2009;88(Lisa 4):53–6.
- Thanacoody HK, Good AM, Waring WS, Bateman DN. Survey of cases of paracetamol overdose in the UK referred to National Poisons Information Service (NPIS) consultants. *Emerg Med J* 2008;25:140–3.
- Lewis S, Nelson NA, Lewin MA, Howland RS, Hoffman LR. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th ed. McGraw-Hill; 2011.
- Modified-release paracetamol-containing products to be suspended from EU market. EMA/118413/2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/paracetamol-modified-release>.
- Chiew AL, Fountain JS, Graudins A, Isbister GK, Reith D, Buckley NA. Summary statement: new guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Austr* 2015;203:215–8.
- Zilmer M, Karelson K, Vihalemm T, Rehema A, Zilmer K. Inimorganismi biomolekulid ja nende meditsiiniliselt olulisemad ülesanded. Tartu Ülikooli Biokeemia Instituut; 2010.
- Cerretani D, Micheli L, Flaschi AI, Romeo MR, Taddei I, Giorgi G. MK-801 potentiates the glutathione depletion induced by acetaminophen in rat brain. *Curr Ther Res* 1994;55:707–17.
- Kalsi SS, Dargan PI, Waring WS, Wood DM. A review of the evidence concerning hepatic glutathione depletion and susceptibility to hepatotoxicity after paracetamol overdose. *Open Access Emerg Med* 2011;3:87–96.
- Toxbase UK. National Poisons Information Service. <http://www.toxbase.org/>. Accessed 15.01.2020.
- Heard K, Newton A. Paracetamol overdose. *BMJ Best Practice* 2018. <https://bestpractice.bmj.com/>. Last accessed 09 October 2019.
- Heard K. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. In: UpToDate, Traum SJ (Ed), UpToDate. Waltham: 2019.
- Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Critical Care & Pain* 2014;14:153–8.
- Paracetamol - behandlingsanbefaling ved forgiftning. Udfylende informasjon. <https://www.helsebiblioteket.no/224313.cms>. Accessed 15.01.2020.
- Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, Buckley NA. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Austr* 2020;212:175–83.
- Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *The Lancet* 1971;297:519–22.
- Rumack BH, Matthew H. Actaminophen poisoning and toxicity. *Paediatrics* 1975;55:871–6.
- Treating paracetamol overdose with intravenous acetylcysteine: new guidance [Internet]. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2014. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/treating-paracetamol-overdose-with-intravenous-acetylcysteine-new-guidance>
- Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin* 2012;28:499–516.
- Hayes BD, Klein-Schwartz W, Doyon S. Frequency of medication errors with intravenous acetylcysteine for acetaminophen overdose. *Ann Pharmacother* 2008;42:766–70.
- Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. *Toxicol Res* 2019;8:489–98.
- Thanacoody HR, Gray A, Dear JW, et al. Scottish and Newcastle antiemetic pre-treatment for paracetamol poisoning study (SNAP). *BMC Pharmacol Toxicol* 2013;14:20.
- Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *E Clin Med* 2019;11:11–7.
- Dear JW, Clarke JI, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:104–13.
- Bateman DN, Carroll R, Pettie J, et al. Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:610–8.

Perinataalperioodil depressiooni põdeva ema järglastel on hilisemas elus depressiooni haigestumise risk suurem

Perinataalperioodil (raseduse ajal ja 12 kuud pärast sündimist) esineb depressioon 10–20%-l naistest. On andmeid, et perinataalperioodil depressiivsete emade järglastel esineb sagedamini vaimse ja füüsilise tervise häireid.

USA Texase ülikooli teadlased tegid rahvusvahelistes andmebaasides refereeritud uurimuste metaanalüüsi eesmärgiga selgitada ema perinataalse depressiooni

seoseid järglaste teisme- ja täiskasvanueas depressiooni haigestumise riskiga.

Kokku analüüsiti 6 uuringu andmeid depressiooni esinemise kohta perinataalperioodil 15 584 emal ning selle seoseid depressiooni esinemisega järglastel. Ilmnes, et ema depressioon perinataalperioodil suurendab järglaste riski haigestuda depressiooni 70% võrra. Veidi enam, 78% võrra oli kasvanud järglaste depressioonirisk juhtudel, kui ema põdes depressiooni antenatalperioodil. Postnatalperioodil depressiooni põdenud emade järglastel oli depressioonirisk 66% võrra suurem

kui vaimse tervise häireteta emade järglastel.

Depressiooni etioloogia ei ole lõplikult selge. Kindlasti on peale sotsiaalsete, elukondlike ja paljude teiste inimtegevusega seotud tegurite oluline ka geneetiline eelsoodumus depressiooni kujunemiseks. Oluline on uurida, mil määral võib ema adekvaatne depressiooniravi vähendada järglaste depressiooniriski.

REFEREERITUD

Tirumalaraju V, Suchting J, Evans J, et al. Risk of Depression in the Adolescent and Adult Offspring of Mothers With Perinatal Depression. *JAMA Network Open* 2020;3:e208783.

LÜHIDALT