

Parasetamolimyrkytyksen hoito

Oikein annettu antidoottihoito pelastaa maksavauriolta

Kalle Hoppu

Parasetamoli on vanha mutta edelleen usein käytetty kipulääke. Ehkä suurin sen käyttöön liittyvä ongelma on myrkytys. Parasetamolimyrkytyksen hoitoon on jo kauan ollut käytössä tehokas antidootti, N-asetyylikysteiniini. Siitä huolimatta kuolemantapauksia esiintyy edelleen, myös Suomessa. Varhain annettu N-asetyylikysteiniini suojaa maksavauriolta massiivisenkin parasetamoliannoksen jälkeen. Parasetamolimyrkytykselle luonteenomaista on alkuvaiheen vähäoireisuus, joka usein johtaa antidoottihoidon viivästymiseen. Myöhäänkin aloitettuna N-asetyylikysteiniinihoito näyttäisi olevan hyödyllinen. Osa-takseen hoitaa oikein parasetamolimyrkytystä ja käyttää antidoottia optimaalisesti lääkärin on ymmärrettävä parasetamolin toksisuuden mekanismi ja siihen vaikuttavat aika-ym. tekijät. Lääkärin suurin haaste on nopea diagnoosi ja päätös antidoottihoidon aloittamisesta.

Parasetamolin laaja itsehoitokäyttö lisää myrkytysriskiä. Se tunnettu seikka, että parasetamolimyrkytykset ovat vaarallisia näyttäisi vielä omalta osaltaan lisäävän riskiä (Hawton ym. 1999). Britanniassa parasetamoli on ollut tavallisin aine, jolla on itse aiheutettu myrkytys ja se on myös yleisin maksan äkillisen vajaatoiminnan aiheuttaja (Fagan ja Wannan 1996, Robinson ym. 2000). Suomessa parasetamolimyrkytyskuolemat ovat onneksi olleet harvinaisia. Vakavia parasetamolimyrkytyskuolemia kuitenkin sattuu, ja niiden määrä saattaa jopa olla lisääntymässä.

Elimistön glutathionireservien loppuessa syntyy maksavaurio

Parasetamoli aiheuttaa suurena yliannoksena maksalohkon keskiosiin painottuvan vaurion, joka johtaa maksan vajaatoimintaan ja pahim-

millaan fataaliin maksanekroosiin 4–18 vuorokaudessa. Maksavaurion aiheuttajana pidetään parasetamolin reaktiivista metaboliittia N-asetyyli-p-bentsokinoni-imiiniä (NAPQI). Sitoutumalla kovalentisti maksasolujen proteiineihin se käynnistää sarjan reaktioita, jotka lopulta johtavat solukuolemaan. Reaktiivista metaboliittia syntyy parasetamolin terapeuttisessa käytössä vähäisiä määriä; pääosa metaboloituu glukuronidi- ja sulfaattikonjugaateiksi. Aivan tarkkaan ei NAPQI:n syntyyn johtavia reaktioita tunneta, mutta sytokromi P450-entsyymien tiedetään osallistuvan niihin. Tavanomaisilla parasetamoliannoksilla glutathioni, elimistön endogeeninen antioksidantti, inaktivoi reaktiivisen metaboliitin maksasolussa. Yliannos saturoi parasetamolin päämetaboliatiet, etenkin sulfaattikonjugation, jolloin reaktiivista metaboliittia syntyy »väistöliikkeen» seurauksena enemmän (Bessems ja Vermeulen 2001).

Yksinkertaistaen voidaan sanoa, että niin kauan kuin elimistön glutationivarastot riittävät inaktivoimaan syntyvän reaktiivisen metaboliitin, ei maksavaurion riskiä ole. Varastojen ehtyminen riippuu paitsi parasetamoliannoksesta myös elimistön glutationivarastojen koosta ja toksisen metaboliitin syntyä katalysoivan entsyymin määrästä ja aktiivisuudesta. Glutationin puutteessa esimerkiksi ravitsemushäiriön tai kroonisen alkoholinkäytön takia parasetamolin toksisuus lisääntyy. Itse alkoholin vaikutus sinänsä on monimutkaisempi. Samanaikainen alkoholinkäyttö näyttäisi suojaavan jonkin verran parasetamolin toksisuudelta. Juomiskauden jälkeen otettu parasetamoliannos taas näyttäisi olevan erityisen maksatoksinen (Slattery ym. 1996).

N-asetyylikysteini voi pelastaa maksan ja hengen

N-asetyylikysteini (NAC) on glutationin esiasete, joka suurentaa maksasolujen glutationipitoisuutta (Ahola ja Lapatto 1999). Lisäksi se toiminee jossain määrin sulfaattikonjugaation kofaktorina (Bessems ja Vermeulen 2001). Mekanisminsa mukaisesti NAC auttaa parhaiten, kun reaktiivista metaboliittia syntyy ja sitä inaktivoimaan tarvitaan glutationia. Koetilanteessa samanaikaisesti parasetamoliyliannoksen kanssa annettu NAC estää maksatoksisuuden täysin. Vielä maksan petettyä NAC näyttäisi voivan auttaa, ilmeisesti muiden kuin edellä kuvattujen mekanismien kautta (Ahola ja Lapatto 1999).

Käytännössä parasetamolimyrkytyksen hoito päästään lähes aina aloittamaan vasta viivästyneenä. Parasetamolin muilta osin vähäinen toksisuus, elimistön glutationivarastojen tarjoama suoja ja maksavaurion oireiden kehittymiseen tarvittava aika johtavat tavallisesti siihen, että yliannoksen ottanut on alkuvaiheessa vähäoireinen tai jopa oireeton. Ensimmäisen vuorokauden aikana on kuvattu esiintyvän lähinnä lieviä vatsaoireita. Kliiniset maksavaurion merkit, kuten pahoinvointi, kipu oikealla ylävatsassa, alkavan maksakooman oireet ja hypoglykemia, ilmaantuvat yleensä vasta 3–4 vuorokau-

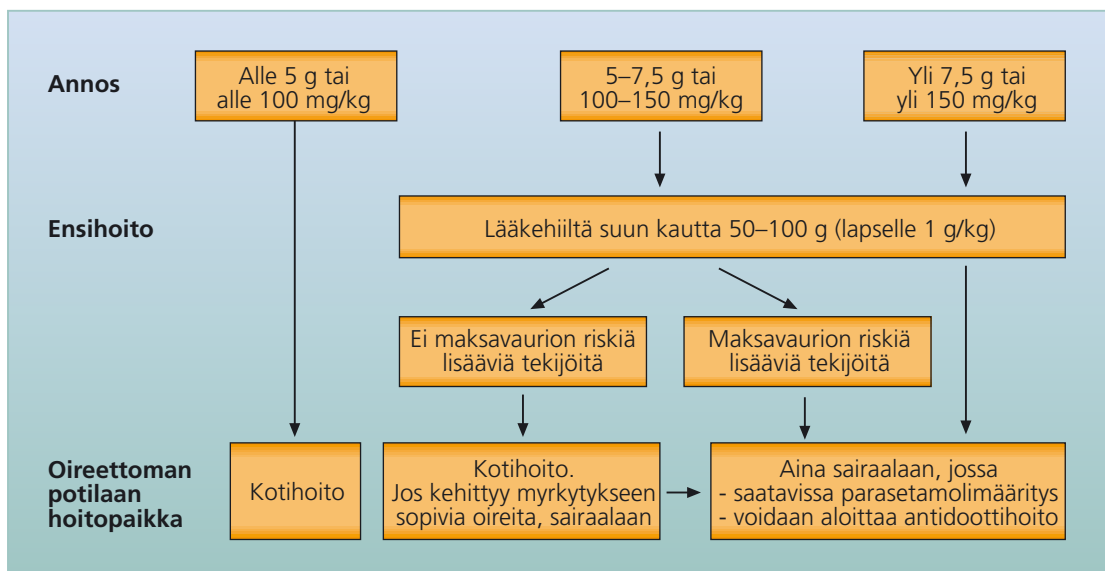
dessä, joskin maksaentsyymiarvojen (ASAT, ALAT, GT) kasvua voidaan todeta ainakin vakavissa myrkytyksissä usein jo ensimmäisen vuorokauden aikana (Singer ym. 1995).

Antidoottihoidon aloittamisessa ei saa viivytellä

Alkuvaiheen vähäoireisuuden ei saisi antaa hämätä kiireettömyyteen. Jos antidoottihoito NAC:llä päästään aloittamaan nopeasti (alle 16 tunnin kuluessa), on ennuste massiivistenkin annosten jälkeen hyvä. Ilman antidoottihoitoa noin 60 % potilaista, joilla parasetamolipitoisuus on yli yleisesti käytössä olevan nomogrammin (Rumack ym. 1981) ylärajan, voi saada maksavaurion ja noin 5 % saattaa kuolla (Meredith ym. 1986). Potilailla, joille kehittyä fulminantti maksavaurio, on kuolleisuus ilman antidoottihoitoa noin 80 %, mutta se saadaan lähes puolitettua näinkin myöhäisessä vaiheessa aloitetulla NAC -hoidolla (Keays ym. 1991).

Myrkytystapauksissa anamneesi on aina enemmän tai vähemmän epäluotettava aineen ja annoksen osalta, mutta ensimmäiset ratkaisut joudutaan tekemään anamnestisten tietojen perusteella (kuva 1). Parasetamoli imeytyy nopeasti ja lääkehiilen kyky sitoa sitä on rajallinen. Silti lääkehiiltä kannattaa antaa, jos voidaan olettaa, että mahalaukussa on edelleen lääkettä jäljellä. Kun varhaisvaiheessa oireeton tai vähäoireinen potilas on saanut lääkehiiltä, häntä ei pidä kotiuttaa ellei olla vakuuttuneita parasetamoliannoksen vaarattomuudesta.

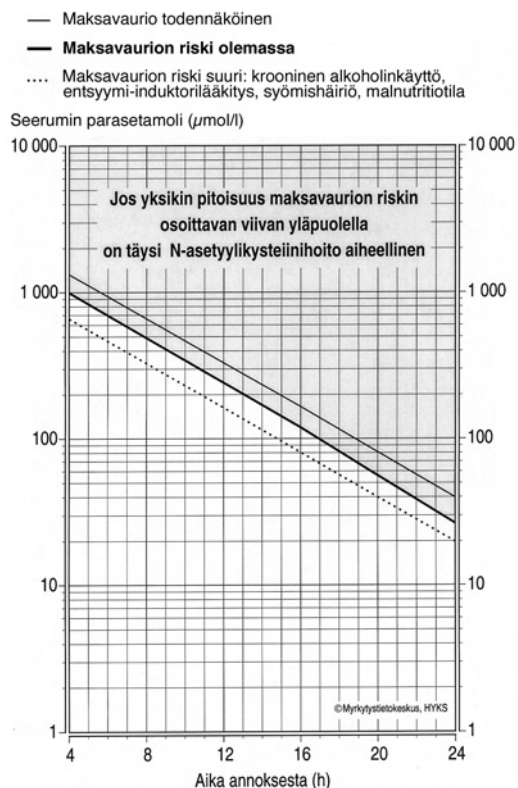
Hoitopäätösten tukena on käytetty pitkään ja menestyksekkäästi parasetamolipitoisuuden määrittämistä verestä ja tulosten suhteuttamista nomogrammiin (kuva 2) (Rumack ym. 1981). Yliannosten yhteydessä parasetamolin imeytyminen voi hidastua ja huippupitoisuuden saavuttaminen kestää yli neljä tuntia, joten varhainen pitoisuusnäyte ei välttämättä ole luotettava ja uusi näyte tulee ottaa kahdeksan tunnin kuluessa parasetamolin nauttimisesta. Samoin jos potilas on ottanut hitaasti imeytyvää parasetamolivalmistetta (Suomessa ensimmäinen saanut myyntiluvan), ei ensimmäistä pitoisuusnäytettä kannata ottaa ennen kuin annoksen nauttimi-



Kuva 1. Toimintakaavio anamnestisten tietojen perusteella tehtävän päätöksenteon tueksi parasetamolimyrkytystä epäiltäessä. Anamneesin epävarmuus, aika annoksen nauttimisesta ja mahdolliset oireet on huomioitava.

sesta on kulunut vähintään neljä tuntia, ja aina on syytä ottaa vielä toinen pitoisuusnäyte 4–6 tunnin kuluttua ellei jo ensimmäinen ollut yli hoitorajan. Täyden 20 tunnin suonensisäisen NAC-hoidon aloittamisen aihe on yksikin neljän ja 24 tunnin välillä todettu hoitorajan ylittävä parasetamolipitoisuus. Aina ei pitoisuusmäärittystä tai sen tulosta ole käytettävissä riittävän nopeasti, jolloin hoidon alottaminen pelkän anamnestisen tiedon varassa on perusteltua (taulukko 1). Hoitopäätöksiä tehtäessä on huomioitava mahdolliset toksisuutta lisäävät riskitekijät, kuten alkoholinkäyttö, syömishäiriöt, aliravitsemustila ja entsyymi-induktorilääkitys. Myöhään (yli 15–24 tunnin kuluttua) aloitetun N-asetyylikysteiinihoidon tehosta on viitteitä. Yleensä hoito kannattaa aloittaa myöhäänkin, jos verestä on vielä todettavissa parasetamolia tai laboratorioarvot viittaavat maksavaurioon (Toll ja Hurlbut 2001). Hoidon käytännön toteutus on kuvattu taulukossa 2. NAC (Parvolex) on tätä kirjoitettaessa määrääikainen erityislupavalmiste, joka on tilattavissa suoraan tukkuliikkeestä.

Mielipiteet N-asetyylikysteiinihoidon jatkamisesta yli 20 tunnin ajan menevät ristiin (Jones



Kuva 2. Parasetamolimyrkytysten antidoottihoitoa ohjaava nomogrammi. Muokattu Rumackin ym. (1981) esityksestä.

Taulukko 1. Parasetamolimyrkytyksen antidootihoidon aiheet.

Aika parasetamolin nauttimisesta	Antidootihoidon aihe
Alle 24 tuntia	Yksikin hoitorajan ylittävä parasetamolipitoisuus 4–24 tunnin kuluttua parasetamolin nauttimisesta Pitoisuusmäärityksen vastaus ei ole käytettävissä kahdeksan tunnin kuluessa parasetamolin nauttimisesta (jos pitoisuus jää alle hoitorajan, antidootihoito lopetetaan) Annos yli 7,5 g tai yli 150 mg/kg kun yliannoksesta on kulunut enemmän kuin kahdeksan tuntia (jos pitoisuus jää alle hoitorajan, antidootihoito lopetetaan) Potilaalla on maksatoksisuutta lisääviä riskitekijöitä ja annos on yli 5 g tai yli 100 mg/kg ja lääkkeen nauttimisesta on kulunut yli kahdeksan tuntia (jos pitoisuus jää alle hoitorajan, antidootihoito lopetetaan)
Yli 24 tuntia	Verestä on vielä todettavissa parasetamolialueita Laboratorioarvot viittaavat maksavaurioon

Taulukko 2. N-asetyylikysteiinihoidon (NAC) toteutus parasetamolimyrkytyksessä.

Infuusion aika	NAC (Parvolex 20 % inj)	Infusoitavan 5 % glukoosin määrä johon NAC laimennetaan
Standardihoito (300 mg/kg/20 h)		
Ensimmäisten 15 minuutin kuluessa (tai 60 minuutissa, jos allergista oireilua ilmenee ¹⁾)	150 mg/kg	200 ml
Seuraavien 4 tunnin kuluessa	50 mg/kg	500 ml
Seuraavien 16 tunnin kuluessa	100 mg/kg	1 000 ml
Jatkoinfuusio, jos potilaalla standardihoidon jälkeen merkkejä maksatoksisuudesta (100 mg/kg/16 h), toistetaan tarpeen mukaan		
Seuraavien 16 tunnin kuluessa	100 mg/kg	1 000 ml

¹⁾ Lievää vakavammissa reaktioissa infuusio pysäytetään ja reaktio hoidetaan yleisten periaatteiden mukaisesti. Infuusiota voidaan useimmiten jatkaa varovasti.

1998). On kuitenkin todettu viitteitä siitä, että jos hoito on aloitettu vasta 10–24 tunnin kuluttua parasetamoliannoksesta, 48 tunnin hoito estäisi tai rajoittaisi maksatoksisuutta paremmin kuin 20 tunnin hoito (Toll ja Hurlbut 2001). Voi siis olla paikallaan jatkaa ensimmäisen infuusion jälkeen NAC:n antoa, kunnes potilas toipuu tai menehtyy.

Jos epäilet, hoida!

Vaikka parasetamolimyrkytyksen antidootihoidon aloittamisen kriteerit ovat varsin yksinkertaisesti kuvattavissa (taulukko 1, kuva 2), käytäntö sisältää merkittäviä epävarmuustekijöitä.

Käytettävissä olevat tiedot annoksesta, sen nauttimisajankohdasta ja mahdollisista riskitekijöistä, kuten kroonisesta alkoholinkäytöstä, eivät välttämättä ole luotettavia. Puutteellinen tai väärä informaatio voi johtaa päätökseen jättää NAC-hoito aloittamatta kohtalokkain seurauksin (Bridger ym. 1998). NAC-hoito on yleensä hyvin siedetty. Merkittävin komplikaatio on hoidon alussa esiintyvä, harvinainen anafylaktoidi reaktio, joka yleensä on hoidettavissa hidastamalla infuusionopeutta. Parasetamolimyrkytystä koskevan brittiläisen hoitosuosituksen neuvo (Routledge ym. 1998) onkin varteenotettava: »Jos olet epävarma ajoista tai antidootihoidon tarpeesta, hoida!»

Kirjallisuutta

- Ahola T, Lapatto R. N-asetyylikysteini: uusia käyttömahdollisuuksia vanhalle aineelle. *Duodecim* 1999;115:375–9.
- Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001;31:55–138.
- Bridger S, Henderson K, Glucksman E, ym. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *BMJ* 1998;316:1724–5.
- Fagan E, Wannan G. Reducing paracetamol overdoses. *BMJ* 1996; 313:1417–8.
- Hawton K, Simkin S, Deeks JJ, ym. Effects of a drug overdose in a television drama on presentations to hospital for self poisoning: time series and questionnaire study. *BMJ* 1999;318:972–7.
- Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol – Clin Toxicol* 1998;36:277–85.
- Keays R, Harrison PM, Wendon JA, ym. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303:1026–9.
- Meredith T, Prescott L, Vale J. Why do patients still die from paracetamol poisoning? *BMJ* 1986;293:345–6.
- Robinson D, Smith AM, Johnston GD. Severity of overdose after restriction of paracetamol availability: retrospective study. *BMJ* 2000; 321:926–7.
- Routledge P, Vale JA, Bateman DN, ym. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. No need to change current guidelines to accident departments. *BMJ* 1998;317:1609–10.
- Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, ym. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981;141:380–5.
- Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995;26:49–53.
- Slattery JT, Nelson SD, Thummel KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:241–6.
- Toll L, Hurlbut K. POISINDEX System. Greenwood Village, Colorado: MICROMEDEX, Inc., 2001.

KALLE HOPPU, dosentti, osastonylilääkäri
kalle.hoppu@hus.fi
Myrkytystietokeskus
PL 340, 00029 HUS