

ÄGEDAD MÜRGISTUSED: Paracetamol

Katrin Nõukas 2007.a.

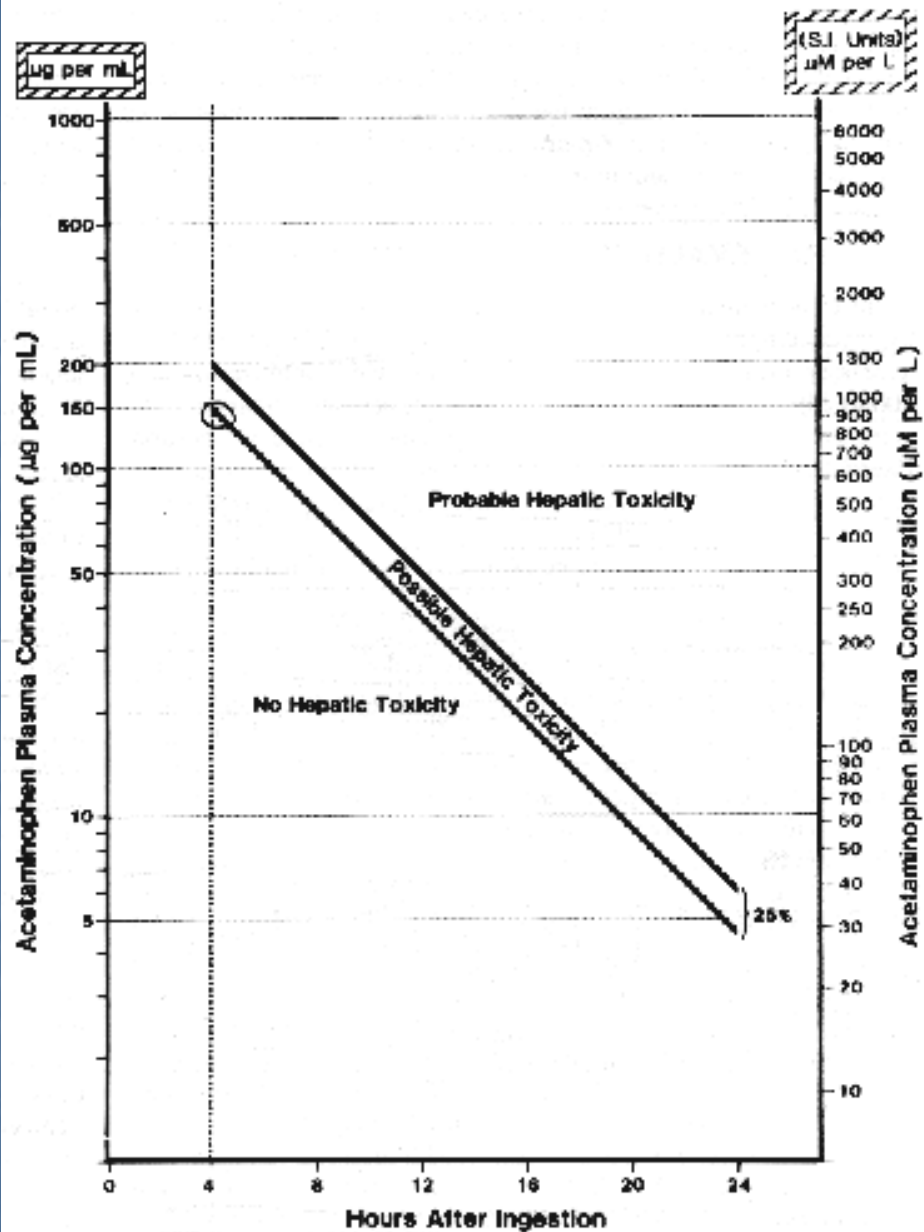
Paracetamoli metabolism:

- 85-90% konjugeerub glükuroon- või väävelhappega vesilahustuvateks inakt. ühenditeks → erituvad uriiniga
- ~5% eritub muutumatul kujul
- 5-10% metaboliseerub CYPsüsteemis; tekib HEPATOTOKSILINE metaboliit (N-atsetüül-p-kinonoimiin; NAPQI)

Paracetamoli metabolism:

- terapeutiliste annuste puhul konjugeeritakse metaboliit kiiresti GLUTATIOONI poolt → uriini
- üleaanustamise korral GLUTATIOONI tagavarad ammenduvad → NAPQI kuhjub ja seondub kiirelt hepatotsüüdi pinnaproteiinidega → nekroos

- potentsiaalselt hepatotoksiline doos
 - lastel $> 130 \text{ mg/kg}$
 - täiskasvanutel $> 150 \text{ mg/kg} \rightarrow 7,0 \text{ g}$
 - $> 250 \text{ mg/kg} \rightarrow \approx 18 \text{ g} \rightarrow 50\%$ -l maksakahjustus
 - $> 350 \text{ mg/kg} \rightarrow \approx 25 \text{ g} \rightarrow$ letaalne



**RUMACK - MATTHEW NOMOGRAM
FOR ACETAMINOPHEN POISONING**

KLIINILINE PILT:

- I faas (24 h) - võib olla asümptoomne; nõrkus; maosooletrakti ärritusnähud (iiveldus-oksendamine); uimasus; HAT tavaliselt muutusteta; analüüsid normis (transaminaaside tõus algab tavaliselt ~12 t. pärast ravimi võtmist)

KLIINILINE PILT:

- II faas (18-72 h) - maksakahjustuse avaldumine: valud parema roidekaare all; ilmne transaminaaside ja bilirubiini hulga tõus (transam. > 1000üh/L); algavad hüübimishäired; võimalik toksiline nefropaatia → oligouria. Subjektiivselt võib patsient ka selles faasis kaebusteta olla.

KLIINILINE PILT:

- III faas (72-120 h) - maksa tsentrilobulaarne nekroos koos ohtlike hüübimishäiretega; maksapuudulikkusest tingitud entsefalopaatia; portaalhüpertensioon; süvenev ikterus, hüpoglükeemia oht. Võimalik *ex letalis* ägedast maksapuudulikkusest.

KLIINILINE PILT:

- IV faas (5-21 päeva) -
soodsa kulu korral nii
analüüside kui enesetunde
täielik normaliseerumine

- USA-s 2003.a.:

1200 raske maksakahjustusega
paracetamoli-intoks.-i;

neist 21 surmaga lõppenud;

see moodustas 23% kõigist
ravimindutseeritud surmadest

RAVI:

- antidoot → ATSETÜÜLTSÜSTEIIN

ACC on **glutatiooni** eellane, mille piisavalt varajane manustamine suurendab oluliselt maksa konjugatsioonikapatsiteeti!

RAVI:

AKTIIVSÜSI -

1 g/kg *per os* või NGS-i kaudu;
omab mõtet 1.-2.-l
mürgistusjärgsel tunnil

RAVI:

- kui õnnestub alustada < 8 h jooksul → maksakahjustuse kujunemine vähetõenäoline
- empiiriliselt alusta alati kui vähimgi kahtlus ravimi hepatotoksilisele hulgale (täiskasvanutel 7 - 10 g). Nomogramm aluseks alates 6 tunnist!
- $k_a \approx 24$ h pärast mürgistust (juba "käivituva" maksakahjustusega) on mõtet ACC anda

- ACC manustamine (FDA):
 - per os 1.annus 140 mg/kg →
 - edasi 70 mg/kg
 - iga 4 tj.
 - kokku 17 x

USA ravijuhistes ACC ainult per os!

■ ACC manustamine parenteraalselt:

summaarne doos 300 mg/kg →

- 1) 150 mg/kg 15-30 minuti jooksul
(250 ml G5%)
- 2) 50 mg/kg 4 tunni jooksul
(500 ml G5%)
- 3) 100 mg/kg 16 tunni jooksul
(1000 ml G5%)

ÄGEDAD MÜRGISTUSED: salitsülaadid

ASPIRIN:

■ TOKSILISUS

täisk. 200-300 mg/kg
(lastel 120-150 mg/kg)

- > 300 mg /kg → raske
- > 500 mg/kg → pot. letaalne

(vt. Done nomogrammi!)

Aspirini üledoosi korral:

- maksa metaboolse reservi ammendumine
- seondumine albumiiniga väheneb
- metaboliitide eritumine uriiniga ei kiirene
- üledoosi korral kujunev füsioloogilisest happelisem keskkond soodustab salitsüülhappe penetreerumist kudedesse

- + Krebsi tsükli ensüümide inhibeerimine
→ metaboolne atsidoos
- + otsene toime kesknärvisüsteemile →
ajuturse
- + GI nähud, dehüdratatsioon
(hüperventilatsioon ja oksendamine);
hüübimishäired, elektrolüütide häired
jne.

Kliiniline pilt:

- “salitsülism” :

peavalu, vertigo, tinnitus, kuulmise halvenemine; desorientatsioon, agiteeritus,

hingeldus (hüperventilatsioon *medulla oblongata* stimulatsioonist)

- KNS: salitsülismile lisaks desorientatsiooni areng hüperaktiivsuse, deliiriumi, stuupori või koomani; krambid; ajuturse
- hüpoprotrombineemia, trombotsüütide düsfunktsioon, veritsused
- palavik, hüpo-hüperglükeemia, ketoos, ketonuuria, rabdomüolüüs

Mürgistuse kulg:

- I faas (kuni 12h) -
salitsülismiilmingud; tahhüpnoe ja
hüperventilatsioon
hingamiskeskuse otsesest
stimulatsioonist → kujuneb
respiratoorne alkaloos
(väikelastel ja vanuritel võib
puududa)

Mürgistuse kulg:

- II faas (12-24h) -

lisandub kompenseeritud metaboolne atsidoos, algavad hüübimishäired; dehüdratatsioon ja elektrolüütide häired

NB! Resp.alk. ja met.atsidoosi koosinemine põhjustab normilähedase pH, kuid pCO_2 ja bikarbonaat on olul.vähenenud!

Mürgistuse kulg:

- III faas (> 24h) -
väljakujunenud metaboolse
atsidoosi staadium;

VÄIKELASTEL mürgistuse kulg
ülikiire; atsidoosi kujunemine ca 6
tunniga!

ASPIRINI mürgistuse ravi:

- Aktiivsüsi!

(1 g sütt seob ~ 550 mg ASA).

Kohe 50 g, järgnevatel tundidel 5-10 g

- sündromoloogiline ravi:

- rehüdratatsioon

- atsidoosi ravi soodaga

- elektrolüütide korrigeerimine

- krampide puhul bensodiasepiinid

- hüpoglükeemia vältimine

- Uriini alkaliseerimine (ph > 8)
- Aspirin on dialüüsitav! Kaaluda kui:
 - neerupuudulikkus;
 - püsivad KNS-i häired
 - ravirefraktaarne raske atsidoos,
 - kopsuturse, südamepuudulikkus
 - ASA kontsentratsioon > 100mg/dL
 - maksapuudulikkus koagulopaatiaga