

Arh.farm. 2012;62: 92 – 100

Stručni rad/Professional paper

Neželjeni efekti i toksičnost analgetika

Zorica Bulat*, Vesna Matović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

*e-mail: zorica.bulat@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 113951252

Kratak sadržaj

U ovom radu obrađeni su acetilsalicilna kiselina, paracetamol i ibuprofen, s obzirom da su među najšire korišćenim analgoantipireticima koji i pored neosporno potvrđenog farmakološkog dejstva mogu biti uzročnici trovanja, pa i smrti.

Acetilsalicilna kiselina i paracetamol su najčešće korišćeni lekovi koji se izdaju bez recepta, a izveštaji centara za kontrolu trovanja opominju na rizik koji nose ovi COX inhibitori. Poznato je da acetilsalicilna kiselina dovodi do produžene inhibicije koagulacije krvi, metaboličke acidoze i drugih toksičnih efekata, a da se toksičnost paracetamola prvenstveno ispoljava na jetri.

Trovanja ibuprofenom su znatno ređa, posebno sa smrtnim ishodom. Pri predoziranju ibuprofenom dominiraju gastrointestinalne smetnje, a može doći i do renalnog oštećenja.

Ključne reči: paracetamol, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, toksičnost lekova, trovanja

Uvod

Sedare dolorem - divinum opus est

Analgetici se koriste za uklanjanje bola, povišene telesne temperature i inflamacije, a predstavljaju jednu od najčešće prepisivanih i najšire korišćenih grupa lekova od kojih se mnogi, širom sveta, izdaju bez recepta. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ispoljavaju svoje farmakološko i većinu toksikoloških efekata inhibicijom enzima ciklooksigenaze (izooblici COX-1 i COX-2), što rezultira smanjenom produkcijom prostaglandina i smanjenjem bola i inflamacije, a neki od njih mogu izazvati poremećaje CNS-a, hemodinamičke, pulmonarne i hepatičke disfunkcije (1).

I pored neosporno potvrđenog terapijskog efekta, analgetici mogu ispoljiti neželjene i toksične efekte. Izveštaji centara za kontrolu trovanja ukazuju da su trovanja analgeticima među vodećim i da su, posebno paracetamol i acetilsalicilna kiselina, mogući uzročnici i smrtnih ishoda. U 2010. godini, prema podacima Američkog udruženja centara za kontrolu trovanja (*American Association of Poison Control Centers* - AAPCC) analgetici su vodeći uzročnici trovanja u SAD-u sa skoro 320 000 prijavljenih slučajeva trovanja (2). Preovladavaju slučajna u odnosu na namerna trovanja (60%:40%), koja mogu biti samoubilačka, ređe zločinačka, a poznata je i zloupotreba opijatnim analgeticima. Najčešće su to akutna trovanja ili trovanja do kojih dolazi usled predoziranja pri produženom unošenju.

Usled porasta broja trovanja analgeticima ukazala se potreba za uvođenjem i sprovođenjem niza mera, uglavnom restriktivnih, kao što su jasna obaveštenja o toksičnosti leka, korišćenje samo jednog generičkog imena za paracetamol, ograničeno izdavanje količina ove grupe lekova, itd (3). Iako se u pojedinim zemljama ove mere sprovode već više od 10 godina i dalje su predmet razmatranja i korigovanja (4-6). Da bi se smanjio broj trovanja lekovima, među kojima su analgetici naročito značajni, neophodno je angažovanje kompletne zdravstvene javnosti, pri čemu su farmaceuti oni koji imaju posebnu odgovornost i ulogu.

Acetilsalicilna kiselina (aspirin)

Još 1897. godine je mladi hemičar Felix Hoffman u Bayerov-im laboratorijama uspeo da dobije acetilsalicilnu kiselinu u hemijski čistom i stabilnom obliku, a ime Aspirin® je registrovano dve godine kasnije u Carskom uredu za patente u Berlinu. Ubrzo je došlo do široke primene ovog leka u čitavom svetu, a i danas se svrstava među lekove izbora u terapiji bola. Otkriće britanskog farmakologa John-a R. Vane-a, koji je opisao način delovanja acetilsalicilne kiseline kao inhibitora sinteze prostaglandina, a potom dokaz grupe naučnika sa K. Breddin-om na čelu o zaustavljanju agregacije trombocita acetilsalicilnom kiselinom, doveli su do njene primene u terapiji smanjenja

rizika od tromboembolije, prevenciji i terapiji prolaznih ishemičnih napada, kao i u primarnoj i sekundarnoj profilaksi infarkta miokarda. Aspirin je, već dugi niz godina, jedan od najčešće korišćenih lekova, koji većina pacijenata čak i ne smatra lekom u pravom smislu te reči.

Međutim, acetilsalicilna kiselina je neretko bila i ostala uzročnik trovanja i to slučajnih i samoubilačkih. Dečji aspirin sa dodatkom korigensa ukusa koji se u Americi pojavio na tržištu sredinom 40-tih godina u dozi od 150 mg u pakovanjima od 100 i više tableta, bio je odgovoran za oko 25% trovanja dece ispod 5 godina i oko 400 smrtnih ishoda godišnje. Ovi alarmantni podaci su izazvali adekvatan odgovor u stručnom i javnom mnjenju, te se i broj trovanja dece ubrzo znatno smanjio, tako da je u 1977. godini broj trovanja pao na 3,4%, sa samo 2 smrtna ishoda dece ispod 5 godina (7). Uprkos činjenici da je postignut izuzetan napredak u smanjenju broja smrtnih trovanja dece acetilsalicilnom kiselinom, trovanja ovim lekom su ostala značajan problem: do trovanja dolazi usled slučajnog unosa jedne visoke doze acetilsalicilne kiseline ili više ponovljenih povišenih doza, što je naročito često kod starijih osoba, iako se i dalje beleže i slučajevi pokušaja samoubistava (8,9). Tokom 2007. god. AAPCC je registrovao preko 4800 slučajeva trovanja acetilsalicilnom kiselinom kao jedinom supstancom, sa 63 smrtna ishoda što je predstavljalo 5% svih smrtnih ishoda - posledica trovanja (10), što je veoma slično situaciji iz 2010. god. kada su registrovana 64 letalna ishoda (2).

Apsorpcija acetilsalicilne kiseline u digestivnom traktu, nakon unosa terapijskih doza, veoma je brza i efikasna, te se maksimalna koncentracija u plazmi postiže nakon 1 h, dok se pri unosu većeg broja tableta, posebno obloženih, menja i može biti značajno odložena. Aspirin se u GIT-u i krvotoku vrlo brzo hidrolizuje do salicilata (polu-život aspirina u serumu iznosi 15 minuta) koji je i odgovoran za sistemske toksične efekte. Metabolizam salicilata uključuje konjugaciju sa glicinom i glukuronidima u jetri, čemu sledi eliminacija putem urina. Kinetika je dozno-zavisna, te pri niskim dozama polu-život u serumu iznosi 2-4 h, pri korišćenju anti-inflamatornih doza oko 12 h, da bi pri predoziranju dostigao vrednost od 15-30 h, kao rezultat saturacije i prelaska sa kinetike eliminacije prvog reda na kinetiku nultog reda. Time se objašnjava činjenica da sa povećanjem doze dolazi do znatnog porasta koncentracije salicilata u serumu i tkivima, pa i toksičnih efekata (8,11).

Uobičajena terapijska dnevna doza za acetilsalicilnu kiselinu iznosi 40-60 mg/kg/dan, koja može biti i viša pri terapiji reumatoidnog artritisa, dok će akutna ingestija 150-200 mg/kg izazvati blago, a 300-500 mg/kg ozbiljno trovanje (9,12). Unošenje više od 100 mg/kg/dan tokom nekoliko ili više dana rezultira hroničnom intoksikacijom (12).

Poznato je da terapijske doze acetilsalicilne kiseline mogu da izazovu i niz neželjenih efekata među kojima se izdvajaju poremećaji GIT-a (okultni gubitak krvi,

peptičke ulceracije i ređe krvarenja), zatim mogu da provociraju reakciju hipersenzitivnosti, a zapaža se i produženo vreme krvarenja. Kod dece sa febrilnom virusnom infekcijom salicilati su kontraindikovani zbog povećanog rizika od Reye-ovog sindroma, koji se manifestuje kao kombinacija poremećaja jetre i encefalopatije i može nastupiti posle akutne virusne infekcije uz mortalitet od 20 do 40% (9, 13).

Mehanizmi toksičnosti uključuju: a) centralnu stimulaciju respiratornog centra što dovodi do hiperventilacije i potom respiratorne alkaloze, a sekundarna posledica hiperventilacije uključuje dehidraciju i kompenzatornu metaboličku acidozu; b) intracelularni efekti uključuju izostanak oksidativne fosforilacije i prekid metabolizma glukoze i masnih kiselina, što dovodi do metaboličke acidoze; c) mehanizam nastanka cerebralnog i pulmonarnog edema nije razjašnjen i dovodi se u vezu sa promenama integriteta kapilara; d) salicilati menjaju funkciju trombocita i mogu da produže protrombinsko vreme (12).

Simptomi i znaci akutnog trovanja salicilatima prvenstveno potiču od lokalne iritacije GIT-a, direktne stimulacije respiratornog centra u CNS-u, poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata i masti i uticaja na hemostazu. Tipični simptomi vezani za GIT kod akutnog trovanja su povraćanje, abdominalni bol, a moguća je i pojava krvi u povraćenom sadržaju. Simptomi akutne sistemske toksičnosti salicilata uključuju hiperpneju, tahipneju, tinitus, gluvoću, hiperpireksiju, letargiju, prekomerno znojenje, konfuziju, konvulziju i komu. Simptomi hroničnog ili produženog trovanja su slični akutnom, ali su izraženiji neurološki simptomi kao što su agitacija, konfuzija, nerazgovetan govor, halucinacije, konvulzije, pa i koma (može da navede na pogrešnu dijagnozu), povećana je incidenca plućnog edema, dok su efekti na GIT znatno blaži (8,12).

I pored svih mera koje se primenjuju u terapiji trovanja salicilatima procena je da se približno 5% svih teških trovanja salicilatima završi smrtnim ishodom, a taj procenat može da ide čak i do 15% kod kasno postavljenih dijagnoza (14).

Paracetamol

Paracetamol je analgoantipiretik koji je uveden u upotrebu sredinom 20. veka i do danas je ostao jedan od najčešće korišćenih lekova, ali i jedan od najčešćih uzročnika trovanja, čak i sa smrtnim ishodom. Pored ovog naziva, na tržištu mnogih zemalja se može naći pod različitim generičkim imenima (acetaminofen, APAP, N-acetil-*p*-aminofenol itd), pri čemu su registrovani brojni preparati, samo u Americi preko 200, dok su kod nas na tržištu dostupni Panadon[®], Kafetin[®], Coldrex[®], Febricit[®], Fervex[®]... Paracetamol ulazi i u sastav kombinovanih preparata, najčešće sa efedrinom, vitaminom C, kofeinom, hlorfeniraminom, kodeinom, hidrokodonom, oksikodonom i propoksifenom.

Broj trovanja paracetamolom, prema podacima AAPCC, u stalnom je porastu: 1992. godine prijavljeno je 80 000 slučajeva, 2006. godine 140 000 slučajeva a poslednji izveštaj iz 2010. godine daje podatak od oko 150 000 slučajeva trovanja paracetamolom. Od navedenih 150 000 slučajeva, zabeleženo je 370 letalnih ishoda, od čega je u 130 slučajeva uzročnik sam paracetamol, dok ostatak čine polimedikamentozna trovanja. Paracetamol je time svrstan na četvrto mesto kao uzročnik trovanja sa letalnim ishodom, nakon lekova za lečenje psihijatrijskih bolesti, kardiovaskularnih bolesti i opijata (2).

Kao i ostali analgetici, paracetamol može biti uzročnik namernih, posebno samoubilačkih trovanja, iako dominiraju slučajna trovanja kao rezultat prekoračenja doze usled nepoštovanja i nepridržavanja uputstva za korišćenje leka, čemu posebno doprinosi veliki broj preparata sa različitim zaštićenim imenima N-acetil-*p*-aminofenola.

Paracetamol se brzo resorbuje iz želuca i gornjeg dela GIT-a, pri čemu je bioraspoloživost veoma visoka (98%). Metabolizam paracetamola se odvija u jetri; pri terapijskim dozama preko 90% paracetamola se konjuguje sa glukuronidima i sulfatima, a manjim procentom (5-10%) se oksiduje sistemom citohrom oksidaze, uglavnom enzimom CYP2E1, pri čemu nastaje reaktivno jedinjenje N-acetil-*p*-benzohinonimin (NAPQI). Pri terapijskim dozama ovaj metabolit se konjuguje sa glutationom i nastaje acetaminofen-3-merkaptorna kiselina koja se lako izlučuje urinom. Upravo je ovakav metabolizam paracetamola i osnova za njegove toksične efekte jer pri predoziranju, dolazi do saturacije metaboličkih puteva konjugacije, zalihe glutationa se u jetri brzo troše, te prevladava toksični metabolit. N-acetil-*p*-benzohinonimin se vezuje za sulfhidrilne grupe enzima jetre, posebno one koji učestvuju u homeostazi kalcijuma i izaziva hepatocelularnu nekrozu, a utrošak glutationa dodatno vodi ka oksidativnom stresu (3,15,16).

Značajni problem i otežavajuća okolnost, kada je reč o trovanju paracetamolom jesu nespecifični rani znaci i simptomi, koji mogu biti maskirani simptomima osnovne bolesti i proći nezapaženi sve dok ne dođe do ireverzibilnog oštećenja jetre. U I fazi trovanja javlja se anoreksija, nauzeja, povraćanje, slabost, čak nekada i bez vidnih simptoma. Drugu fazu karakteriše period prividnog oporavka praćen oštećenjem jetre i povećanim enzimima jetre i bilirubinom, produženim protrombinskim vremenom... U III fazi javlja se hepatična nekroza, žutica, oštećenje bubrega i miokarda, ponovna pojava nauzeje i povraćanja, anurija, koma i eventualno smrt usled oštećenja jetre. Faza IV je faza oporavka ukoliko promene faze III nisu ireverzibilne (15,17).

Ciljni organ toksičnosti paracetamola je jetra gde ovaj lek iskazuje dozno-zavisnu hepatotoksičnost tako da unos povećanih doza može da dovede do akutne insuficijencije jetre, a podaci iz SAD i Velike Britanije ukazuju da je paracetamol najčešći uzročnik

ovakvog oštećenja jetre (18). Ovaj nalaz dovodi u pitanje opravdanost široke upotrebe i lake dostupnosti paracetamola.

Preporučena maksimalna dnevna doza za paracetamol iznosi u većini zemalja 4 g, a za pacijente sa povećanim rizikom od hepatotoksičnosti 2 g. Već unošenje 6-7 g može izazvati oštećenje jetre odrasle osobe, a 15 g se smatra toksičnom dozom za paracetamol (3,9,17). Teorijski, svaka supstanca koja indukuje enzimski sistem p450, koji je odgovoran za nastanak toksičnog metabolita NAPQI povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola. Među njima su lekovi iz grupe antiepileptika, zatim izoniazid, iako su najugroženije osobe alkoholičari. Rizičnu grupu čine i pacijenti sa smanjenim depozitima glutaciona, kao što su slabo uhranjene i osobe na intenzivnim dijetama (15).

Specifični antidot kod trovanja paracetamolom je N-acetilcistein čija primena daje odlične rezultate ukoliko se primeni u relativno kratkom periodu od kada je nastupilo trovanje (15,17).

Smatra se da su deca manje osetljiva kada se radi o akutnom trovanju paracetamolom, što se prvenstveno ogleda u manjoj hepatotoksičnosti (17). I pored toga, svake godine beleže se brojni slučajevi trovanja dece ovim lekom i to slučajnih, a zabeleženi su i slučajevi trovanja dece usled predoziranja greškom roditelja. Problem pri ovakvom scenariju predstavlja upotreba kombinovanih preparata, naročito sa pseudoefedrinom, hlorfeniraminom, dekstrometorfanom itd. (19). Takođe, zabeležena su i medicinska trovanja dece gde se izdvaja trovanje parenteralnim putem sa poznatim slučajem greške „10 puta veće doze” kada su se razvila teška trovanja beba (20).

Kod adolescenata su trovanja paracetamolom veoma česta što se objašnjava na više načina. Paracetamol je lek koji se lako nabavlja za one koji žele da izvrše samoubistvo, u tim godinama se javlja potreba za samomedikacijom bez roditeljske pomoći, a još uvek nisu spremni na to (češće se javlja kod devojčica), a dodatni problem predstavlja i mišljenje koje vlada među tinejdžerima da paracetamol ima sedativna svojstva (21).

Ibuprofen

Ibuprofen je nenarkotični analgetik sa antiinflamatornim svojstvima koji se pojavio na tržištu Velike Britanije 1969. god, gde je i prvi put počeo da se izdaje bez recepta 1983. god. S obzirom na široku rasprostranjenost, nisku cenu na tržištu, kao i uvedena ograničenja izdavanja paracetamola i aspirina u pojedinim zemljama, trovanja ibuprofenom su sve češća. Pored činjenice da je ibuprofen lek koji se odlično toleriše kada se koristi u terapijskim dozama, ibuprofen je lek sa velikom terapijskom širinom, i može se smatrati relativno bezazlenim čak i kod predoziranja. Znatno je manje toksičan i od aspirina i od paracetamola (22). Iako je AAPCC 2007. godine registrovala oko 80

000 slučajeva trovanja ovim lekom, broj smrtnih ishoda je mali, a i u većini slučajeva uzrok trovanja nije bio samo ibuprofen (10).

Efekat ibuprofena kod predoziranja smatra se dozno-zavisnim: niže doze od 100-400 mg ibuprofena/kg t. m, najčešće dovode do promena koje klinički nemaju značaja, a iznad 400 mg dolazi do ispoljavanja toksičnih efekata, sa retkim incidencama kome, acidoze i smrti (1,22,23). Slučajevi renalne insuficijencije su zabeleženi kao rezultat unosa visokih doza u uslovima metaboličke acidoze, oligurije, infekcije i kod pacijenta sa oštećenim bubrezima (24).

Pa ipak, u najvećem broju slučajeva predoziranja javljaju se blagi simptomi trovanja kao što su nauzeja, povraćanje i epigastrični bol, a može doći i do ispoljavanja neuroloških simptoma u vidu letargije, glavobolje i nistagmusa (22). U svim slučajevima se sprovodi suportivna terapija jer nema specifičnog antidota (1).

Zahvalnica

Ministarstvu nauke i prosvete Republike Srbije, Projekat III46009.

Literatura

1. Tai WW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Olson KC, editor. Poisoning and drug overdose, 4rd edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 283-6.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clin Toxicol. 2011;49:910-41.
3. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings. Cleve Clin J Med. 2010 Jan;77(1):19-27.
4. Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. J Public Health. 2005 Mar;27(1):12-8.
5. Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. Drug Saf. 2007;30(6):465-79.
6. Dargan P, Jones A. Paracetamol: balancing risk against benefit. Q J Med. 2002;95:831-5.
7. Matović V. Toksikološki aspekti analgetika: aspirina, paracetamola i ibuprofena. Arh farm. 5: 611-8.
8. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, *et al.* Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicol. 2007;45:95-131.

9. Brune K, Hinz B, Otterness I. Aspirin and acetaminophen: should they be available over the counter? *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Feb;11(1):36-40.
10. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. *Clin Toxicol*. 2008;46:927-1057.
11. Flomenbaum NE. Salicylates. In: Flomenbaum NE, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 8th edn. London: McGraw-Hill Professional, 2006.
12. Kim S. Salicylates. In: Olson KC, editor. *Poisoning and drug overdose*, 4rd edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 331-3.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. In: Todorović Z, editor. *Pharmacology*, 5. izdanje, Data status, Beograd, 2005.
14. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J*. 2002 May;19(3):206-9.
15. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Acetaminophen poisoning. *Clin Lab Med*. 2006 Mar;26(1):49-65.
16. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol*. 1995 Jul;6(1):48-53.
17. Olson KC. Acetaminophen. In: Olson KC, editor. *Poisoning and drug overdose*, 4rd edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 66-9.
18. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Apr;43(4):342-9.
19. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics*. 2001 Sep;108(3):E52.
20. Dart RC, Rumack BH. Intravenous acetaminophen in the United States: iatrogenic dosing errors. *Pediatrics*. 2012 Feb;129(2):349-53. Epub 2012 Jan 23.
21. Ozanne-Smith J, Routley V, Scott I, Scott G. Pharmaceutical poisonings to 0-19 year olds. Victoria: National Public Health Partnership Public Health Planning and Practice Framework Trial. Monash University Accident Research Centre. 2002 Nov; Report No. 193.
22. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract*. 2003;Suppl(135):54-60.
23. Sandilands E, Bateman DN. Analgesics. *Clin Med*. 2008 Feb;8(1):96-9.
24. Moore N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med*. 2007;Suppl 48(100):2-6.

Adverse effects and toxicity of analgesics

Zorica Bulat*, Vesna Matović

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Even though among the most widely used analgoantipiretics with confirmed pharmacological effects, acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen may be the cause of poisonings and even death.

Acetylsalicylic acid and paracetamol are most commonly used drugs that are dispensed without a prescription. However, poison control centers are warning of the risk associated with the use of these COX inhibitors. It is well known that acetylsalicylic acid causes prolonged inhibition of blood coagulation, metabolic acidosis and other toxic effects while the toxic effects of paracetamol are mainly manifested on liver.

Ibuprofen poisoning is much rarer, especially those leading to death. Ibuprofen overdose can cause mainly gastrointestinal disturbances, and can also lead to renal damage.

Keywords: paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen, drug toxicity, poisoning
