

JULKAISTU NUMEROSSA 4/2015
LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

Parasetamolin aiheuttamat myrkytykset Suomessa

Mikko Parry, Kalle Hoppu / Kirjoitettu 16.10.2015 / Julkaistu 4.12.2015.



@iStock/dolgachov

Parasetamoli on runsaasti käytetty lasten ja aikuisten kipu- ja kuumelääke. Sen saatavuus itsehoitolääkkeenä on hyvä, ja siksi se saatetaan mieltää erityisen turvalliseksi lääkevalmisteeksi. Parasetamolin yliannosteluun liittyy kuitenkin vakavan maksavaurion riski.

Parasetamolia käytetään yleisesti vanhusten ja monisairaiden kipu- ja kuumelääkkeenä, koska sillä on vähemmän maha-suolikanavaan ja munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia kuin tulehduskipulääkkeillä. Koska parasetamolia pidetään turvallisenä myös lapsille, se on myös tässä potilasryhmässä tavallinen kipu- ja kuumelääke.

Parasetamolin yliannosteluun liittyy vakavan maksavaurion riski. Vakavissa myrkytyksissä yliannostelu on usein tahallista. Tahattoman parasetamolimyrkytyksen riskiä nostaa parasetamolin yhdistelmävalmisteiden sisältämän kodeiinin päihdekäyttö.

Lasten parasetamolimyrkytykset ovat pääasiassa vahinkoja. Parasetamolia annostellaan yleisesti oraalisuspensiona tai hyvänmakuisina, suussa liukenevina valmisteina. Etenkin jälkimmäiset sekoittuvat lasten mielestä helposti makeisiin, ja pakkauksen jääminen lapsen käsiin altistaa yliannokselle. Annostelussa tapahtuu myös tahattomia virheitä. Myydyimmän parasetamolisuspension mukana toimitettavan annosteluruiskun asteikko muuttui vuonna 2008, mikä aiheutti annostelussa sekaannusta ja näkyi myös Myrkytystietokeskuksen vastaanottamissa tiedusteluissa.

Parasetamolin metaboliitti voi aiheuttaa maksavaurion

Parasetamoli metaboloituu maksassa. Tavanomaisilla annoksilla aikuisilla noin 90 % parasetamolista metaboloituu glukuronidaation kautta ja erittyy virtsaan. Loppu metaboloituu sytokromi P450 - oksidaasireittien kautta (CYP2E1, CYP3A4), jolloin välivaiheena muodostuu maksatoksinen välituote, N-asetyyli-p-bentsokinoni-imiini (NAPQI).

Normaalitilanteessa NAPQI eliminoituu sitoutumalla maksan glutationiin. Parasetamolin yliannostelun yhteydessä glutationivarastot kuitenkin ehtyvät ja maksan kyky eliminoida toksinen välituote heikkenee. Tällöin NAPQI reagoi maksasolujen kanssa ja aiheuttaa solutuhhoa, mikä johtaa lopulta maksan tuhoutumiseen.

Alkoholinkäyttö sekä indusoi että inhiboi CYP450-entsyymejä. Tämä lisää parasetamoli aiheuttaman maksavaurion riskiä etenkin silloin, kun pitkäaikainen alkoholinkäyttö lopetetaan.

Alle kouluikäiset lapset sietävät aikuisia paremmin parasetamolin yliannoksia. Tähän on syynä lasten suhteellisesti suurempi maksan koko ja erilainen aineenvaihdunta.

Maksavaurio voidaan välttää oikea-aikaisella hoidolla

Kun parasetamolin pitoisuus tai altistus ylittää asetetut raja-arvot, myrkytystapauksissa käytetään antidootina N-asetyylikysteiniä, joka täydentää maksan glutationivarastot ja tehostaa NAPQI:n eliminoitumista. Oikea-aikaisella antidootin annostelulla maksavaurio voidaan välttää.

Jos antidootihoito kuitenkin viivästyy ja maksavaurio ehtii kehittyä, maksan toimintaa voidaan tilapäisesti tukea albumiinidialysillä eli niin sanotulla MARS-hoidolla (Molecular Absorbent Recirculating System). Mikäli maksavaurio ei hoidosta huolimatta korjaannu, joudutaan turvautumaan maksansiirtoon.

Mikäli perusterveydenhuollossa herää epäily antidoottihoitoa edellyttävästä parasetamolimyrkytyksestä (**taulukko 1**), tulee potilas viipymättä siirtää yksikköön, jossa parasetamolin seerumipitoisuus voidaan määrittää ja antidoottihoito aloittaa.

Taulukko 1. Myrkytystietokeskuksen suosittelema hoitoonohjaus parasetamolin yliannostelussa.

	Seuranta	Lääkehiili, oireiden seuranta kotona	Sairaalaan, jossa pitoisuusmääritys ja tarvittaessa antidootti
Alle 6-v.	kerta-annos < 150 mg/kg	kerta-annos 150–200 mg/kg	kerta-annos > 200 mg/kg
Aikuiset ja yli 6-v. lapset	kerta-annos < 100 mg/kg	kerta-annos 100–150 mg/kg	kerta-annos > 150 mg/kg (70 kg:n painoisella 10 g)
Toistuva annostelu, alle 6-v.			≥ 200 mg/kg/24 h aikana tai ≥ 150 mg/kg/24 h edeltävien 2 vrk:n aikana, tai ≥ 100 mg/kg/24 h edeltävien 3 vrk:n aikana tai pidempään
Toistuva annostelu, aikuiset ja yli 6-v. lapset			10 g tai 200 mg/kg/24 h tai 6 g tai 150 mg/kg/24 h vähintään 2 vrk:n ajan

Ruotsin myrkytystietokeskus huolestui parasetamolikyselyjen määrän kasvusta

Ruotsissa parasetamolin myynti vapautettiin vähittäiskauppaan marraskuussa 2009. Sen jälkeen parasetamolia oli saatavilla apteekin lisäksi myös ruokakaupoista ja huoltoasemilta.

Sittemmin Ruotsin myrkytystietokeskus raportoi sairaalahoitoa edellyttäneisiin parasetamolimyrkytyksiin liittyvien kyselyiden lukumäärän kasvaneen jo 50 % vuodesta 2010 vuoteen 2012, ja vuonna 2013 vuosittaisten kyselyjen lukumäärä oli edelleen kasvussa. Tuolloin Ruotsin myrkytystietokeskus vastaanotti yhdessä kuukaudessa reilut kaksisataa parasetamoliin liittynyttä potilaskyselyä, joista 42 % koski sairaalassa hoidettuja potilaita. Sairaalahoidetuista potilaista joka toista oli hoidettu asetyylikyesteinillä.

Näiden raporttien pohjalta Ruotsin lääkevalvontaviranomaiset peruivat parasetamolin vähittäiskauppaluvan. Marraskuusta 2015 alkaen parasetamolia on saanut Ruotsissa jälleen vain apteekeista.

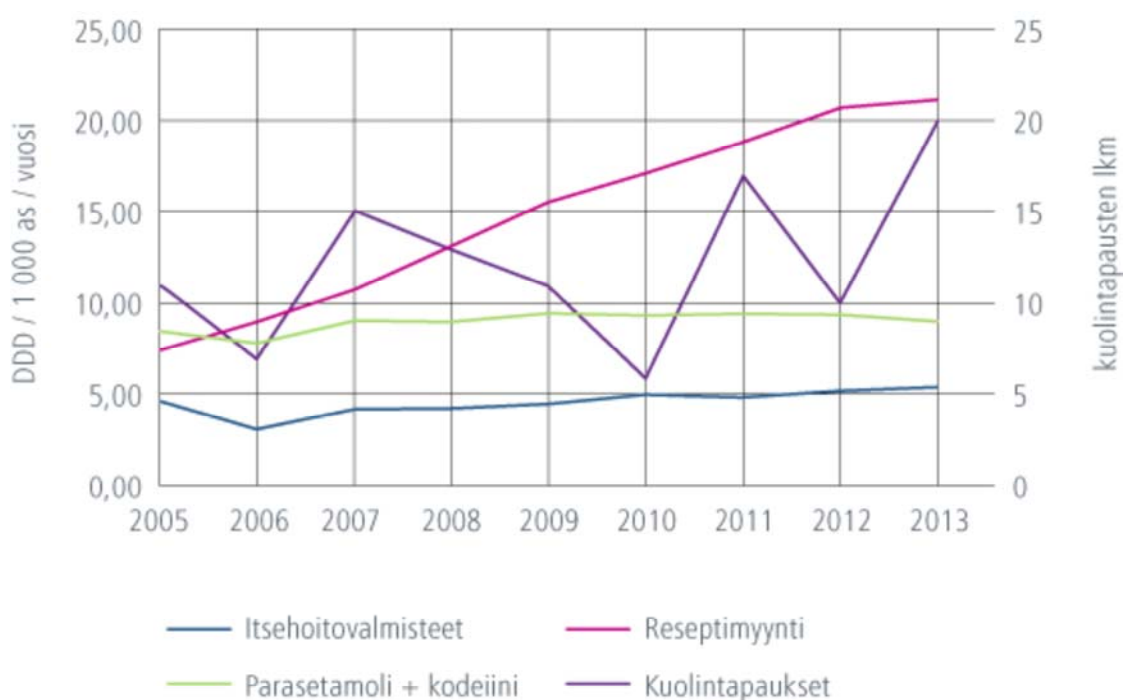
Myrkytystietokeskuksen parasetamolia koskevat kyselyt lisääntyneet myös Suomessa

Suomessa Myrkytystietokeskus vastaa vuosittain 35 000–40 000 tiedusteluun, joista noin 80 % koskee todettuja tai epäiltyjä myrkytystapauksia. Karkeasti arvioiden 50 % vastaanotetuista puheluista koskee alle 6-vuotiaita lapsia.

Myrkytystietokeskuksen vastaanottamien, parasetamolia koskevien kyselyjen määrä on kasvanut voimakkaasti vuodesta 2001 (227 kyselyä) vuoteen 2014 (1 058 kyselyä), vaikka parasetamolin myyntipolitiikkaa ei meillä olekaan muutettu. Fimean tilastojen perusteella parasetamolin reseptivalmisteiden myynti on Suomessa kuitenkin viisinkertaistunut 10 viime vuoden aikana (**kuvio 1**).

Näiden havaintojen vuoksi selvitimme vastaavalta ajanjaksolta vakavien myrkytystapausten määrää.

Kuvio 1. Parasetamolin apteekkimyynti ja parasetamoliin liittyvät kuolintapaukset v. 2005–2013. (DDD: defined daily dose, määritelty vuorokausiannos)



Vakavat myrkytykset eivät ole merkittävästi lisääntyneet Suomessa

Vuosina 1996–2004 Suomessa tehtiin parasetamolimyrkytyksen vuoksi yhteensä seitsemän maksansiirtoa. MARS-hoitoa annettiin Meilahden sairaalan teho-osastolla yhteensä 46:lle parasetamolimyrkytyksen saaneelle potilaalle vuosina 2001–2007 ja 2011–2014. Määrät ovat kuitenkin pysyneet eri vuosina varsin tasaisina.

Vuosina 2000–2013 todettiin yhteensä 136 kuolemaa, joissa kuolinsyyksi katsottiin virallisen kuolintodistuksen mukaan parasetamoli. Kaikki menehtyneet olivat aikuisia, ja maksavaurio todettiin 61 tapauksessa. Parasetamolimyrkytyskuolemien vuotuinen lukumäärä on loivassa kasvussa, joskin määrät ovat liian pieniä luotettavien johtopäätösten tekemiseksi.

Vaikka parasetamolien myynti ja Myrkytystietokeskuksen parasetamolikyselyiden määrä on viime vuosina moninkertaistunut, vakavien, maksavaurioon tai kuolemaan johtaneiden parasetamolimyrkytysten määrä ei ole merkittävästi noussut. Osaltaan tämä kuvastaa Myrkytystietokeskukseen tulevien kyselyiden luonnetta. Suuri osa kyselyistä liittyy lapsiin ja annosteluvirheisiin, jolloin altistus jää onneksi usein pieneksi. Toisaalta tämä voi kuvastaa myös sitä, että parasetamolimyrkytyksen antidoottihoito toteutuu päivystysalueilla asianmukaisesti ja maksavaurioilta vältytään.

**Mikko Parry**

LT, sisätautien erikoislääkäri
Myrkytystietokeskus, HYKS Akuutti

**Kalle Hoppu**

Professori, lastentautien ja kliinisen farmakologian erikoislääkäri
Myrkytystietokeskus, HYKS Akuutti

LISÄÄ AIHEESTA**Hyvä vai paha teepuuöljy?**

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/4_2015/vain-verkossa/hyva-vai-paha-teepuuoljy)

Kommentti: Aina parasetamoli ei riitä munuaispotilaalle

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/4_2015/vain-verkossa/kommentti-aina-parasetamoli-ei-riita-munuaispotilaalle)

Parasetamolien aiheuttamat myrkytykset Suomessa

(http://sic.fimea.fi/arkisto/2015/4_2015/vain-verkossa/parasetamolien-aiheuttamat-myrkytykset-suomessa)

KIRJALLISUUTTA

Bond GR. Journal of toxicology: Reduced toxicity of acetaminophen in children: it's the liver. J Toxicol Clin Toxicol 2004; 42: 149–52.

Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. Crit Care Clin 2012; 28: 499–516.

Höjer J, ym. Paracetamolförgiftningar allt vanligare. Läkartidningen 2013; 110: CFW3.

Nurminen ML. Hyvä paha parasetamoli. Sic! 2012; 2(1): 37–8. (<http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2014120350597>)

Slattery JT, ym. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 241 – 6.