

Paracetamoli – toksiciteti dhe menaxhimi i pacientëve me aceticisteinë



Demush Bajraktari

¹Demush Bajraktari, ²Agon Shala
¹Fakulteti i Farmacisë – Kolegji UBT; Qendra Klinike Universitare e Kosovës - Klinika e Biokimisë Mjekësore ²Qendra Klinike Universitare e Kosovës - Barnatorja ORL dhe Oftalmologjisë

Demush Bajraktari është Doktor i Shkencave Farmaceutike (Universiteti "Shën Kirili e Metodi", Fakulteti i Farmacisë – Shkup). Në Universitetin e Prishtinës – Fakulteti i Mjekësisë ka përfunduar studimet e Farmacisë (Magjistër i Farmacisë) dhe studimet post-diplomike master në Menaxhment Shëndetësor (Program i zhvilluar në partneritet me Universitetin Mjekësor të Vjenës, përkrahur nga WUS Austria). Është Specialist i Toksikologjisë dhe ligjërues në Kolegjin UBT – Fakulteti i Farmacisë, anëtar i KVPPM (AKPPM) dhe i Komitetit për specializime (MSh) nga lëmia e Farmacisë. Është kryetar i KEVP dhe Gjyqit të Nderit pranë OFK-së.

Hyrje

Përveç në rastet më të rënda të helmimeve, shumica e pacientëve të helmuar rimarrin veten me kujdes mbështetës. Në rastet më të rënda të helmimit, masat mbështetëse janë të drejtuara veçanërisht në sistemin kardiovaskular dhe atë të frymëmarrjes. Masat për promovimin e eliminimit të barnave ose helmeve të tjera nga organizmi nuk indikohen shpesh, dhe terapia me antidot (antihelm), nëse është e disponueshme, si në rastin e trajtimit të helmimeve me paracetamol (acetaminophen). Administrimi i një antidoti mund të jetë shpëtimtar në rrethanat e caktuara dhe gjithashtu mund të ndihmojë në uljen e sëmundshmërisë dhe zvogëlimin e kohëzgjatje së trajtimit.

Sipas Shorter Oxford Dictionary antidot "është një bar i dhënë për të luftuar veprimin e helmit", ndërsa OBSH-ja për antidot ka propozuar përkufizimin "një substancë terapeutike që përdoret për të luftuar veprimin toksik". Një përkufizim alternativ është se antidoti paraqet "një substancë që përdoret për të trajtuar helmimin, e cila ka një efekt specifik në varësi të helmit". Fjala antidot rrjedhë nga fjala greke antidotos (anti = kundër, didonai = jap), që nënkupton çdo substancë të përdorur për të parandaluar ose kundërvepruar veprimin e një helmi. Në praktikën klinike, fjala "antidot" tenton të përdoret për të treguar një bar specifik, si terapi për helmim me helm ose grup helmesh.

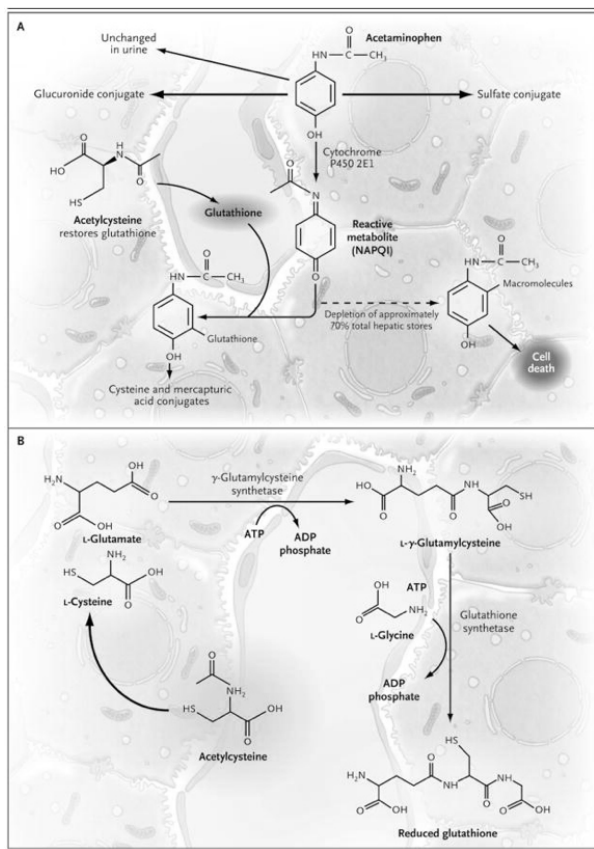
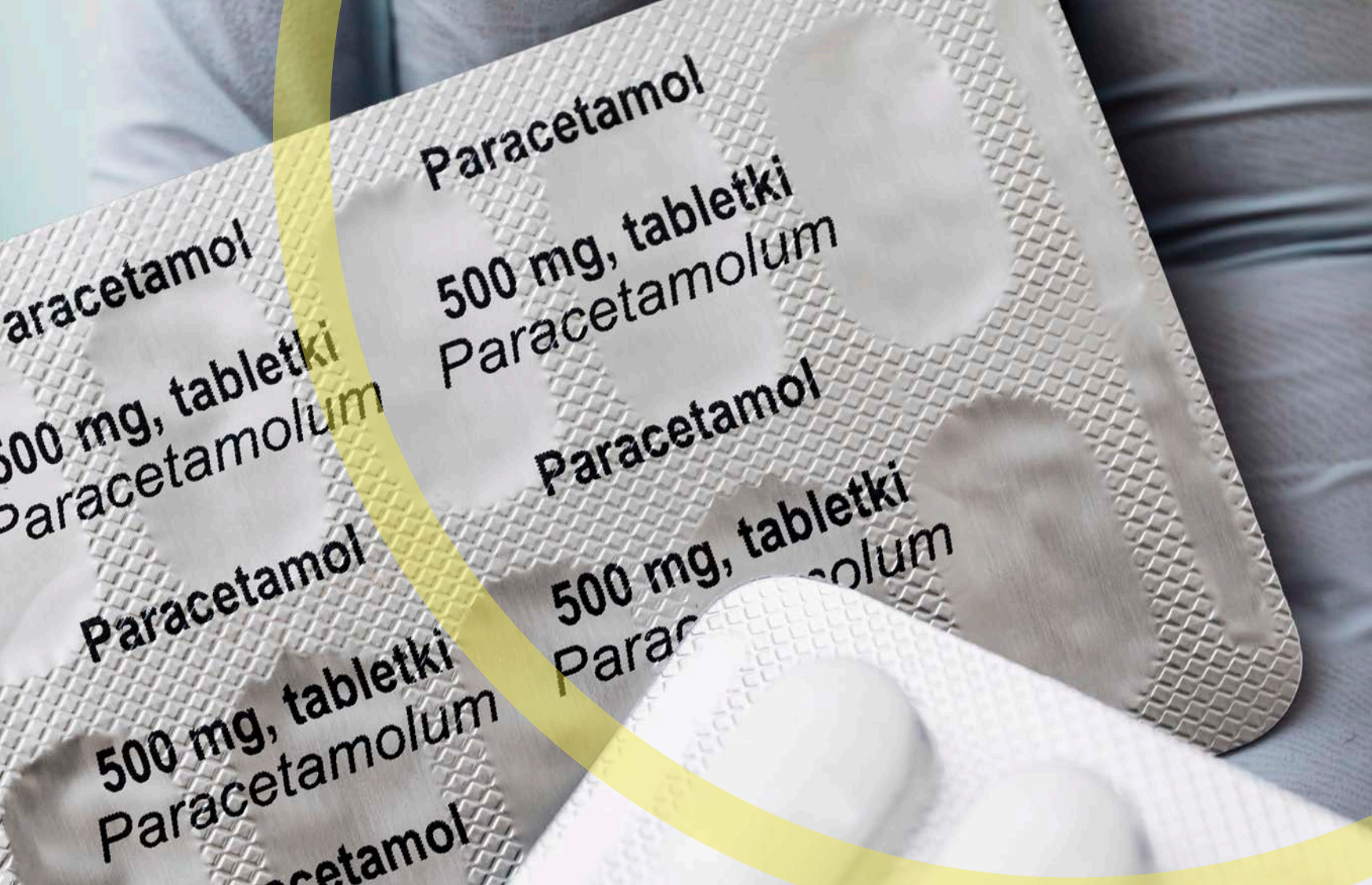


Figura 1. Metabolizmi i paracetamolit dhe sinteza e glutationit
(Burimi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635433/#&gid=article-figures&pid=figure-1-uid-0>)

Substanca të tilla si karboni medicinal, që jepet në radhë të parë për të parandaluar përthithjen e helmit(ve), ose diuretikët si furosemid, që jepet për të mirëmbajtur ose përmirësuar rrjedhjen e urinës, dhe kështu ndihmojnë nxjerrjen e helmeve të tretshme në ujë, prirjen të mos quhen antidot.¹ Analizimi i antidotëve është i ndërlikuar nisur nga mënyra e veprimit, efikasiteti dhe toksiciteti i disa antidotëve. Disa antidotë, si naloksoni - antagonist opioid, thjesht konkurrojnë me një helm për receptorin, ndërsa të tjerë, si

agjentët kelatues, synojnë të lidhin helmin për të formuar komplekse më pak toksike që mund të ekskretohen më lehtë.¹ Terapia me antidot duhet të fillohet vetëm pas ekzaminimit të plotë klinik të pacientit, marrjes në konsideratë të provave dhe vlerësimit të rezultateve të analizave të duhura laboratorike. Disa antidotë, mund të shkaktojnë efekte anësore serioze e që janë lidhura me dozën ose reaksionet e mbindjeshmërisë, andaj përpara administrimit të antidotit duhet të bëhet një vlerësim i rrezikut dhe përfitimit të mundshëm. Ka shqetësime sidomos

në lidhje me efektet e mundshme negative të disa antidotëve të përdorur për periudha të gjata kohore, siç është shembulli i përdorimit të terapisë kronike me agjentë kelatues për të ndihmuar në largimin e hekurit të tepërt tek njerëzit që kërkojnë transfuzion të përsëritur të gjakut. Vlerësimi i nevojave për të mbajtur stoqe të antidotëve në institucionet shëndetësore është i ndërlikuar dhe varet nga faktorë të shumtë, veçanërisht nga burimet financiare në dispozicion për përkujdesje shëndetësore.



Paracetamol - Përdorimi dhe mekanizmi i veprimit

Përdoret për trajtimin e dhimbjeve të lehta dhe mesatare, etheve (antipiretik/analgjëzik); nuk ka efekt antireumatik ose antiinflamator.

E përdorur për herë të parë klinikisht në ShBA në vitin 1950, vepron duke inhibuar sintezën e prostaglandinave në Sistemin Nervor Qendror (SNQ) përmes inhibimit të ciklooksigenazës dhe, në masë më të vogël, në mënyrë periferike bllokon prodhimin e impulseve të dhimbjes; prodhon

ulje të temperaturës përmes inhibimit të qendrës së rregullimit të temperaturës në hipotalamus.² Sidomos është i përshtatshëm për pacientët e ndjeshëm në acid acetilsalicilik, tek ata me çrregullime të koagulimit të gjakut dhe ulcerë të stomakut.

Përdorimi i paracetamolit është një nga shkaqet më të shpeshta të helmimit në mbarë botën. Sipas qendrave të helmimit në Shtetet e Bashkuara, helmimi

me paracetamol ishte përgjegjës për më shumë se 70,000 vizita në institucionet e kujdesit shëndetësor dhe afërsisht 300 vdekje në vitin 2005.³

Doza e paracetamol duhet të kufizohet në < 4 g/ditë, ndërsa për fëmijët < 12 vjet: 10-15 mg/kg çdo 4-6 orë sipas nevojës; por që doza duhet të përcaktohet varësisht nga moshja e fëmijës.⁴

Reaksionet anësore

Në përgjithësi tolerohet mirë. Duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me mbindjeshmëri ndaj paracetamolit, tek pamjaftueshmëria e veshkave dhe mëlçisë. Efektet anësore manifestohen në organe dhe sisteme organesh, si në sistemin kardiovaskular (kardiomiopatia, bradikardia, kardiomegalia, perikarditis, sindroma Reye-s, vaskulitis);

Sistemin Nervor Qendror (hipotermia); efekte në lëkurë dhe indin nënlëkuror (skuqje, nekroliza toksike epidermale, ekzantema, alopecia, eritema multiforme, angioedema, urtikaria, sindroma Stevens-Johnson, inflamacion i enëve të gjakut në lëkurë); sistemin endokrin dhe metabolizëm (nivelet e rritura të transaminazave në serum; hiponatremia, hipofosfatemia); sistemin gastrointestinal (vjellje, nauze, diarea, pankreatitis); efekte hematologjike (reaksioni leukemoid, trombocitopenia); sistemin hepatobiliar (encefalopatia e mëlçisë, hepatiti me nekrozë centrilobulare, verdhëza, ciroza, nivele të rritura të transaminazave të mëlçisë); sistemin e të pamurit (midriaza, nistagmus, ndryshime në ngjyrën e syve - ngjyra e verdhë brenda syve); sistemin renal (dëmtimi i veshkave nga përdorimi

kronik, nekroza akute e tubuleve); sistemin respirator (pneumonia eozinofolike, vaskuliti pulmonar). Kategoria në shtatzëni: B ^{5, 6}

Doza toksike

Përthithja akute e dozave më të mëdha se 200 mg/kg te fëmijët ose 6 - 7 g te të rriturit është potencialisht hepatotoksike. Fëmijët më të vegjël se 10-12 vjeç duket se janë më pak të ndjeshëm ndaj hepatoksicitetit për shkak të kontributit më të vogël të citokromit P450 ndaj metabolizmit të paracetamolit (Figura 1). Mbidozimi gjatë shtatzënisë është i shoqëruar me vdekje fatale dhe abort spontan.

Pacientët me rrezik të lartë përfshijnë alkooliket dhe pacientët që marrin indukues të CYP 2E12, siç është izoniazidi. Përthithja është e shpejtë, me vlera maksimale që arrijnë brenda 30-120 minuta. Përthithja mund të ndikohet (vonohet) pas përthithjes së produkteve me veprim të zgjatur ose pas përthithjes së bashku me opioide ose antikolinergjik.

Vëllimi i shpërndarjes është 0.8-1 L/kg. Gjysmëjeta e eliminimit është 1-3 orë pas marrjes së një doze terapeutike, ndërsa në rastet e mbidozimit mund të jetë më e madhe se 12 orë. ⁷

Manifestimet klinike të helmimit me paracetamol

Pasqyra e simptomave akute të toksicitetit me paracetamol mund të ndahet në 4 faza:

Faza I (dita e parë): Irritimi gastrointestinal i përcjellë me nauze, vjellje dhe djersitje. Përthithjet në sasi të mëdha (> 75 g te të rriturit; > 10 g te pacientët pediatrikë) mund të rezultojnë në acidozë metabolike brenda 4 orëve pas përthithjes. Efektet kardiake (aritmia, bradikardia) mund të zhvillohen.

Faza II (1-3 ditë): Toksiciteti i mëlçisë zhvillohet me rritjen e enzimeve të mëlçisë, koha e protrombinës dhe rritja e niveleve të bilirubinës. Rritja e niveleve të amilazës arrin maksimumin në ditën e dytë. Përndryshe, pacienti mund të jetë asimptomatik.

Pamjaftueshmëria oligourike e veshkave mund të zhvillohet dhe mund të përkojë me encefalopatinë e mëlçisë. Pas 24-48 orë, kur vlerat e transaminazave Aspartat Aminotransferase (AST) dhe Alanin Aminotransferaza (ALT) fillojnë të rriten, nekroza e mëlçisë do të fillojë të jetë e dukshme. Nëse ndodh dëmtimi akut i papritur dhe i shpejtë i mëlçisë, mund të ndodh edhe vdekja.

Faza III (3-5 ditë): Nekroza e mëlçisë e përcjellë me koagulimin intravaskular, encefalopatinë e mëlçisë, hipertensionin portal dhe ikterusin. Pacienti është edhe në rrezik të zhvillimit të hipoglikemisë. Pamjaftueshmëria e veshkave mund të shfaqet.

Faza IV (5-14 ditë): Zakonisht ndodh përmirësimi i enzimeve të rritura të mëlçisë.^{5, 6}

Patofiziologjia e hepatotoksicitetit dhe nefrotoksicitetit

Mëlçia është objektivi kryesor i toksicitetit akut të paracetamolit. Siguria e dozave terapeutike të paracetamolit rezulton nga disponueshmëria e dhuruesve të elektroneve si glutationi (GSH) dhe komponime të tjera që përmbajnë tiol. Kur paracetamol merret në dozën e duhur, furnizimi me glutation e tejkalon sasinë që nevojitet për të detoksifikuar metabolitin toksik, NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinoneimine), dhe për këtë arsye nuk ndodh toksiciteti. Në mbidozë, shpejtësia dhe sasia e formimit të metabolitit toksik, NAPQI, tejkalon furnizimin me glutation (Figura 2). NAPQI shumë reaktive lidhet shpejt me makromolekulat qelizore që përmbajnë cisteinë. Kjo lidhje kovalente shkakton nekrozë hepatoqelizore, kryesisht në zonën centrilobulare^{8, 9, 10, 11}). Në toksicitetet e rënda, nekroza

mund Rastet e rënda zhvillojnë pamjaftueshmëri fulminante të mëlçisë. Kequshqyerja, kur furnizimi me glutation është i pamjaftueshëm (më pak se 30% se vlera normale) është gjithashtu faktor rreziku. Marrja e paracetamolit edhe pak mbi dozat e rekomanduara ditore⁴ (g), pas një periudhe agjërimit mund të shkaktojë hepatotoksicitet.¹³ Rreziku i hepatotoksicitetit klinikisht të rëndësishëm pas helmimit me paracetamol mund të parashikohet me matjen e përqendrimit plazmatik të paracetamolit në intervalin kohor pas helmimit, me kusht që ky interval kohor të mos jetë më pak se 4 orë. Veshkat janë organi i dytë i synuar në helmimin me paracetamol. Pamjaftueshmëria e veshkave gjatë mbidozimit me paracetamol, me ose pa dështim shoqërues të mëlçisë, është raportuar që nga vitet 1970^{4, 14, 15, 16}. Është raportuar se shpeshtësia e dështimit akut të veshkave në helmimin me paracetamol, është më pak se 2% në përgjithësi dhe 10% në helmimet e rënda.⁴

Diagnostifikimi

Diagnoza e shpejtë është e mundur vetëm kur dyshohet në përthithje dhe kur përcaktohet niveli i paracetamolit në serum. Sidoqoftë, pacientët mund të mos jenë në gjendje të tregojnë historinë e

përthithjes me paracetamol, sepse janë të paafte për të treguar (gjendjet komatoze), ose kur refuzojnë/janë të pavetëdijshëm për intoksikimin me paracetamol. Pas një mbidozimi akut, me rëndësi janë vlerat e përcaktuara të paracetamolit 4 orë pas përthithjes dhe përdorimi i nomogramit Rumack-Mathew (Figura 3), për të parashikuar mundësinë e toksicitetit.¹⁷ Nëse vlerat pas 4 orëve janë në kufi ose nëse pritet ndonjë përthithje e vonuar, duhet të merren në konsideratë vlerat pas 8 orëve. Nomogrami nuk duhet të përdoret për të vlerësuar përthithjet kronike ose të përsëritura. Parametra të vlefshme përfshijnë elektrolitet, glukozën, BUN, kreatininën, transaminazat e mëlçisë dhe koha e protombinës.

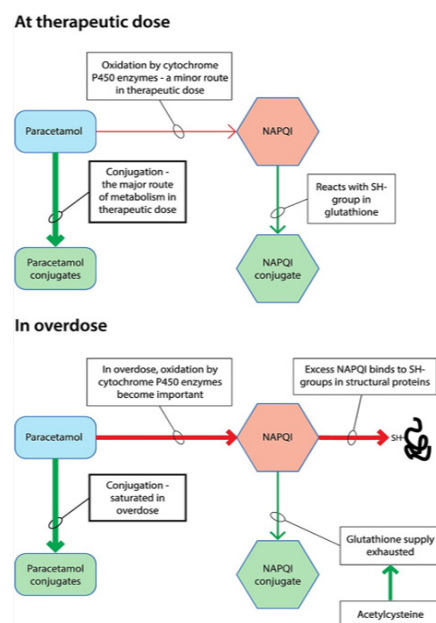


Figura 2. Metabolizmi i paracetamolit në doza terapeutike dhe mbidozime me grupet sulfhidrile (SH-) në proteinat strukturore, duke rezultuar në dëmtim të qelizave (Burimi: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12699>)

Duhet të hospitalizohet secili pacient me vlera të paracetamolit në plazmë >150 mg/L ose me analiza me funksion jonormal të mëlçisë, acidozë, ose të rriturit ose adoleshentët me vlera të përthithjes > 150mg/kg.¹⁸ Vlera të falsifikuara të rritura të paracetamolit mund të ndodhin në prani të vlerave të larta të salicilateve dhe interferuesve të tjerë. Botuar për herë të parë në 1975, u zhvillua për të vlerësuar mundësinë e dëmtimit të mëlçisë për shkak të toksicitetit të paracetamolit (acetaminofen), për pacientët me një gëlltitje të vetme në një kohë të njohur. Për të përdorur nomogramin, përqendrimi i paracetamolit në plazmën e pacientit dhe intervali kohor që nga gëlltitja janë grafikuar.

Trajtimi i mbidozimit

Historiku:

Paracetamol sot është një nga barnat më të përdorura, më efektive dhe më të sigurta në dispozicion, me kusht që të mos tejkalohet doza e rekomanduar.¹² Mitchell et al., (1974) në Maryland, ShBA, fillimisht kanë rekomanduar që dhuruesit e grupit sulfhidril, në veçanti cisteamina, duhet të jetë efektive në trajtimin e helmimit me paracetamol, dhe në të vërtetë kjo u dëshmuar të jetë e vërtetë, kur cisteamina është dhënë në mënyrë i.v. brenda 10 orë nga mbidozimi. Fatkeqësisht, cisteamina kishte efekte anësore të papranueshme (të përziera, të vjella, përgjumje dhe kardiotoksicitet) në dozat e përdorura (2 g në 10 min, me

1.2 g të tjera gjatë 20 orëve të ardhshme).⁴ Metionina orale u zbulua së shpejti që ishte gjithashtu efektive dhe pa efekte negative, edhe pse shfaqja e të vjellave e ndërlikon trajtimin me një antidot të administruar në mënyrë orale.

Në ditët e sotme, një dhurues sulfhidril, N-acetilcisteina e dhënë në mënyrë i.v.²⁰ ose orale, ka marrë epërsinë ndër antidotët për helmimin me paracetamol, dhe në të vërtetë është antidoti më i administruar sot në botë²⁰.

Acetilcisteina (NAC), trajtimi i zgjedhur për helmimin me paracetamol

Acetilcisteina, e njohur gjithashtu si N-acetilcisteinë (NAC), është një aminoacid i modifikuar që përdoret si një antidot për mbidozën e acetaminofenit për të parandaluar dëmtimin e mëlçisë. NAC është përdorur prej kohësh si një antidot efektiv në helmimin me paracetamol te kafshët eksperimentale dhe njeriu^{19, 20, 21}. NAC zvogëlon sasinë e hargjimit të glutacionit pas dozave toksike të paracetamolit, mbështet konjugimin glutacion të paracetamolit, dhe rrit sekretimin urinar të cisteinës dhe konjugateve të acidit merkaturik të paracetamolit, pas mbidozimit me paracetamol. Dozat e larta të paracetamolit zbrazin sulfatin inorganik dhe konjugimin e sulfatit të ngopur.

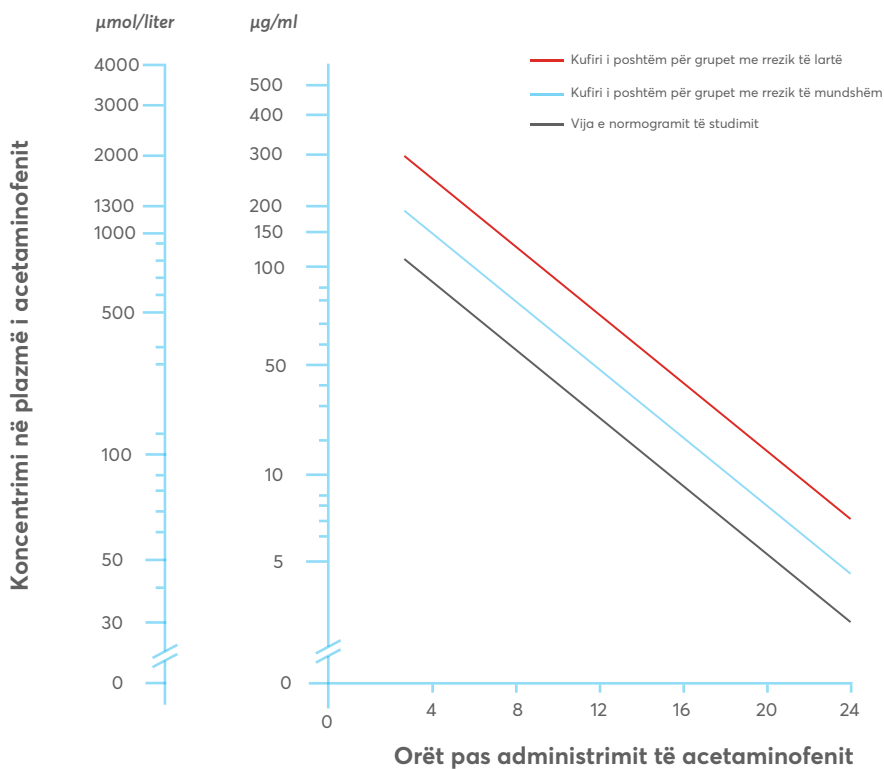


Figura 3. Nomogrami Rumack-Matthew (Burimi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2637612/figure/F2/?report=objectonly>)

Studimet in vitro dëshmuar se NAC metabolizohet pjesërisht në sulfate inorganike, të tilla si sulfat natriumi, dhe kështu mbështetet rruga e konjugimit të sulfatit. Gjithashtu rrit normën e eliminimit të paracetamolit.^{23, 24}

Rruga optimale dhe kohëzgjatja e administrimit të NAC ka mbetur e diskutueshme. Në ShBA është përdorur prej kohësh një regjim oral 72-orësh, ndërsa protokollin aktual për terapinë me antidot në helmimin me paracetamol në Mbretërinë e Bashkuar, Kanada dhe Australi është protokollin i Preskotit, që përfshinë infuzion intravenoz 20 orë me NAC (150 mg/kg për 15 minuta në 200 ml dekstrozë 5%, e ndjekur nga 50 mg/kg në 500 ml dekstrozë 5% gjatë 4-orësh dhe 100 mg/kg në 1000 ml dekstrozë 5% për 16 orë) (4, 19). Një meta-analizë nuk ka treguar ndryshime në rezultatin midis regjimeve orale dhe intravenoze të NAC, megjithatë, qëndrimi më i shkurtër në spital dhe reduktimi i mundshëm i biodisponueshmërisë së NAC orale për shkak të të vjellave dhe administrimit të karbonit medicinal e bënë regjimin i.v. të preferueshëm. Për efekt optimal, përgjithësisht pranohet se NAC duhet të administrohet brenda

10 orëve nga gëlltitja e dozave toksike të paracetamolit. Sa më herët të fillohet me trajtim, aq më shumë ka gjasa për efekt mbrojtës. Efekti mbrojtës i NAC fillon të bjerë pas 8 deri në 10 orë dhe pas 12-orësh efikasiteti zvogëlohet me shpejtësi.^{19, 25, 26} Kur nuk dihet koha e gëlltitjes ose kur tabletat merren gjatë periudhës prej disa orësh (mbidozim më i shkallëzuar) përqendrimi i paracetamolit në plazmë është vështirë për t'u interpretuar. Në gjendje të tillë, trajtimi me antidot është i rekomanduar.²⁷ Lista e Barnave Esenciale e Organizatës Botërore të Shëndetësisë dhe Formulari i vitit 2006 e liston acetilcisteinën (NAC) si një antidot për përdorim në trajtimin e mbidozimit me acetaminofen (paracetamol).^{28,29}

Masat mbështetëse dhe emergjente

Lavazhi indikohet brenda 1 ore nga mbidozimi, ndërsa karboni aktiv në më pak se 2 orë nga përthithja. Derisa karboni aktiv mund të ulë biodisponueshmërinë e paracetamolit deri në 30% kur jepet brenda 1 ore pas përthithjes, nuk shihet se do të jetë i efektshëm nëse jepet me gjatë se 2 orë pas përthithjes. Vjellja spontane mund të vonojë administrimin oral të antidotit ose karbonit

aktiv dhe duhet të trajtohet me metoklopramid ose me një antagonist të receptorëve 5-HT₃ siç është ondansetroni.

Te vjelljet e vazhdueshme mund të përdoret metoklopramidi (10 mg deri 1mg/kg i.v. ose i.m. 30 minuta para dozës së N-acetilcisteinës). Proklorperazina (10 mg i.v.) gjithashtu mund t'i shtohet metoklopramidit. Barna e tjera që mund të përdoren përfshijnë droperidolin (1.25-2.5mg i.v. te të rriturit) ose ondansetronin (deri 0.15 mg /kg i.v.). Nëse vjellja vazhdon, atëherë futet një tub nasogastrik ose duodenal dhe injektohet N-acetilcisteina për rreth 30-60 minuta.

Terapia e kombinuar antiemetike (kundër vjelljes), e cila është shumë efiçase dhe përfshin metoklopramidin (10 mg i.v.) e përcjella me ondansetron (0.15 mg/kg); granisetron (10 mcg/kg I.V) e dhënë për 5 minuta gjithashtu mund të përdoret.³⁰ Mund të administrohet karboni aktiv në mënyrë orale nëse plotësohen kushtet. Nuk është i nevojshëm lavazhi gastrik pas përthithjeve të vogla ose të moderuara, në rastet kur mund të jepet menjëherë karboni aktiv.

Edhe pse karboni aktiv absorbon një sasi të antidotit N-acetilcisteinë të administruar në mënyrë orale, ky efekt nuk ka ndonjë rëndësi klinike. Nuk indikohet administrimi i karbonit aktiv nëse kanë kaluar më shumë se 3-4 orë pas përthithjes, përjashtim i rasteve kur dyshohet në përthithjen e vonuar.

Hemodializa në mënyrë efektive largon paracetamoln nga gjaku, veçanërisht te pacientet me disfunkcion të mëlçisë dhe veshkave, por zakonisht nuk indikohet sepse terapia me antidot është efektive. Dializa duhet të konsiderohet në rastet e sasive të larta të përthithjeve (p.sh. >1000 mg/L) të përcjella me komë ose hipotension.³¹

Trajtimi antidotik

Përcaktimi i paracetamolit në plazmë 4 orë pas gjëllitjes mund të jetë mashtrues, sepse përthithja mund të jetë jo e plotë. Trajtimi nuk duhet të presë një matje të paracetamolit, nëse pacienti paraqitet më shumë se 8 orë pas marrjes së dozës së paracetamolit prej më shumë se 150 mg/kg, pasi efikasiteti i NAC zvogëlohet nëse është dhënë më shumë se 10 orë pas gjëllitjes.

Kur vendoset të administrohet NAC në mënyrë intravenoze, duhet të merren parasysh koha pas gjëllitjes, shfaqja e komës ose të vjellave dhe rreziku i reaksioneve të padëshiruara. Disa pacientë konsumojnë disa

mbidoza paracetamoli radhazi para se të hospitalizohen dhe në raste të tilla duhet të merret parasysh terapia antidotale, pavarësisht nga përqendrimi i paracetamolit në plazmë, veçanërisht nëse një i rritur mendohet se ka gjëllitur më shumë se 150 mg/kg gjatë 24 orëve (75 mg/kg në pacientët me "rrezik të lartë").³²

Nëse vlerat në serum janë në diapazonin e toksicitetit të mundshëm në nomogram ose nëse vlerat në serum nuk janë të disponueshme, terapia me antidotin N-acetilcistein (NAC) duhet të fillohet menjëherë. Efektiviteti i acetilcisteinës varet nga trajtimi i hershëm, para se metaboliti të akumulohet; është shumë efektive nëse jepet brenda 8-10 orëve,

Rreth 20-40 % e pacientëve me përqendrimet të paracetamolit mbi 200 mg/L, pas një mbidoze të vetme (Figura 4) do t'i shpëtojnë dëmtimeve hepatorenale serioze, edhe nëse nuk trajtohen; dëmtime të tilla ndodhin rrallë vetëm te pacientët me përqendrimet nën këtë linjë. Keqpërdoruesit kronikë të alkoolit mund të jenë në rrezik të toksicitetit hepatic në doza të larta terapeutike të paracetamolit, pasi GSH hepatic mund të jetë fillimisht e ulët.³³ Për të njëjtën arsye, individët që janë të infektuar me virusin HIV dhe ata me çrregullime të të ushqyerit mund të jenë veçanërisht të ndjeshëm ndaj hepatotoksiciteti të indukuar nga paracetamoli. Pacientët mund të jenë gjithashtu në rrezik më të madh për shkak të faktorëve të tjerë, për

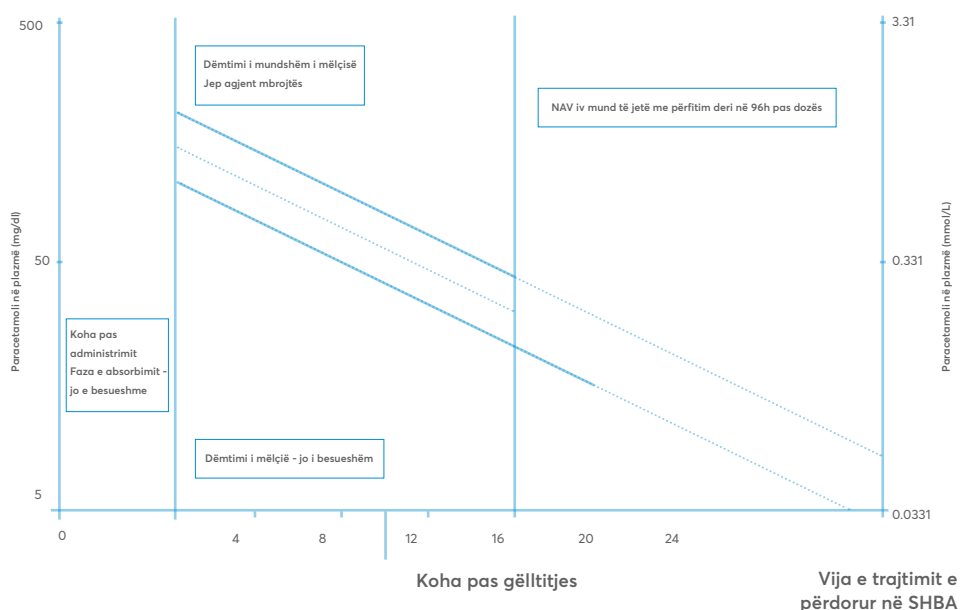


Figura 4. Nomogrami që lidhet me kohën pas gjëllitjes dhe përqendrimin e paracetamolit në plazmë, kundrejt kërkesës së sugjeruar për terapi antidotale. Duhet të përdoret "linja e trajtimit" më e ulët për alkoolistët, pacientët me AIDS, pacientët me çrregullime të të ushqyerit dhe pacientët të cilëve u janë përshkruar barna të tilla si antikonvulsantë dhe izoniazidi.

ndërsa për shembull ata që marrin antikonvulsantë ose induktorë të tjerë të enzimës si izoniazidi, që mund të formojnë NAPQI më lehtë, duke e varfëruar kështu GSH endogjene më shpejt.

Nëse vlerat në serum janë në diapazonin e toksicitetit të mundshëm në nomogram ose nëse vlerat në serum nuk janë të disponueshme, terapia me antidotin N-acetilcistein (NAC) duhet të fillohet menjëherë. Efektiviteti i acetilcisteinës varet nga trajtimi i hershëm, para se metaboliti të akumulohet; është shumë efektive nëse jepet brenda 8-10 orëve, ndërsa më pak efektive nëse kalojnë 12 deri në 16 orë (sidoqoftë trajtimi nuk duhet të ndalohet edhe pas kalimit të 24 orëve ose më shumë). Nëse vjellja interferon ose e vonon administrimin oral të acetilcisteinës, indikohet NAC intravenoze.

Nëse vlerat e serumit bien në mes të dy vijave të nomogramit, duhet të konsiderohet dhënia e NAC nëse pacienti është në rrezik të lartë të toksicitetit p.sh.: nëse pacienti është alkoolik, i kequshqyer, në agjërime ose nëse merr barna që nxisin aktivizimin e P4502E1 (p.sh. izoniazidi); pas mbidozimeve të shumëfishta ose subakute; ose nëse koha e përthithjes nuk dihet.⁷

Nëse vlerat e serumit bien nën vijën e poshtme të nomogramit, trajtimi nuk indikohet, përveç kur koha e përthithjes nuk dihet ose nëse konsiderohet se pacienti është në rrezik të lartë. Pas përthithjes së tabletave me veprim të zgjatur, mund të ndodh vonesa para se të arrihet maksimumi i përqendrimit të paracetamolit. Kjo mund të ndodhë edhe pas përthithjes, së bashku me barna që e vonojnë zbrazjen gastrike si opioidet dhe antikolinergjikët.

Kohëzgjatja e trajtimit me NAC

Protokollet tradicionale në ShBA për trajtimin e helmimeve me paracetamol (Figura 5a) parashohin dhënien e 17 dozave të NAC, (Figura 5b) në mënyrë orale brenda 72 orëve përafërsisht. Në vendet si në Kanada, Mbretëria e Bashkuar dhe në Evropë, NAC është dhënë në mënyrë intravenoze për vetëm 20 orë. Nëse evidentohet zhvillimi i dëmtimit të mëlçisë, NAC duhet të vazhdohet deri sa testet dhe funksionet e mëlçisë fillojnë të përmirësohen.

Trajtimi mund të ndërpritet 24-36 orë pas dozës së fundit të paracetamolit nëse enzimet e mëlçisë dhe PT/INR janë normale.³¹ Në mënyrë empirike për çdo përthithje më shumë se 200 mg/kg ku disponueshmëria e rezultatit të koncentrimin në serum tejkalon 8 orë pas përthithjes, N-acetilcisteina jepet në mënyrë orale 140 mg/kg e përcjellë me 70mg/kg çdo 4 orë për 17 doza.

Tek fëmijët me peshë më të vogël se 30 kg përqendrimi përfundimtar i tretësirës i.v. kërkon modifikim (në një përqendrim përfundimtar prej 40 mg/ml), në mënyrë që një sasi e tepërt e lëngjeve nuk kërkohet³⁴.

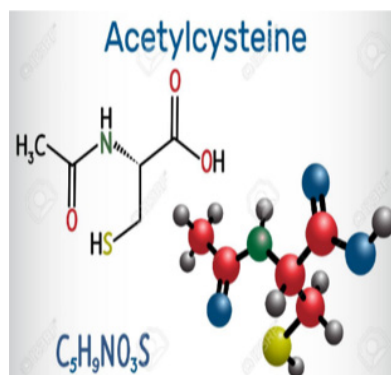
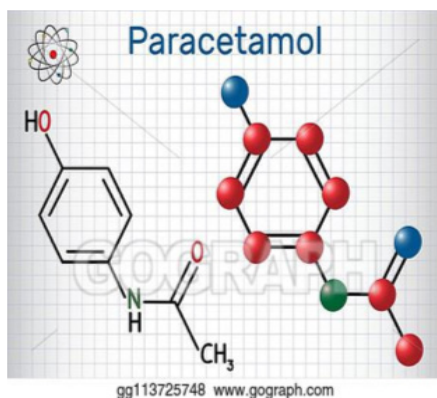


Figura 5. **a)** Paracetamol; **b)** N-acetilcistein (Burimi: a) <https://www.gograph.com/clipart/paracetamol-acetaminophen-drug-molecule-sheet-of-gg113725748.html> **b)** https://www.123rf.com/photo_124098040_stock-vector-acetylcysteine-n-acetylcysteine-nac-drug-molecule-structural-chemical-formula-and-molecule-model-vec.html)

Konkluzione

Protokollet e publikuara për helmimet e pacientëve që janë me përqendrim toksik të paracetamolit, dëshmojnë se këta pacientë sa më parë duhet të marrin terapi me acetilcisteinë. Pacientët që paraqiten me dështim të funksionit të mëlçisë kanë një prognozë më pak të favorshme, por është e qartë se trajtimi me acetilcisteinë përmirëson shanset e tyre për të mbijetuar. Të dy format (orale dhe intravenoze) tolerohen mirë në përgjithësi. Tek fëmijët, që peshojnë më pak se 40 kg rekomandohet që përqendrimi/formulimi të modifikohet për të parandaluar administrimin e tepërt të lëngjeve. Në përgjithësi, disponueshmëria e acetilcisteinës ka përmirësuar ndjeshëm rezultatin në trajtimin e pacientëve me mbidozë të paracetamolit.

Referencat

1. Robert J Flanagan, Alison L Jones. 2001. Antidotes. Taylor & Francis.
2. Nasrin Pakravan, M.D, University of Edinburgh. 2008. Paracetamol Poisoning and its Treatment in Man.
3. Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, et al. 2006. Annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol (Phila).
4. Prescott LF. 1983. Paracetamol overdose. Pharmacological considerations and clinical management. Drugs; 25:290-314.
5. Jerrold B. Leikin, MD and Frank P. Paloucek. 2008. Poisoning and Toxicology Handbook. 4th edition. Informa Healthcare USA, Inc.
6. Bev-Lorraine True and Robert H. Dreisbach. 2001. Handbook of Poisoning Prevention, Diagnosis and Treatment, 13th edition.
7. Dai Y, Cederbaum AI. 1995. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells. J Pharmacol Exp Ther.
8. Bizovi K, Smilkstein M. 2002. Acetaminophen. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7 Edition, eds Goldfrank, Flomenbaum NE, Lewin NA, How, Hoffman RS, Nelson RS, New York: McGraw-Hill, 480-501.
9. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR, Brodie BB. 1973. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. J.Pharmacol.Exp.Ther.
10. Anker A. 2001. Acetaminophen. In: Clinical Toxicology, 1 Edition, eds Ford M, Delaney K, Ling L, Erikson T, W. B. Saunders Company: 265-274.
11. Potter WZ, Davis DC, Mitchell JR, Jollow DJ, Gillette JR, Brodie BB. 1973. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. 3. Cytochrome P-450-mediated covalent binding in vitro. J Pharmacol Exp Ther; 187:203-210.
12. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, Jollow DJ, Keiser H. 1974. Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. Clin Pharmacol Ther.
13. Whitcomb DC, Block GD. 1994. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA.
14. Prescott LF, Proudfoot AT, Cregeen RJ. 1982. Paracetamol-induced acute renal failure in the absence of fulminant liver damage. Br Med J (Clin Res.Ed); 284:421-422.
15. Davidson DG, Eastham WN. 1966. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Br.Med.J; 2:497-499.
16. Boyer TD, Rouff SL. 1971. Acetaminophen-induced hepatic necrosis and renal failure. JAMA; 218:440-441.
17. Rumack, B.H. & Matthew, H., 1975. Acetaminophen poisoning and toxicity. Pediatrics, 55(6), pp.871-876.
18. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. 2001. Acetaminophen (paracetamol) overdose: an evidence-based flowchart to guide management. Emerg Med J.
19. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. 1979. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. Br.Med.J.
20. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Jr, Cobaugh DJ, Youniss J, Omslaer JC, May ME, Woolf AD, Benson BE. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2002; 20:391-452.
21. Piperno E, Mosher AH, Berssenbruegge DA, Winkler JD, Smith RB. 1978. Pathophysiology of acetaminophen overdose toxicity: implications for management. Pediatrics; 62:880-889.
22. Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. 1977. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with Nacetylcysteine. Lancet; 2:432-434.
23. Galinsky RE, Levy G. 1979. Effect of N-acetylcysteine on the pharmacokinetics of acetaminophen in rats. Life Sci.

24. Galinsky RE, Slattery JT, Levy G. 1979. Effect of sodium sulfate on acetaminophen elimination by rats. *J.Pharm.Sci.*
25. Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. 1999. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J.Toxicol.Clin.Toxicol.*; 37:759-767.
26. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. 1981. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch.Intern.Med*; 141:380-385.
27. British National Formulary. 2008. British Medical Association; Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 47 Edition, Pharmaceutical Press.
28. WHO Model List of Essential Medicines. World Health Organization. 15th edition (March 2007). Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>. Accessed November 30, 2007.
29. WHO Model Formulary. World Health Organization. Edition 2006. Available at: <http://mednet3.who.int/EMLib/ModelList/wmf2006.pdf>. Accessed November 30, 2007.
30. Jerrold B. Leikin, MD and Frank P. Paloucek, PharmD. 2008. Poisoning and Toxicology handbook, FOURTH EDITION, 2008 by Lexi-Comp.
31. Kent R. Olson. 2007. Poisoning & Drug Overdose, Fifth Edition. The McGraw-Hill
32. Vale JA, Proudfoot AT. 1995. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet*.
33. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, Adler E, Benjamin SB. 1986. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med*.
34. D. Adam Algren. 2008. Review of N-acetylcysteine for the treatment of acetaminophen (Paracetamol) toxicity in pediatrics, Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva.

