

A paracetamolterápia és az idült májbetegség tragikus következményei

Lajtai Anikó¹ ■ Lakatos Ágnes dr.¹ ■ Kuzma Mónika dr.²
Mayer Mátyás dr.² ■ Miseta Attila dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Igazságügyi Orvostani Intézet, Pécs

Az őszi és téli meghűléses időszakban sokan vásárolnak különböző, vény nélkül kapható, megfázás elleni készítményeket, ezen belül is nagy számban paracetamol- (más néven acetaminofén-) tartalmú szereket. A paracetamol különböző típusú fájdalmak (fejfájás, migrén, meghűlés-láz okozta fájdalom, fogfájás, menstruációs fájdalom stb.) enyhítésére szolgáló, igen népszerű, a nemopioid típusú analgetikumok közé sorolható hatóanyag, amely többek között tablettá, kúp és oldat formájában is elérhető a gyógyszerárakban. Magyarországon 2020-ban 86, törzskönyvezett paracetamol-tartalmú készítmény van forgalomban. A paracetamol alkalmazása biztonságos és hatékony, amennyiben az előírásnak megfelelően használják. Közleményünkben három olyan esetet mutatunk be, amelyben a beteg halála összefüggésbe hozható a paracetamol alkalmazásával. Mindhárom, krónikus alkoholizmusban szenvedő beteg (34, 42 és 51 évesek) rövid idővel a kórházba kerülés után elhunyt. Vizsgálataink során három betegből származó, összesen kilenc szérumminta került feldolgozásra. A paracetamolnak és metabolitjainak együttes meghatározása enzimatikus módszerrel (Roche assay) történt, míg a paracetamol specifikus mérésére tandem-tömegspektrométerrel kapcsolt szuperkritikus folyadékromatográfot (SFC-MS/MS) alkalmaztunk. Enzimatikus meghatározással mindegyik mintában terápiás koncentrációt mutattunk ki. SFC-MS/MS módszerrel történt meghatározás esetén egy betegről származó négy mintában a terápiás tartománynál alacsonyabb paracetamolkoncentrációkat mértünk. A paracetamolterápia alkalmazása krónikus alkoholizmusban szenvedő betegek esetén fokozott kockázatot jelent. A klinikai toxikológiai gyakorlatban a paracetamol meghatározására használt enzimatikus módszer eredményét a máj- és vese-funkciós paraméterekkel együttesen szükséges értékelni, mert krónikus alkoholizmusban szenvedő betegek esetén az enzimatikus módszerrel kapott terápiás tartományba eső koncentráció nem zárja ki a paracetamoltoxicitást. *Orv Hetil.* 2020; 161(40): 1720–1723.

Kulcsszavak: paracetamol, krónikus alkoholizmus, enzimatikus meghatározás, tandem-tömegspektrometria

Tragic consequences of paracetamol therapy in chronic liver disease

During the cold season, many people use different OTC (over-the-counter) cold medicines, including a large number of paracetamol- (also called acetaminophen-) containing drugs. Paracetamol is a popular and widely used non-opioid analgesic, used to treat different types of pains as headache, migraine, period pain and pains associated with cold and flu. Paracetamol is available in various formulations such as tablet, suppository and hot drink. In Hungary, there are 86 paracetamol-containing products registered in 2020. When used as prescribed, paracetamol is safe and effective. In this paper, we present three cases, when paracetamol may have contributed to the cause of death. Each of the three patients – ages 34, 42 and 51 – were chronic alcoholics and after hospitalization, all of them died within a short time. In our investigation, nine serum samples from three patients were analysed. Enzymatic assay has been carried out for the determination of paracetamol and its metabolites (Roche assay), while supercritical fluid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (SFC-MS/MS) was performed for the determination of paracetamol. We found therapeutic concentrations in every sample with enzymatic assay. Furthermore, we also analysed four samples from one patient by SFC-MS/MS in which the measured concentrations were lower than the minimum effective concentration. Paracetamol use by chronic alcohol abusers may carry an increased risk. Results of paracetamol enzymatic assay used in clinical toxicological practice should be evaluated together with the liver and kidney function tests, because even paracetamol concentrations within the therapeutic range cannot exclude its toxic effect.

Keywords: paracetamol, chronic alcoholism, enzymatic assay, tandem mass spectrometry

Lajtai A, Lakatos Á, Kuzma M, Mayer M, Miseta A. [Tragic consequences of paracetamol therapy in chronic liver disease]. *Orv Hetil.* 2020; 161(40): 1720–1723.

(Beérkezett: 2020. február 7.; elfogadva: 2020. április 17.)

Rövidítések

ÁOK = Általános Orvostudományi Kar; ATC = (anatomical therapeutic chemical [classification system]) anatómiai, gyógyászati és kémiai (osztályozási rendszer); ESI = (electrospray ionization) elektroporlasztásos ionizáció; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; INR = (international normalized ratio) nemzetközi normalizált ráta; KK = Klinikai Központ; MRM = (multiple reaction monitoring) többszörös reakció monitorozása; MS = (mass spectrometry) tömegspektrometria; NAPQI = (N-acetyl-p-benzoquinone imine) N-acetil-p-benzokinonimin; NSAID = (nonsteroidal anti-inflammatory drug) nemsteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer; OMSZ = Országos Mentőszolgálat; OSAP = Országos Statisztikai Adatfelvételi Program; OTC = (over-the-counter) vény nélkül kapható; PTE = Pécsi Tudományegyetem; SFC-MS/MS = (supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry) szuperkritikus folyadékkromatográfia-tandem-tömegspektrometria; TDM = (therapeutic drug monitoring) terápiás gyógyszer szint monitorozása

Az őszi és téli meghűléses időszakban sokan alkalmaznak a különböző tünetek enyhítésére vény nélkül kapható, fájdalom- és lázcsillapító készítményeket. A korábban a nemsteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) hatóanyagok közé sorolt paracetamol, vagy acetaminofén, igen nagy népszerűségnek örvend szerte a világon, annak ellenére, hogy bár láz- és fájdalomcsillapító hatása jelentős, gyulladáscsökkentő hatása minimális. Ezért az újabb terminológia szerint a nemopioid analgetikumok közé sorolják [1]. A paracetamol önmagában vagy más hatóanyagokkal kombinálva tableta, oldat, végbélkúp, illetve forró ital készítéséhez való por formájában érhető el a gyógyszertárakban. Magyarországon 2020-ban 86, törzskönyvezett paracetamol tartalmú készítmény van forgalomban. Előírászerű használat esetén a paracetamolterápia biztonságosnak mondható, magas dózis alkalmazása esetén azonban súlyos májkárosodást okozhat. Az Egyesült Államokban, Nagy-Britanniában és Európa legtöbb országában az akut májelégtelenség leggyakoribb oka a paracetamol-túladagolás. Az Egyesült Államokban évente 26 000 kórházi felvétel és közel 500 haláleset tulajdonítható a paracetamolmérgezésnek [2]. Magyarországon az emberi mérgezési esetek bejelentését a 44/2000. (XII. 27.) EüM rendelet szabályozza. Mivel az Országos Statisztikai Adatfelvételi Programban (OSAP) nyilvántartott éves jelentés a mérgezési eseteket ATC osztályozási rendszer alapján foglalja össze, a Magyarországon történt paracetamolmérgezések pontos száma sajnos nem ismert [3].

A paracetamol kevesebb mint 5%-a változatlan formában ürül a vizelettel. Metabolizmusa során mintegy 5–10%-ban oxidálódik, aminek eredményeként a paracetamol indukálta hepatotoxicitásért felelős N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI) keletkezik. Az oxidációt a máj citokróm P450 enzimjei (CYP2E1 és CYP1A2) katalizálják. Fázis II. reakciókban a paracetamolból két,

farmakológiailag inaktív metabolit, 52–57%-ban glükuronidkonjugátum és 30–44%-ban szulfátkonjugátum képződik. A NAPQI az eliminációja során a glutation szulfhidrilcsoportjához kötődik, és cisztein- vagy merkaptursav-konjugátum formájában ürül a vizelettel [4]. Fokozott NAPQI-képződés (például nagy paracetamol-dózis) esetén az egyébként igen rövid felezési idejű reaktív metabolit kovalensen kötődik a hepatocellularis fehérjék ciszteinil-szulfhidril csoportjaihoz, majd fokozatosan oxidatív károsodás és mitokondriális diszfunkció alakul ki, ami gyulladáshoz vezet, majd hepatocellularis károsodáshoz vezet [5]. A paracetamol indukálta hepatotoxicitás rizikófaktorai között említhető a 40 év feletti életkor, a citokróm izoenzimek genetikai polimorfizmusa, az antikonvulzív és tuberkulózis elleni (elsősorban izoniazid-) terápia, valamint a krónikus alkoholfogyasztás [6]. Az utóbbi esetében két tényező is befolyásolja a paracetamol eliminációját. Az egyik az alkoholmetabolizmusban részt vevő, indukálható CYP2E1 megnövekedett aktivitása, a másik pedig a glutationszintézis csökkenése [7], melyek következménye a NAPQI fokozott képződése és csökkent eliminációja.

Közleményünkben három, krónikus alkoholizmusban szenvedő beteg esetét mutatjuk be, akik kórházi felvételekkor magas transzamináz-aktivitással és bilirubinszinttel rendelkeztek, ezt megelőzően terápiás dózisban paracetamolt szedtek. Rövid hospitalizáció után mindhárom beteg életét veszítette. Suicidium egyik beteg anamnézisében sem merült fel.

Három páciensből származó, összesen kilenc szérumszint a klinikai toxikológiai gyakorlatban a paracetamol-szérumszint meghatározására rutinszerűen alkalmazott enzimátikus módszerrel („ACETA” cobas®, Roche, Bazel, Svájc) COBAS INTEGRA® 400 plus készülék segítségével vizsgáltunk a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében. Az analízis első lépésében aril-acilamidáz enzim katalizálta hidrolízis során *p*-aminofenol képződik, mely *o*-krezolhoz kapcsolódva színes indofenollá alakul. A színreakció fotometriánál követhető és kvantifikálható. A vizsgálat specifikus az aril-acilamid szerkezeti elemet tartalmazó vegyületekre, így a paracetamolra és a NAPQI-ra is. A módszerleírásban szereplő adatok szerint a NAPQI 300 µg/ml-es koncentrációban 20,4%-os keresztreaktivitást ad. A kalibrációhoz cobas® Acetaminophen kalibrátorokat, az ellenőrzéshez háromszintű TDM Control Set[®]-et (Roche; Level I.: 10,7–20,3 µg/ml, Level II.: 28,3–42,1 µg/ml, Level III.: 86–128 µg/ml), illetve vakszérumot használtunk. A módszer mérési tartománya 1,2–500 µg/ml.

Az egyik beteg négy szérumszintjét a paracetamol szelektív meghatározására alkalmas, a PTE ÁOK Igazságügyi Orvostani Intézetének toxikológiai laboratóriumában fejlesztett SFC-MS/MS (ACQUITY UPC² – Xevo TQ-S; Waters, Milford, MA, USA) módszerrel is megvizsgáltuk. A vízzel tízszeresére hígított szérumszint

tákat belső standard (karbamazepin-D10) hozzáadása után folyadék–folyadék mikroextrakcióval készítettük elő. A kromatográfias elválasztás normál fázisú analitikai oszlopon (Waters ACQUITY BEH 3 mm × 100 mm × 1,7 μm) történt, a paracetamol ESI+ módban 3 MRM átmenetnél (152,1 m/z > 110,1 m/z (quant); 152,1 m/z > 93,0 m/z; 152,1 m/z > 65,0 m/z) detektáltuk és kvantifikáltuk. A vizsgálat lineáris mérési tartománya 200–5000 ng paracetamol/ml szérumban.

Első beteg (2019. 11. 24.)

A 34 éves, krónikus alkoholista férfit eszméletlen állapotban szállították a PTE KK Sürgősségi Betegfogadó Osztályára. Érkezéskor somnolens tudatállapotot, respiratorikusan kompenzált metabolikus acidózist, emelkedett ammóniaszintet (188 μmol/l) és INR-értéket (2,83), valamint kóros májfunkciós (GOT: 288 U/l, GPT: 118 U/l, összbilirubin: 242 μmol/l) és vesefunkciós (kreatinin: 679 μmol/l) értékeket észleltek. A klinikai toxikológiai vizsgálatra küldött szérumban és vizeletmintában etanolt, metanolt, izopropanolt, etilén-glikolt vagy dietilén-glikolt nem tartalmazott. A szérumban a paracetamol enzimikus teszttel mért koncentrációja 15,6 μg/ml volt. (A heteroanamnézisben a hozzátartozó megfázásos tüneteket említ, paracetamol beviteléről nem tud.) Tudata romlott, laktacidózisa fokozódott. Gépi lélegeztetés és folyamatosan emelt noradrenalin (Arterenol)-adagolás ellenére a beteg exitált (11. 24.).

Második beteg (2019. 12. 03.)

A 42 éves, idült alkoholista nőt két napja kialakult icterus, fokozódó dyspnoe miatt szállította be az OMSZ. (Anamnézisében 2015-ben tumor linguae, 2017-ben nyaki légycső metastasisa szerepelt.) Érkezéskor a betegről információ nem volt nyerhető, a hozzátartozó elmondása alapján utoljára két nappal korábban vett be paracetamol tartalmú gyógyszert. Laborjaiban kóros májfunkciós értékek (GOT: 562 U/l, GPT: 123 U/l, összbilirubin: 219 μmol/l), emelkedett ammóniaszint (133 μmol/l) és INR-érték (2,09) szerepelt. Toxikológiai vizsgálatra küldött 1. (12. 03.) szérummintájában 28,1 μg/ml, 2. (12. 04.) mintájában 19,1 μg/ml, 3. (12. 05.) mintájában 24,1 μg/ml és 4. (12. 06.) mintájában 20,4 μg/ml volt a paracetamol enzimikus módszerrel meghatározott koncentrációja. Paracetamolra szelektív SFC-MS/MS módszerrel meghatározva ugyanezen négy szérumban a paracetamol koncentrációi a következőképpen alakultak: 1. (12. 03.) minta: 1545 ng/ml, 2. (12. 04.) minta: 842 ng/ml, 3. (12. 05.) minta: 658 ng/ml, 4. (12. 06.) minta: 629 ng/ml. Nagy dózisú vazopresszor-kezelés, N-acetilciszteín-terápia és dialízis alkalmazása ellenére a beteg állapota fokozatosan romlott, 12. 07-én exitált.

Harmadik beteg (2019. 12. 10.)

Az 51 éves, krónikus alkoholista férfi májelégtelenséggel, metabolikus acidózissal, pancreatitisszel és pneumóniával került felvételre. Laboreredményeiben kóros májfunkciós értékek (GOT: 287 U/l, GPT: 103 U/l, összbilirubin: 235 μmol/l), emelkedett ammóniaszint (127 μmol/l), emelkedett amilázaktivitás (386 U/l) és kóros INR-érték (1,64) szerepelt. 12. 12-én légzésleállás miatt reanimáció történt. *Streptococcus pneumoniae*-pozitivitásra antibiotikumterápia indult. 12. 13-ára az amiláz és lipáz enzim aktivitásai referenciatartományon belüli értékre csökkentek (amiláz: 59 U/l, lipáz: 56 U/l). 12. 19-én a beteget extubálták, gyulladáshoz paraméterei regresszióba kerültek, a vazopresszor-támogatás elhagyhatóvá vált. Toxikológiai vizsgálatra küldött szérummintáiban enzimikus módszerrel történt meghatározás során a paracetamol koncentrációi a következők voltak: 1. (12. 10.) minta: 28 μg/ml, 2. (12. 11.) minta: 13,9 μg/ml, 3. (12. 13.) minta: 11,1 μg/ml, 4. (12. 16.) minta: 12,5 μg/ml. (A beteg a paracetamol szedését negálta). Az átmeneti javulás után a beteg fokozatosan anuriássá vált, 2020. 01. 01-én légzés- és keringésképtelenség következtében exitált.

Megbeszélés

Szakirodalmi adatok alapján a paracetamol terápiás tartománya 10–30 μg/ml [8], felezési ideje 1,9–2,5 óra [9]. Tapasztalataink szerint azoknál a paracetamolmérgezett betegeknél (évente 2–3 eset), akik anamnézisében elégtelen májműködéshez kapcsolódó alapbetegség nem szerepel, a klinikai toxikológiai gyakorlatban alkalmazott enzimikus meghatározás szerint a szérumban mért paracetamolkoncentráció 24 óra alatt a terápiás tartomány alsó határa alá (5 μg/ml), 48 óra elteltével pedig a módszer alsó észlelési határa alá (1,2 μg/ml) csökken. Az expozíciótól eltelt idő függvényében a következő paracetamolkoncentráció-értékek tekinthetők toxikusnak: 4 óra után >200 μg/ml, 8 óra után >100 μg/ml és 12 óra után >50 μg/ml [10].

A bemutatott 2. és 3. esetben az egymást követő napokon enzimikus módszerrel mért paracetamolkoncentrációk szerint a paracetamol kiürülésének sebessége 10–20-szor lassúbb volt a szakirodalomból ismert felezési idő alapján várható sebességnél. A betegek kórelőzményében szereplő krónikus alkoholizmus alapján a fokozott NAPQI-képződés és a csökkent glutationszintézis következtében a paracetamol toxikus hatásainak kifejeződésére számíthatunk. A szérumfrakcióban aril-acilamid szerkezeti elemet tartalmazó vegyületek napokig tartó, alig csökkenő jelenléte azok fehérjéhez kötött állapotát jelezheti.

A paracetamol szelektív meghatározására alkalmas SFC-MS/MS mérések igazolták a paracetamol szérumban való jelenlétét és azt is, hogy paracetamol-túlado-

lás a kórházi felvételnél nem állt fent. A paracetamol jelenlétének szelektív módszerrel történő igazolása alapján feltételezhető, hogy az enzimatis módszerrel meghatározott, aril-acilamid szerkezettel rendelkező vegyületek a paracetamol és metabolitjai voltak, nem pedig egyéb esetlegesen keresztreaktivitást mutató vegyületek. Az esetismertetésekben leírt alkoholizmushoz társult súlyos betegségek (pancreatitis, pneumonia és tumor linguae) önmagukban és az alkoholizmus talaján kialakult májelégtelenséggel együtt is végzetesek lehetnek, ugyanakkor a paracetamol használata tovább súlyosbíthatta a betegek állapotát.

Következtetések

Az alig egy hónapon belül történt három haláleset mindenképpen figyelmet érdemel a hazánkban igen népszerű, paracetamol hatóanyagú készítmények alkalmazhatósága tekintetében. Fokozott körültekintést igényel azon betegek paracetammal történő kezelése, akiknél alapbetegségükkel összefüggésben májelégtelenség feltételezhető. Ilyen esetekben a paracetamol terápiás dózisban történő alkalmazása is súlyosbíthatja a májkárosodást. A klinikai toxikológiai gyakorlatban alkalmazott enzimatis paracetamol meghatározás eredményeit a máj- és vesefunkciós értékekkel együtt szükséges értékelni. Az expozíciót követő 48 óra elteltével az enzimatis meghatározással kapott, terápiás tartományon belüli paracetamolkoncentráció toxikusnak tekintendő.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: L. A.: A kézirat írása, irodalomkutatás, enzimatis mérések végzése. L. Á.: Enzimatis

kus mérések végzése. K. M., M. M.: Irodalomkutatás, a tömegspektrometriás mérések elvégzése. M. A.: A kézirat végső változatának ellenőrzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis.* 2000; 31(Suppl 5): S202–S210.
- [2] Lee WM. Acetaminophen-related acute liver failure in the United States. *Hepato Res.* 2008; 38(Suppl 1): S3–S8.
- [3] Report on national human poisoning cases. [Jelentés az országos emberi mérgezési esetekről.] Nemzeti Népegészségügyi Központ, Kémiai Biztonsági és Kompetens Hatósági Főosztály, Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat, Budapest, 2019. [Hungarian]
- [4] Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic *versus* toxic doses. *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25: 416–426.
- [5] Saljoughian M. Acetaminophen intoxication: a critical-care emergency. *US Pharm.* 2016; 41: 38–41.
- [6] Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43: 342–349.
- [7] Brown LA, Harris FL, Ping XD, et al. Chronic ethanol ingestion and the risk of acute lung injury: a role for glutathione availability? *Alcohol* 2004; 33: 191–197.
- [8] Tietz NW. (ed.) *Textbook of clinical chemistry.* W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 1986.
- [9] Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* 1982; 7: 93–107.
- [10] Rumack BH. Acetaminophen overdose. *Am J Med.* 1983; 75: 104–112.

(Lajtai Anikó,
Pécs, Ifjúság út 13., 7624
e-mail: lajtai.aniko@pte.hu)