

Lázcsillapítók a toxikológus szemével

Mottó: Amelyik gyógyszernek nincs mellékhatása, annak hatása sincs.

Aki egyszer már olvasott gyógyszer-tájékoztatót, az biztosan nem fog bevenni semmilyen gyógyszert, mert a legenyhébb mellékhatás a halál. Persze ettől függetlenül gyógyszerrevő nemzet vagyunk és a gyógyszereszedés nem mindig zajlik orvosi javaslatra.

Zacher Gábor

Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház,
Klinikai Toxikológia

Talán kevésbé ismert tény, de hazánkban az első orvoshoz fordulás személye az esetek 50%-ában a szomszédasszony. Ő az, aki megmondja, hogy milyen betegségre milyen gyógyszert ajánl, ami természetesen a házi-patikájában megtalálható. Mindenféle, csip-csup láz miatt nem kell rögtön orvoshoz fordulni. Persze ez utóbbinak is van ellenpéldája, amikor késő esete riasztják az ügyeletet a súlyos beteghez, aki 38 fokos láza miatt már nem mer nekimenni az éjszakának. No persze ma már a felesleges ügyeleti riasztásokért fizetni kell, de biztos, hogy a 45 kilós ügyeletos doktornő bevasalja az ezrest idegen pályán a 100 kg-os kigyúrt lázas betegről? No, ez már végképp nem ide tartozik, de a rossz májam nem hagyta, hogy ezek a mondatok kimaradjanak a cikkből.

Nem vagyok gyógyszerellenes, de toxikológusként magam is vallom Paracelsus örökbecsű mondatát, hogy „dózis teszi a mérget”. Természetesen terápiás adagok mellett csak a mellékhatásokkal kell számolni. Vegyük végig, hogy a lázcsillapításra használt szerek terápiás adagban milyen mellékhatásokkal bírnak, és túladagolás esetén melyek a tünetek, és mi az ellátás lényege.

NEM-SZTEROID GYULLADÁSELLENES SZEREK (NSAID)

Ebbe a csoportba tartoznak a szalicilátok és sok más egyéb NSAID. Terápiás adagban jól ismertek gasztrointesztinális és renális mel-

lékhatásaik, melynek oka a cyclooxygenase és prosztaglandin szintézis gátlása. Az aszpirin az egyedüli NSAID, mely trombocita-aggregáció elleni hatással rendelkezik.

Lázcsillapító hatásuk közepes. Hazánkban lázcsillapításra nem nagyon használják.

SZALICILÁTOK

Toxikus adagja egyénenként változó, általában 150 mg/kg egyszeri adag felett. A toxikus hatások kialakulása dóziszfüggő. Jellemző a

gyors abszorpció, gyors megoszlás, alacsony fehérjekötés és a májmetabolizmus. 10% bontatlan formában a vesén keresztül ürül. 200 mg/dl szérumszint felett felezési ideje akár 40 óra is lehet. Ilyen szint felett a vesén keresztüli kiválasztás válik a legfontosabbá.

- Akut mérgezés: súlyossága abszolút dózisfüggő és jól korrelál a szérumszinttel.
- Enyhe mérgezésre 150–300 mg/kg, közepesen súlyos mérgezésre 300–500 mg/kg, életveszélyes mérgezésre több mint 500 mg/kg bevétele kapcsán számíthatunk.
- Krónikus mérgezés: itt is szoros a korreláció a szedett adaggal, de gyakran már alacsonyabb szinteknél kialakul és az egyéb alapbetegségek jobban befolyásolják.

Tünetek:

- 0–300 mg/l szérumszint – nem dóziszfüggő hatások (allergia, Reye-szindróma).
- 500–750 mg/l szérumszint, enyhe mérgezés, centrális hatások (hiperventilláció, alkalózis, fülzúgás, fejfájás, hányinger, zavartság).
- 750–1000 mg/l szérumszint, közepesen súlyos mérgezés, a fenti tünetek, valamint anyagcsere-változások (hipoglikémia, szérumszint-nátriumszint-emelkedés, kiszáradás, ionvesztés, metabolikus acidózis).
- 1000– mg/l szérumszint, életveszélyes mérgezés, a fenti tünetek, valamint életveszélyes szövödmények (vérzések, koagulopátia, hiperpyrexia, görcsök, aritmia, máj- és veseelégtelenség, légzésdepresszió, keringésleállás).

Terápia: A diagnózis felállítható az anamné-



1. TÁBLÁZAT.

	KEZELÉSI SÉMA	ÖSSZDÓZIS	KEZELÉSI IDŐ
iv. NAC 20h protokoll	– 150 mg/kg 200ml 5%-os dextrózban 15 percen át – 50 mg/kg 500ml 5%-os dextrózban 4 órán át – 100 mg/kg 1L 5%-os dextrózban 16 órán át	300mg/kg	20 óra 15 perc
iv. NAC 48h protokoll	140 mg/kg 5%-os dextrózban 1 órán át, majd folytatva 4 órával a kezelés kezdetét követően 12 fenntartó dózisban (70mg/kg) 1 órán át 5 %-os dextrózban adva minden előző dózis kezdetét követő 4 órával	980mg/kg	48 óra

20 órás protokoll rövid expozíciós idejű mérgezés esetén javasolt (max. 12 óra).

Készítés: 5g/25 ml. Az orális NAC-protokollt Európában nem használjuk.

zis, a laboratóriumi eltérések, a klinikai tünetek és a szérumszint meghatározásakor (felvételnél, és ha kell 4 és 8 óra múlva). A terápia elsősorban szupportív és tüneti. Acidózis esetén igen fontos az alkalinizálás, hipertermia esetén a fizikális hűtés, a gyomornyálkahártya-védelem (sucralfat, protonpumpa-gátlók). A hemodialízis-kezelés indikációja a 750 mg/dl feletti szérumszint, az életveszélyes szövödmények és a konzervatív kezelésre nem reagáló anyagcsereeromlás.

Egyéb NSAID-ok közül a sulindacumnak, tenoxicamnak, ibuprofennek, naproxénnek, triaprofensavnak, mefenaminsavnak, proquazonumnak van lázcsillapító hatása is. Gyorsan felszívódnak a bevételt követően,

alacsony a megoszlási terük és magas a fehérvérjékötődésük.

Túladagolás esetén a tünetek általában enyhék. Ritkán okoznak súlyos mérgezést. Hányinger, hányás, hasi fájdalom, fejfájás, hiperventilláció a leggyakoribb tünetek. Mefenaminsav-túladagolás esetén leírtak tónusos-klónusos görcsöket. Phenylbutazon-túladagolás esetén súlyos esetben előfordulhat metabolikus acidózis, kóma, görcsök, májműködési zavarok, hipotónia, szívritmuszavarok, aplasztikus anémia, agranulocitózis. Terápiája tüneti és szupportív. A leggyakoribb mellékhatás, mely a rendszeres NSAID-szedéknél megfigyelhető, a felső gasztrointesztinális traktus vérzése. Ennek oka a citoprotektív prosztaglandinok blokkolása, melynek következtében a gasztrointesztinális mukóza barrier funkciója romlik. Vérzés esetén a terápia elsősorban tüneti, de szóba jön a misoprostol adása, mely a prosztaglandin E2 szintetikus előállított mása. Érdekes, hogy akut túladagolás esetén vérzés csak igen ritkán alakul ki.

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

Népszerű, recept nélkül is kapható, gyenge ciklooxigenáz-gátló tulajdonságú láz- és fájdalomcsillapító. Jól és gyorsan felszívódik, csúskoncentrációját 30–120 perc alatt éri el. Felezési ideje rövid (1–3 óra). Terápiás dózis esetén 95%-ban a májban metabolizálódik, döntően glukuronidáció (60%) és szulfatáció (30%) révén, kis mennyiségben változatlan formában a vizelettel ürül. Kb. 5%-a a máj citokróm P450 enzimrendszerén keresztül 3%-a hidroxiparacetamollá, illetve a toxicitásért felelős reaktív N-acetil-para-benzokinon-iminné (NAPQI) alakul. A NAPQI a sejtekben lévő redukált glutathion hatására paracetamollá redukálódik, vagy azzal konjugálódva 3-glutathion-S-íl paracetamolt képez. A 3-hidroxiparacetamol szintén a gluta-



tionnal konjugálódva ürül. Túladagolás esetén az UDP-glucuronil- és szulfotranszferáz enzimek működéséhez szükséges anyagok elfogyanak, a metabolizmus a citokróm P450 enzimszisztéma felé terelődik. A sejtek véges glutationkészlete miatt a keletkező reaktív NAPQI a májsejt fehérjék – SH-csoportjához kötődik, melynek hatására a fehérjék működésképtelenné válnak, ami májsejtnekrózishoz vezet. A kevésbé tisztázott vesetoxicitás mechanizmusa (prostaglandin endoperoxid szintetáz) feltehetően hasonló. Terápiás tartománya szűk. Egyszeri adagja 10–15 mg/kg, max. napi 3–4 g. Biztosan toxikus dózist jelent 150 mg/kg feletti adag gyermekekben, 250 mg/kg feletti adag felnőttekben. A diagnózis az anamnézisen, a klinikumon és a szérumszint-meghatározáson alapszik. Akut mérgezés esetén a gyógyszer vérszintjének meghatározása a bevételt követő 4 óra (a felszívódás bizonytalansága miatt az első 4 órában a szérumszint meghatározása értelmetlen) után a Rumack-Matthew-nomogram néven elterjedt idő-koncentrációgörbe alapján támpontot ad a bejuttott gyógyszer mennyiségére, a várható májkárosodás valószínűségére és a kezelés szükségességére.

A paracetamolmérgezés klinikai tünetei:

1. (0,5–24 óra): Aspecifikus klinikai tünetek – rossz közérzet, étvágytalanság, hányinger, hányás, verejtékezés – jellemzik, de lehet teljesen tünetmentes is a beteg.
2. (24–72 óra): Az I. szakasz tünetei kevésbé kifejezettek. Jobb bordaív alatti fájdalom jelentkezhet. Megjelennek a hepatorenális károsodás laboratóriumi jelei.
3. (72–96 óra): A maximális hepatorenális károsodás szakasza, mely a tünetmentességtől a fulmináns májelégtelenségig terjedhet.
4. (4 nap–2 hét): Amennyiben a beteg az előző szakaszt túléli, bekövetkezik a gyógyulás.

Terápia: Gasztrointesztinális dekontamináció, aktív szén: 4 órán belül 1g/kg dózisban hatékony. Az ismételt adás haszna nem bizonyított. Intesztinális dekontamináció (bélmosás): extrém mennyiség, koingsztánsok, SR készítmények bevételekor egyéni mérlegelés alapján.

ANTIDÓTUM-TERÁPIA

N-acetylcystein (Fluimucil antidotum). Ez az amúgy mukolitikum, mely szulfhidril-csoport donor detoxifikálja az acetaminofen intoxikáció kapcsán a toxin lebomlásakor keletkező metabolitokat. Hazánkban évente kevesebb, mint 100 acetaminofen-mérgezés történik, de Nyugat-Európában és az USA-ban évente legalább 100 májtranszplantáció történik acetaminofen okozta májelhalás miatt. A Matthew-Rumack-nomogram alapján hepatotoxikus szintű acetaminofen mérgezés esetén kötelező adása. Nálunk szinte csak iv. adása javasolt a táblázatban feltüntetett sémák szerint:



Zacher Gábor

Eliminatív eljárások közül a hemodialízis és főként a hemoperfúzió hatékony eljárások a paracetamol eliminációjában, de rutinszerűen nem alkalmazzák, tekintettel arra, hogy a paracetamol-mérgezésnek van antidótuma.

A tüneti terápia szerepe nem elhanyagolható. Kezdetben főként hányáscsillapítást, volumen- és ionkorrekciót jelent. A kialakult toxikus károsodások kezelése megegyezik az egyéb okból kialakult máj- és vesekárosodás kezelésével.

A krónikus paracetamol-szedés is komoly veszélyeket rejthet magában. Az alábbiakban a krónikus szedés rizikófaktorai és a mérgezés valószínűsége közötti összefüggés látható.

I. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLAT ELVÉGZÉSE AJÁNLOTT

- A. Jelei vagy tünetei a májsérülésnek.
- B. Gyermekek – több mint 75 mg/kg beszedése 24 óra alatt, a gyógyszersedés oka lázas állapot, vagy CYP 450 indukáló szerek együttes szedése (görcsgátlók, INH); több mint 150 mg/kg szedése 24 óra alatt.
- C. Felnőtt – több mint 4 g bevétele 24 óra alatt, krónikus alkoholizmus, és/vagy CYP 450 indukáló szerek együttes szedése (görcsgátlók, INH); több mint 7,5 g szedése 24 óra alatt.

II. LABORVIZSGÁLATOK: SZÉRUM ACETAMINOFEN, AST.

III. RIZIKÓKATEGÓRIA

- A. Magas rizikó
 1. *Se. acetaminofen < 10 mg/ml*
– AST > normál érték kétszerese,
– AST > normál érték, páciens nem tünetmentes.
 2. *Se. acetaminofen > 10 mg/ml*
– AST > normál érték.
- B. Alacsony rizikó
Se. acetaminofen < 10 mg/ml AST normál, vagy max. kétszeres, a beteg tünetmentes.
- C. Minimális rizikó
Se. acetaminofen < 10 mg/ml AST normál.

PIRAZOLONOK

A metamizol- és aminophenazon-tartalmú szerek tartoznak ebbe a csoportba. Hazánkban mind a mai napig igen sok fogy ezekből a gyógyszerekből, habár receptkötelessé váltak. Aminophenazont tartalmaznak kombinációban más szerekkel az alábbiak: Antineuralgica, Demalgon, Dolor, Germicid, Kefalgin, Meristin. Metamizolt tartalmaznak az alábbi szerek: Algopyrin, Algozone, Novalgin, Panalgorin, Quarelin (kombinációban drotaverinnel, koffeinnel). Túladagolás tünetei: verejtékezés, sápadtság, hányinger, hányás. Igen nagy adagokban epileptiform görcsrohamok. Nagy adagokban vesekárosító hatása van (oligoanuria, fehérjevizelés, vérvizelés. Hosszantartó nagy adagban történő szedés esetén agranulocitózis kialakulhat. Terápiája tüneti és szupportív. Természetesen minden szer bevétele esetén számolni kell az akut allergiás tünetek megjelenésével.

Nos ez volt a szárazanyag-tartalom. Akkor döntünk, milyen lázcsillapítót javasoljunk betegünknek? Nos, legyen az elsődlegesen választandó szer a hűtőfürdő, hűtőborogatás. Persze itt is van mellékhatás, mert a gyermek üvölt, ami azért minden valamirevaló szülő szívét repesztgeti. De legyünk kemények, ez biztos szer. Kezdjük mindig ezzel. A testmeleg vizet lehet radikálisan is csökkenteni. Felnőttekkel talán könnyebb megértetni a hűtőfürdő előnyeit (no, nem biztos).

Néhány szó a lázmérésről. Bár a test igazi hőmérséklete a végbélben mérhető, a hazánkban kapható lázmérők többségét eleve úgy kalibrálják, hogy a hónaljban mért hőmérsékletet mutassák pontosan. Ha ezzel az eszközzel a szájban mérjük a lázat, akkor a kapott értéknél fél fokkal alacsonyabb, ha pedig a végbélben, akkor fél fokkal magasabb a valódi testhőmérséklet. A fülben mérő eszközök adatai inkább tájékoztató jellegűek, mert alkalmazásuknál a hőérzékelő szálát nem fogja körbe rendesen a test, így a kapott érték néhány tizedfokkal eltérhet a valóditól. Ha lehetséges, digitális hőmérőt használjunk. Ne feledjük, az EU-ban ez év januárja óta nem lehet higanyos lázmérőt és vérnyomásmérőt használni. Ha most szigorú EU-s polgárként holnap reggel az osztályomról számúzném a higanyos hőmérőket, akkor minden betegnek mérhetnének rektálisan hőmérsékletet speciális hőmérővel, a nővérek „nagy öröme”.

Félre a tréfával. Terápiás adagban és nem rendszeresen szedve a lázcsillapítók biztonságosan szedhető gyógyszerek. Ezen szerek egyértelműen a tüneti terápia részei, nem szabad tartósan szedni őket. 1-2 napos láznál felnőtt esetében mindenképpen forduljunk orvoshoz, míg gyermek esetében ezt hamarabb tegyünk meg.