

## Ostre zapalenie trzustki spowodowane przedawkowaniem leku paracetamol

### *Acute pancreatitis after overdose of paracetamol*

Anna Połom<sup>1</sup>, Karol Połom<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lekarz stażysta, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

<sup>2</sup> Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

#### Streszczenie

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest coraz częściej występując chorobą przewodu pokarmowego. Mimo poprawy wyników leczenia tego schorzenia nadal jest ono przyczyną licznych hospitalizacji, a nawet zgonów. Około 70% wszystkich OZT jest spowodowanych kamicą żółciową oraz nadużywaniem alkoholu. Wśród czynników wywołujących OZT znajdują się też leki. Są one odpowiedzialne za około 0,3%-1,4% wszystkich przypadków OZT. Jednym z takich leków jest paracetamol. Jest to jeden z najczęściej stosowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych na świecie. Problem jest o tyle istotny, iż OZT jest obecnie jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji z powodu ostrych chorób przewodu pokarmowego. W poniższej pracy poglądowej opisaliśmy dostępną wiedzę dotyczącą zatrucia paracetamolem i związanym z tym OZT. (*Farm Współ 2017; 10: 163-167*)

*Słowa kluczowe: paracetamol, acetaminofen, ostre zapalenie trzustki, przedawkowanie, zatrucie*

#### Summary

Acute pancreatitis (AP) is an increasingly common gastrointestinal disease. Despite of the improvement in the treatment of this condition, it still causes many hospitalizations and even deaths. Over 70% of all pancreatitis is caused by gallstones and alcohol abuse. Drugs are among agents that also induce pancreatitis. They are responsible for about 0.3-1.4% of all AP. One of them is paracetamol. It is one of the most common analgesic and antipyretic drug around the world. It is an important problem because currently AP is one of the most common causes of hospitalization because of acute diseases of the gastrointestinal tract. In the following work we have described the available knowledge about paracetamol poisoning and associated acute pancreatitis. (*Farm Współ 2017; 10: 163-167*)

*Keywords: paracetamol, acetaminophen, acute pancreatitis, overdose, toxicity*

#### Ostre zapalenie trzustki – charakterystyka

Ostre zapalenie trzustki (OZT) jest chorobą polegającą na przedwczesnej, wewnątrzgruczołowej aktywacji proenzymów trzustkowych. Przebieg OZT może być różny – od postaci łagodnej z miejscowym okołotrzustkowym zapaleniem, do martwicy całego gruczołu. W skrajnych przypadkach choroba prowadzi nawet do niewydolności wielonarządowej. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa, a częstość występowania OZT w krajach europejskich stopniowo wzrasta.

Jest to związane z nadmierną konsumpcją alkoholu oraz poprawą możliwości diagnostycznych choroby [1].

Do rozpoznania OZT konieczne jest spełnienie co najmniej 2 spośród 3 kryteriów:

- kliniczne: typowy ból brzucha opisywany jako nagły, silny ból w okolicy nadbrzusza z promieniowaniem w kierunku kręgosłupa;
- laboratoryjne: co najmniej trzykrotny wzrost aktywności lipazy lub amylazy w surowicy
- radiologiczne: zmiany charakterystyczne dla OZT w badaniach obrazowych – ultrasonografia;

(USG) jamy brzusznej, tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej ze środkiem kontrastowym lub rezonans magnetyczny) [2].

Etiologia choroby jest wieloczynnikowa [3,4]. Najczęstszymi przyczynami OZT są: alkohol (30%) oraz choroby pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych (40%) [4].

W większości przypadków żółciopochodne OZT rozwija się, gdy kamień żółciowy przedostaje się z pęcherzyka żółciowego drogami żółciowymi czasami aż do brodawki dwunastniczej powodując obturację przewodu żółciowego wspólnego i/lub przewodu trzustkowego. Istnieją jednak inne patologie skutkujące żółciopochodnym OZT, takie jak między innymi dysfunkcja zwieracza Oddiego, trzustka dwudzielna, uchyłek okołobrodawkowy a także rozrost nowotworowy taki jak rak trzustki bądź brodawki Vatera [5].

Kolejną postacią jest jatrogenne OZT, będące powikłaniem procedur medycznych. Do takich procedur możemy zaliczyć endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW), manometrię zwieracza Oddiego, ale także powikłania po operacjach w obrębie jamy brzusznej [6].

Choroba rozwijając się może również w wyniku zaburzeń hormonalnych i metabolicznych takich jak hiperkalcemia, czy hiperlipidemia [7].

Sporadycznie OZT powstaje w przebiegu zakażeń (m.in. wirus *Coxsackie*, wirus świnki, wirus Epsteina-Barr, *Toxoplasma*, *Legionella*, *Aspergillus*, czy pasożyty takie jak glista ludzka, czy przywra chińska), mutacji genetycznych (SPINK 1, PRSS1, CFTR, genu chymotrypsyny C, czy kładyny 2) oraz chorób z autoagresji (autoimmunologiczne zapalenie trzustki, toczeń układowy, zespół Sjögrena, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych). U 10% chorych nie udaje się ustalić etiologii i wówczas mówimy o postaci idiopatycznej [3,4].

Chcielibyśmy zwrócić uwagę, iż rzadkim (0,3-1,4%), ale ważnym czynnikiem OZT są leki takie jak np. glikokortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, didanozyna, kwas walproinowy, estrogeny, mesalazyna, tetracykliny oraz paracetamol, który należy do powszechnie stosowanych analgetyków [4,8].

W naszej pracy pogładowej chcielibyśmy po krótko omówić specjalny typ OZT wywołany przedawkowaniem leku, jakim jest paracetamol.

Jak podaje Badlov i wsp. prawdopodobnym mechanizmem stojącym za rozwojem OZT w przy-

padku przedawkowania paracetamolu jest toksyczne, wewnętrzne uszkodzenie samego narządu, przez występujące w nadmiarze szkodliwe substancje, które są metabolitami leku [9].

Należy podkreślić również możliwy mechanizm uszkodzenia komórek trzustki za pomocą reakcji idiosynkratycznych. Reakcje te określane są jako reakcje zmienne osobniczo na różnego rodzaju czynniki, a więc w przypadku zatrucia paracetamolem są to związki zawarte w samym leku, oraz jego metabolity. Dodatkowym mechanizmem jest również odpowiedź immunologiczna [10]. Wystąpienie tej reakcji nie jest zależne od dawki leku, więc nawet niewielkie ilości substancji mogą spowodować ich wystąpienie.

### Paracetamol – podstawowe informacje

Paracetamol jest aktywnym metabolitem fenacetyny należącym do pochodnych N-acetyl-p-aminofenolu. Jest on jednym z najpopularniejszych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych stosowanych przez chorych zarówno w przypadku dolegliwości bólowych, jak i gorączkowych [11]. Jego działanie przeciwbólowe związane jest z hamowaniem syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), poprzez ośrodkowe hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego (COX-2), która występuje w OUN. Z kolei działanie przeciwgorączkowe wiąże się z występowaniem pierścienia aminobenzenowego. Powoduje on rozszerzenie naczyń krwionośnych na obwodzie, co wywołuje utratę ciepła poprzez pocenie się [12]. Dodatkowo blokuje syntezę oraz uwalnianie prostaglandyn i endogennych pirogenów, nie wpływając na prawidłową temperaturę ciała [13].

Związek ten nie zawiera komponenty przeciwpalnej z powodu braku hamowania syntezy prostanoidów w tkankach obwodowych [14], dzięki czemu wykazuje mniej działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego i układu krzepnięcia krwi [15].

Dodatkowo paracetamol wpływa również na układ serotonergiczny, gdzie jego mechanizm działania polega na połączeniu z receptorami 5-HT<sub>3</sub> oraz wpływem na receptory kannabinoidowe czy waniolidowe (ścieżka termoregulacji, oraz przewodzenia bólu) w ośrodkowym układzie nerwowym poprzez metabolit AM404, który jest zaliczany do endogennych kannabinoidów.

Warto także podkreślić, że paracetamol jest jednym z podstawowych leków stosowanych w leczeniu ostrego bólu brzucha spowodowanego różnymi

czynnikami, w tym także OZT. Skoro lek ten jest jednym z czynników wywołujących OZT, należało zadać pytanie o bezpieczeństwo jego stosowania u pacjentów z już rozpoznany OZT. W randomizowanym badaniu Gunnell i wsp. podają brak istotnych różnic w końcowym efekcie terapeutycznym pomiędzy różnymi lekami przeciwbólowymi, w tym paracetamolu, w leczeniu bólu w przebiegu OZT [16]. Brak jednak informacji dotyczących przebiegu OZT i ewentualnego nasilenia stanu zapalnego przy stosowaniu tego leku.

### OZT i różne czynniki je wywołujące

Według literatury pierwszy atak OZT pojawia się u 4-45/100 000 osobo-lat- powyższe dane zostały uzyskane w latach 1966-2009 [17,18]. Obecnie w USA jest to jedna z najczęstszych przyczyn hospitalizacji z powodu ostrych chorób przewodu pokarmowego [19]. Istotne jest także zwiększenie w przeciągu ostatnich 10 lat ilości hospitalizacji z powodu OZT o około 20% [20,21]. Ciężkie postaci OZT mogą prowadzić nawet do zgonu pacjenta. W ostatnich latach obserwujemy jednak spadek śmiertelności z powodu OZT, jednakże nadal sięga ono około 2% [22]. Jak zostało wcześniej zaznaczone, do najczęstszych przyczyn OZT można zaliczyć kamicę żółciową i nadmierne spożycie alkoholu [3]. Inne, nieco rzadsze przyczyny, takie jak hipertriglicerydemia, czynniki genetyczne, autoimmunologiczne, leki, urazy, przyczyny jatrogenne, czy infekcje, są odpowiedzialne za pozostałe przypadki OZT [4]. Same leki to przyczyna zaledwie 1,4% wszystkich OZT [23]. Trzeba mieć jednak na uwadze fakt, że część przypadków polekowego OZT może nie być prawidłowo rozpoznana, ze względu na subkliniczną postać zapalenia, albo w przypadku ostrego lub piorunującego zapalenia - z powodu braku informacji o przyjmowanych lekach lub jednoczesnego występowania czynników częściej odpowiedzialnych za OZT - z pominięciem rzadszej przyczyny polekowego zapalenia [24]. Do leków mogących doprowadzić do uszkodzenia trzustki zaliczyć można wiele substancji, takich jak wspomniane wcześniej glikokortykosteroidy, azatiopryna, estrogeny, mesalazyna i tetracyliny [8]. Można również wyodrębnić leki, które bardziej niż inne związane są z uszkodzeniem trzustki. Do takich należą azatiopryna, 6-merkaptopuryna, kwas walproinowy, didanozyna, czy inhibitory konwertazy angiotensyny [4,24,25]. Często zdarza się, że pacjenci zażywają kilka leków zwiększających ryzyko OZT, ale

bardzo trudno wskazać w takim wypadku, który z nich jest odpowiedzialny za wywołanie tej choroby [26].

### OZT spowodowane przedawkowaniem paracetamolu

W dostępnej literaturze występują doniesienia dotyczące OZT spowodowanego przedawkowaniem paracetamolu. W 1975 roku Gazzard i wsp. wykazali w badaniach sekcyjnych występowanie OZT u 4 z 94 pacjentów, którzy umarli z powodu niewydolności wątroby spowodowanej przedawkowaniem paracetamolu [27]. Rozpoczęło to dyskusję co do częstości występowania OZT na podłożu przedawkowania paracetamolu. W publikacji opisującej 814 pacjentów po zatruciu paracetamolem stwierdzono u 33 z nich kliniczne objawy OZT, a u 232 podwyższone poziomy amylazy trzustkowej [28].

W publikacji na podstawie informacji z tajwańskiej bazy danych narodowego ubezpieczyciela z lat 2000-2011 opisano 2958 zatruc wywołanych paracetamolem [11].

Ryzyko OZT było 3,11 razy większe u pacjentów z przedawkowaniem paracetamolu, w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy podkreślają również, że grupą szczególnie narażoną na OZT po przedawkowaniu paracetamolu byli pacjenci w wieku pomiędzy 35-49 lat, mężczyźni oraz pacjenci z chorobami współistniejącymi w okresie 1 roku od zatrucia paracetamolem.

W literaturze dostępne są również pojedyncze opisy przypadków OZT spowodowane przedawkowaniem paracetamolu. Calderola i wsp. opisali przypadek 19 letniego pacjenta z krwotoczną postacią OZT po samobójczej próbie przedawkowania paracetamolu [29].

W publikacji Igarashi opisano 35-letnią pacjentkę z OZT spowodowaną przedawkowaniem paracetamolu. Po wyleczeniu pacjentka została ponownie hospitalizowana z powodu OZT spowodowanego ponownym zażyciem tego samego leku. W przypadku tej pacjentki zaobserwowano wystąpienie OZT przy dawce 5 g paracetamolu na dzień. Autorzy podkreślają fakt długotrwałego zażywania tego leku przez pacjentkę [30].

### Potencjalne leczenie przedawkowania paracetamolu

W przypadku ostrego zapalenia trzustki spowodowanego zatruciem paracetamolem ważne jest, aby

szybko wdrożyć skuteczne leczenie i monitorować stan pacjenta przeciwdziałając postępowi uszkodzenia trzustki [4].

W takim przypadku stosuje się N-acetylocysteinę (NAC), swoistą odtrutkę, pochodną naturalnego aminokwasu L – cysteiny [30]. Zapobiega ona obniżeniu się stężenia glutationu (GSH) w wątrobie, poprzez nasilenie jego wewnątrzkomórkowej produkcji.

GSH jest głównym białkiem chroniącym hepatocyty przed niekorzystnym działaniem szkodliwych substancji. W przypadku zatrucia paracetamolem, ogranicza on powstawanie toksycznych metabolitów leku, poprzez zmniejszenie aktywności enzymów cytochromu P-450 [31].

Niezwykle istotne jest również standardowe leczenie OZT w tym intensywna płynoterapia oraz odpowiednia dieta hospitalizowanego pacjenta [4].

### **Nowe metody diagnostyki pacjentów narażonych na OZT z powodu przedawkowania paracetamolu**

W tym miejscu należy podkreślić rolę nowych biomarkerów oznaczanych u pacjentów z grup wysokiego ryzyka [32].

W publikacjach szukających rozwiązań na poziomie proteomicznym znaleziono biomarkery takie jak miR-122 oraz HMGB1, które u pacjentów z zatruciem paracetamolem pozwoliły na znalezienie takich grup chorych, którzy rozwiną uszkodzenie wątroby, bądź

też jej nie rozwiną [33]. Prawdopodobnie podobne markery na poziomie proteomicznym mogłyby być również skuteczną metodą oceny ryzyka wystąpienia OZT w przypadku zatrucia paracetamolem.

### **Podsumowanie**

Paracetamol jest jednym z najczęściej kupowanych leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych na świecie. W większości krajów jest on szeroko dostępny bez ograniczeń co do dawkowania przy zakupie. Z tego powodu stał się on także jednym z najczęściej przedawkowywanych medykamentów. OZT spowodowane przez paracetamol jest rzadką jednostką chorobową, jednakże jak opisaliśmy w naszej pracy poglądowej w przypadku braku jasnej etiologii OZT, należy wziąć pod uwagę także przedawkowanie paracetamolu.

### **Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Anna Połom

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej

Uniwersytet Medyczny w Gdańsku

ul. Smoluchowskiego 17; 80-214 Gdańsk

☎ (+48 58) 349 31 90

✉ anka.polom@gmail.com

### **Piśmiennictwo**

- Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C i wsp. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(s1).
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C i wsp. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1):102-11.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Curr Gastroentero Rep.* 2009;11(2):97-103.
- Forsmak CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:1972-81.
- Mujica VR, Barkin JS, Go VLW. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. *Pancreas.* 2000;21(4):329-32.
- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ i wsp. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline—updated June 2014. *Endoscopy.* 2014;46(09):799-815.
- Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS i wsp. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2115-8.
- Spanier BM, Tuynman HA, Van Der Hulst RW i wsp. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2183.
- Badalov N, Baradaran R, Iswara K i wsp. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:648-61.
- Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Therap.* 2004;20:173-9.

11. Chen SJ, Lin CS, Hsu CW. Acetaminophen poisoning and risk of acute pancreatitis. A population based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(29):e1195.
12. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*. 2008;4(1):2-6.
13. Bourdeaux C, Bewley J. Death from paracetamol overdose despite appropriate treatment with N-acetylcysteine. *Emerg Med J*. 2007;24(5):e31.
14. Raińska-Giezek T. Wpływ kofeiny na toksyczność i farmakokinetykę paracetamolu. *Roczniki Pomorskiej AM w Szczecinie* 1995;41: 69-85.
15. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Jan;79(1):9-19.
16. Gunnell D, Murray V, Hawton K. Use of paracetamol (acetaminophen) for suicide and nonfatal poisoning: worldwide patterns of use and misuse. *Suicide Life-Threat Behav*. 2000;30:313-26.
17. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006 Nov;33(4):323-30.
18. Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012 Jul;41(5):696-702.
19. Hazra N, Gulliford M. Evaluating pancreatitis in primary care: a population- based cohort study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(622):e295-301.
20. Spanier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3018-26.
21. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144:1252-61.
22. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J i wsp. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:131-8.
23. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31:823-37.
24. Yi GC, Yoon KH, Hwang JB. Acute Pancreatitis Induced by Azathioprine and 6-mercaptopurine Proven by Single and Low Dose Challenge Testing in a Child with Crohn Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012 Dec;15(4):272-5.
25. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):709-16.
26. Bertilsson S, Kalaitzakis E. Acute pancreatitis and use of pancreatitis-associated drugs: a 10-year population-based cohort study. *Pancreas*. 2015;44:1096-104.
27. Gazzard BG, Hughes RD, Chhibber AD i wsp. Proceedings: Controlled trial of cysteamine and dimercaprol in the prevention of liver damage after paracetamol overdose. *Gut*. 1975 Oct;16(10):839.
28. Schmidt LE, Dalhoff K. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis in paracetamol poisoning. *Aliment Pharmacol Therap*. 2004;20: 173-9.
29. Caldarola V, Hassett JM, Hall AH i wsp. Hemorrhagic pancreatitis associated with acetaminophen overdose. *Am J Gastroenterol*. 1986 Jul;81(7):579-82.
30. Igarashi H, Ito T, Yoshinaga M i wsp. Acetaminophen-Induced Acute Pancreatitis. A Case Report. *JOP J Pancreas*. (Online) 2009 Sep 4;10(5):550-3.
31. Necki M. Paracetamol. *Mag Med*. 1996;4:40.
32. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS i wsp. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013 Aug;58(2):777-87.
33. Dear JW, Antoine DJ. Stratification of paracetamol overdose patients using new toxicity biomarkers: current candidates and future challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Mar;7(2):181-9.