
Jovana Živković

Zaštitni efekti vitamina C i E pri trovanju paracetamolom

Ispitivani su efekti vitamina C i E pri trovanju paracetamolom. U tu svrhu su B.B.Wistar pacovi dobijali: paracetamol, paracetamol i vitamin C, paracetamol i oba vitamina (C i E) ili fiziološki rastvor. Zatim je određivana koncentracija glutaciona u punoj krvi, kao i koncentracija MDA u plazmi. Dobijeni rezultati su pokazali da statistički značajna razlika u njihovim koncentracijama postoji između grupe pacova tretirane paracetamolom, vitaminom C i E u odnosu na grupe tretirane paracetamolom i vitaminom C, i samo paracetamolom.

Uvod

Paracetamol (acetaminofen, N-acetil-p-aminofen) po strukturi predstavlja derivat fenola, a farmakološki poseduje izražene analgetičke i antipiretičke efekte. Po ovim svojstvima je sličan aspirinu, ali se od njega razlikuje jer ne poseduje antiinflamatorno dejstvo, ne prouzrokuje nadražaj gastrointestinalnog trakta i ne dovodi do pojave Rejovog sindroma (Varagić, Milošević 1996).

Paracetamol praktično nije toksičan u terapijskoj dozi 1–4 g dnevno (Farrel 1994), ali pri dužoj upotrebi (nekoliko meseci do godinu dana) dolazi do hroničnih oštećenja jetre, kao i smrti zbog nastanka ciroze jetre. Ova pojava je najizraženija ako se paracetamol uzima duže vreme, ili u kombinaciji sa fenobarbitonom ili alkoholom (Farrel 1994), kao i pri malnutriciji i postu.

Lekovi koji sadrže paracetamol su: Efferalgan, Miralgin, Febricet, Paracet, Paracetamol, Paramol, Saridon, Caffetin, Caffebol, Pretuval C, Dikalm, Sanicet, Parogal, kombinovani prašak protiv bolova itd.

Paracetamol (naročito pri trovanju ili pri hroničnoj upotrebi u terapijskim dozama) se metaboliše preko enzima citohroma P-450 pri čemu nastaje reaktivni intermedijer NAPQI, koji se u prisustvu glutacione transferaze konjuguje sa glutationom, tako da se njegova količina u ćeliji smanjuje.

Jovana Živković
(1981), Niš,
Boždarčeva 24/5,
učenica 2. razreda
Gimnazije „Bora
Stanković“ u Nišu

MENTOR:

Prof. Dr Dušica
Pavlović, Medicinski
fakultet Univerziteta
u Nišu

NAPQI reaguje i sa nezasićenim masnim kiselinama u ćelijskoj membrani i krajnji produkt ovog procesa oksidacije, tj. lipidne peroksidacije je malondialdehid (MDA). Pri većem unosu paracetamola količina nastalog MDA raste. U isto vreme pod dejstvom toksičnih intermedijera paracetamola nastaje tzv. neperoksidativno, ali oksidativno oštećenje ćelije koje kao kritični momenat, ima porast intracelularne količine kalcijuma, opadanje ATP-a (adenozin trifosfata) i gubitak mirovnog membranskog potencijala ćelije (Farber *et al.* 1990).

Cilj ovog rada je ispitivanje efekta vitamina C i E na sadržaj redukovanog glutationa kod pacova tretiranih toksičnom dozom paracetamola, kao i efekte ovih vitamina na sadržaj MDA. Značaj istraživanja ogleda se u upotrebi ovih vitamina kao dodatne terapije kod akutnog trovanja paracetamolom, kao i u obaveznoj primeni ovih vitamina kod dugotrajne terapije paracetamolom i fenobarbitonom ili pri kombinovanoj upotrebi paracetamola i alkohola. Ovo istraživanje je od značaja i zbog nalaženja optimalnog antidota kod toksičnog trovanja i zbog sprečavanja toksičnosti paracetamola pri korišćenju terapijskih doza.

Materijal i metode

Korišćeni su B.B.Wistar pacovi, starosti pet meseci, težine 200 ± 10 grama. Eksperimentalne životinje su podeljene u dve grupe. Eksperimentalnu grupu čini 9 životinja, a kontrolnu 3. Eksperimentalna grupa je podeljena u tri podgrupe, u svakoj po tri životinje.

I eksperimentalna podgrupa dobija intraperitonealno 100 mg vitamina C dnevno (Sharma 1983). Osmog dana, sat vremena nakon tretiranja vitaminom C, ovi pacovi dobijaju intraperitonealno toksičnu dozu paracetamola, 800 mg/kg (Mitchel 1973).

II eksperimentalna podgrupa dobija osam dana 20 mg vitamina C intraperitonealno i 20 mg vitamina E intramuskularno (Sharma 1983). Osmog dana, sat vremena nakon davanja vitamina, pacovima ove podgrupe se intraperitonealno daje toksična doza paracetamola.

III eksperimentalna podgrupa dobija 8 dana fiziološki rastvor intraperitonealno, a osmog dana i toksičnu dozu paracetamola.

Kontrolna grupa 8 dana dobija intraperitonealno fiziološki rastvor.

Sve životinje se žrtvuju tri časa nakon davanja paracetamola, pri čemu se u toku anestezije uzima krv iz aorte (Mitchel 1973). Glutation se određuje u punoj krvi po standardnoj metodi Beutlera, a koncentracija MDA u plazmi po metodi Andreeve i saradnika (Beutler 1963; Andreeva 1988).

Rezultati i diskusija

Glutation (GSH) je određivan u punoj krvi po metodi Beutlera. Dobijene koncentracije (srednja vrednost \pm standardna devijacija) glutaciona, izražene u mol GSH / mL eritrocita, su:

kontrolna grupa: 0.061 ± 0.010

grupa tretirana paracetamolom: 0.047 ± 0.000

grupa tretirana paracetamolom i vitaminom C: 0.053 ± 0.0015

grupa tretirana paracetamolom i vit. C i E: 0.094 ± 0.010 .

Malondialdehid (MDA) je određivan u plazmi po metodi Andreeve i saradnika. Dobijene srednje vrednosti (\pm standardna devijacija) koncentracije MDA su izražene u mol MDA / L plazme:

kontrolna grupa: 3.127 ± 0.207

grupa tretirana paracetamolom: 3.351 ± 0.937

grupa tretirana paracetamolom i vitaminom C: 3.282 ± 0.714

grupa tretirana paracetamolom i vit. C i E: 2.736 ± 0.126 .

Obradom podataka Studentovim t–testom nađena je statistički značajna razlika u koncentracijama glutaciona između grupe pacova tretiranih vitaminima C + E i paracetamolom u odnosu na grupu tretiranu samo paracetamolom, kao i u odnosu na grupu koja je dobijala paracetamol i vitamin C ($p < 0.05$). Analizom podataka nađeno je da ne postoji statistički značajna razlika u koncentraciji MDA između bilo koje dve ispitivane grupe. Uprkos tome, rezultati pokazuju blagi porast koncentracije MDA u grupi tretiranoj paracetamolom u odnosu na ostale grupe, a najmanja koncentracija MDA je zabeležena u grupi pacova koji su dobijali pored paracetamola i oba vitamina, što ukazuje na antioksidativna svojstva ovih vitamina i potvrđuje radnu hipotezu.

U ostvarivanju pozitivnih efekata vitamina C i E može se pretpostaviti sledeći mehanizam njihovog delovanja: vitamin C dovodi do redukcije NAPQI-a u paracetamol, a vitamin E delujući kao antioksidans, sprečava oštećanje ćelijskih struktura. U prisustvu vitamina C omogućena je njegova regeneracija.

Zaključak

Upoređujući rezultate dolazi se do zaključka da se vitamini C i E mogu koristiti kao dodatna terapija pri trovanju paracetamolom, a da se obavezno moraju koristiti pri dužoj upotrebi ovog leka, kao i pri njegovoj kombinaciji sa fenobarbitonom ili alkoholom. U svakom slučaju, ovim eksperimentom je pokazano da će se značajno bolji efekat postići ukoliko se vitamin C ne koristi sam, već se kombinuje sa vitaminom E.

Literatura

- Andreeva, I. L. 1988. A modification of method for the determination lipid peroxides by the tiobarbituric acid test. *Lab. Delo*, 11: 41-43.
- Beutler, E. 1963. Catalase. In *Cell metabolism manual of Biochemical Method*, (ed. E. Beutler). New York: Grune and Stratton, pp. 105-6.
- Farber, J. L., Kyle, M.E, Coleman, J.B. 1990. Biology of Disease. Mechanisms of Cell Injury by Activated Oxygen Species. *Lab. Investig.*, **62**: 670-9.
- Farrell, G.C. 1994. *Drug-induced liver disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone
- Mitchell, J.R., Jollow D.J., Petter, N.Z., Davis, D.C., Gillette, J.R., Brodie, B.B. 1973. Acetaminophen induced hepatic necrosis. *J. Pharmacol. Experimental Therapy*, **187**: 185-94.
- Sharma, J.D. 1983. Fertility control in Vas Occluded Rats and the Biochemical Effects of Ascorbic Acid Feeding. *Exp. Clin. Endocrinol.*, **82**: 337-41.
- Varagić, V., Milošević, M. 1996. *Farmakologija*. Beograd: Elit-Medica.

Jovana Živković

Effects of Vitamines C and E with Paracetamol Poisoning

The effects of vitamine C and E with paracetamol poisoning were examined. For that purpose Wistar rats gained according to the groups: paracetamol, paracetamol and vitamine C, paracetamol and both vitamines (E and C), and only physiology solution (control group). Then the concentration of glutathione was determined in complete blood, as well as the concentration of MDA in blood plasma. Gained results showed that statistical difference exists between group of rats treated by paracetamol and both vitamines in relation to the groups treated by paracetamol and vitamine C, and treated only by paracetamol.

