МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 15.099+615.212+615.9 DOI: 10.22141/2224-0586.16.5.2020.212234

Маркова С.О.[1], Курділь Н.В.[2], Студзинська Я.В.[1], Ващенко Л.К.[1], Пісоченко К.В.[1], Зацаринська О.І.[1], Прийма Т.В.[1]

[1] Міська лікарня швидкої медичної допомоги, м. Миколаїв, Україна

[2] ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Діагностика й інтенсивна терапія гострого гепатиту, обумовленого парацетамолом: дослідження випадку

Резюме. ***Актуальність.*** *На сьогодні отруєння парацетамолом є одним з найбільш поширених і небезпечних видів отруєння лікарськими засобами. В Україні кількість суїцидальних спроб за участю парацетамолу в 2018 році зросла вдвічі порівняно з 2017 роком.* ***Мета:*** *дослідити динаміку клінічних і лабораторних показників при отруєнні парацетамолом тяжкого ступеня, що ускладнилося розвитком гострої печінкової недостатності, та оцінити ефективність застосування антидотів і засобів фармакологічної корекції.* ***Матеріали та методи.*** *Випадок отруєння таблетками парацетамолу тяжкого ступеня у жінки 22 років.* ***Результати.*** *Громадянка Я., 22 років, з суїцидальної метою прийняла 110 таблеток парацетамолу і 10 таблеток снодійного засобу. Загальна доза парацетамолу перевищила 250 мг/кг маси тіла. Проведене промивання шлунка й очищення кишечника. Розпочата інфузійна терапія розчинами кристалоїдів, глюкози, сорбітолу, натрію гідрокарбонату 4%. Призначене лікування: ацетилцистеїн (АЦЦ) (140 мг/кг/добу); тіоктова кислота (20 мг/кг/добу); силібінін (20 мг/кг/добу); адеметіонін (400 мг/добу); аргініну глутамат (40%, 5,0 мл/добу), дексаметазон (8 мг/добу). Через 24 години зареєстровано різке підвищення рівня ферментів АсАт, АлАт, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), явища коагулопатії. Зміни набули максимальних значень через 48 годин після надходження: АсАт — 19 740 Од/л (норма — до 32 Од/л), АлАт — 14 800 Од/л (норма — до 33 Од/л), ГГТП — 157 Од/л (норма — до 32 Од/л); протромбіновий індекс (ПТІ) — 13,0 %, міжнародне нормалізоване відношення — 4, активований частковий тромбопластиновий час — 48. Відмічені пожовтіння склери очей і шкіри, збільшення живота, печінки, асцит, з'явилися кров'янисті виділення з піхви, зниження діурезу. Призначено свіжозаморожену плазму, вітамін К, етамзилат, фуросемід, спіронолактон, дексаметазон, пентоксифілін. На 5-ту добу лікування була відмічена позитивна динаміка біохімічних показників крові, а на 16-ту добу лікування пацієнтка була виписана в задовільному стані.* ***Висновки.*** *Проблема гострих отруєнь парацетамолом залишається актуальною в практиці лікаря-токсиколога. Використання антидоту — АЦЦ дає позитивний результат при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою. Токсичний гепатит, панкреатит і ниркова недостатність — типові ускладнення тяжкого отруєння парацетамолом і потребують складного комплексного лікування. Біологічними маркерами токсичного процесу є рівні в крові АсАт, АлАт, ГГТП і ПТІ.*

Ключові слова: *парацетамол; гострі отруєння; гостра печінкова недостатність; ацетилцистеїн*

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânij»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Курділь Наталія Віталіївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: kurdil_nv@ukr.net
For correspondence: Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Heroiv Oborony st., 6, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net

Вступ

Отруєння парацетамолом, у літературі також відоме як отруєння ацетамінофеном, викликається надмірним вживанням лікарського засобу — парацетамолу (ацетамінофену). Уперше такі отруєння були описані в 1960-х роках. За останні 50 років світова медична бібліотека поповнилася численними даними щодо отруєння парацетамолом та його наслідків.

Слід зазначити, що епідеміологія отруєнь парацетамолом відрізняється в різних регіонах світу. На статистику отруєнь впливає політика призначення нестероїдних протизапальних і знеболюючих засобів в кожній окремій країні, ступінь контролю за їх рецептурним обігом. Однак, незважаючи на контроль, у США та Великій Британії парацетамол є найпоширенішою причиною передозувань і розвитку гострої печінкової недостатності, що потребує трансплантації донорської печінки.

Отруєння парацетамолом може статися як випадково, так і навмисно (спроба самогубства). Посилюють ризик отруєння алкоголізм, неправильне харчування та одночасний прийом інших лікарських засобів.

Незважаючи на глибокі знання механізмів клітинної і системної дії парацетамолу, наявність антидоту — ацетилцистеїну (АЦЦ), гострі отруєння нерідко перебігають вкрай тяжко, безпосередньо загрожуючи здоров'ю і життю потерпілого.

Особливо небезпечні отруєння парацетамолом для дітей. У віковій категорії до 5 років тяжкі випадки отруєнь парацетамолом без спеціального лікування нерідко призводять до смерті дитини.

Специфічна токсична дія парацетамолу проявляється відчуттям втоми, болю у животі, нудотою, пізніше — явищами гепатиту, порушенням згортання крові. Додатковими ускладненнями можуть бути ниркова недостатність, панкреатит, низький рівень цукру в крові, ацидоз, кома. При ранньому зверненні за медичною допомогою і своєчасному лікуванні печінкова недостатність розвивається в поодиноких випадках, а летальність становить близько 0,1 % випадків.

Разом з тим іноді для збереження життя пацієнта необхідно докласти чимало зусиль. Пацієнти з тяжкими отруєннями парацетамолом потрапляють не тільки до спеціалізованих центрів детоксикації і відділень токсикології, але й до відділень інтенсивної терапії звичайних районних, міських та обласних лікарень. Тому метою нашої роботи є оновлення знань лікарів, які надають медичну допомогу при невідкладних станах і гострих отруєннях, в питаннях діагностики й лікуванні отруєнь парацетамолом. Для розгляду нами підготовлено опис клінічного випадку отруєння парацетамолом.

Мета: дослідити динаміку клінічних і лабораторних показників при отруєнні парацетамолом тяжкого ступеня, що ускладнилося розвитком гострої печінкової недостатності, та оцінити ефективність застосування антидотів і засобів фармакологічної корекції.

Матеріали та методи

Випадок гострого побутового отруєння сумішшю медикаментів переважно гепатотоксичної дії (парацетамол, ацетамінофен) тяжкого ступеня. Проаналізовані дані медичної карти стаціонарного хворого (форма № 003/о), залучені дані клінічних, лабораторних, функціональних методів дослідження. Лікувальні заходи проводилися в умовах спеціалізованого токсикотерапевтичного відділення лікарні швидкої медичної допомоги міста Миколаєва у 2018 році.

Результати

Парацетамол (ацетамінофен). Код АТС N02BE01. Фармакотерапевтична група: анальгетики та антипіретики. У людини доза 150 мг/кг є потенційно токсичною, а більше 250 мг/кг — потенційно смертельною [1]. Статистика свідчить, що в США і країнах Європи парацетамол є лідером за кількістю отруєнь, в тому числі з летальним кінцем [1, 2]. Парацетамол та ібупрофен включені Всесвітньою організацією охорони здоров'я до списку найбільш дієвих, безпечних та ефективних лікарських засобів, що знижує настороженість пацієнтів і медиків до можливих побічних ефектів.

Токсичність ацетамінофену є другою найпоширенішою причиною трансплантації печінки в усьому світі та найпоширенішою у США. Понад 700 випадків гострої печінкової недостатності реєструється як наслідок отруєння ацетамінофеном, що майже 50 % від усіх випадків гострої печінкової недостатності в США [3, 4]. Щороку ацетамінофен стає причиною 56 тисяч відвідувань відділень екстреної допомоги, 2600 госпіталізацій та 500 смертей, причому 50 % усіх отруєнь — ненавмисні передозування.

Парацетамол безпосередньо спричиняє близько 150 смертей на рік у Великій Британії. У травні 2019 року у Британському журналі клінічної фармакології була оприлюднена інформація про те, що у Великій Британії і ще в 7 європейських країнах передозування ацетамінофеном (парацетамолом) спричинило п'яту частину всіх випадків гострої печінкової недостатності, що призвело до необхідності трансплантації печінки (англ. *Acute Liver Failure leading to registration for liver Transplantation, ALFT*) [5].

У Франції ацетамінофен — «майже ексклюзивна причина трансплантації печінки, пов'язаної з гострим передозуванням ліків», пишуть співробітники кафедри фармакології в Університеті Бордо, Франція, та колеги [6, 7].

В Україні кількість суїцидальних спроб за участю парацетамолу у 2018 році зросла вдвічі порівняно з 2017 роком. Нові статистичні дані й погляд на проблему отруєнь парацетамолом були висвітлені в доповіді к.м.н., доц. Н.О. Волошиної «Гостре отруєння ацетамінофеном» на науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології», що відбулася 16–17 травня 2019 року в «Охматдит» [8].

Таким чином, вищевикладене дозволяє розглядати отруєння парацетамолом як один із найбільш поширених і небезпечних видів отруєння лікарськими засобами.

Матеріали одного з клінічних спостережень пропонуємо до вашої уваги.

11.06.2018 року бригадою екстреної медичної допомоги у токсико-терапевтичне відділення лікарні швидкої медичної допомоги м. Миколаєва була доставлена громадянка Я., 22 років, студентка. Дівчину супрово-

джували родичі, які передали знайдені за її місцем проживання порожні упаковки від таблеток парацетамолу. Також родичі повідомили, що напередодні ввечері громадянка Я. з суїцидальної метою прийняла велику кількість різних таблеток, переважно парацетамолу. Окрім того, намагалася порізати вени на передпліччі.

Досліджуючи причини отруєння, лікарі з'ясували, що напередодні ввечері, після сварки з хлопцем, пацієнтка випила 200 мл коньяку і багато таблеток, в тому числі парацетамол і снодійні. Таблетки парацетамолу пацієнтка купила того ж дня в різних аптеках міста. Усього було придбано 110 таблеток (по 200, 350 та 500 мг) парацетамолу і 10 таблеток снодійного засобу. За приблизними розрахунками загальна доза прийнятого парацетамолу була в межах 250–500 мг/кг маси тіла.

Встановлений клінічний діагноз «гостре побутове отруєння сумішшю медикаментів (парацетамол, снодійні) тяжкого ступеня. Різані рани передпліч обох рук. Суїцидальна спроба».

Хірургами була виконана первинна хірургічна обробка рани передпліччя, після чого пацієнтка була госпіталізована до токсикологічного відділення.

Під час огляду: стан пацієнтки середньої тяжкості, пониженого харчування, в свідомості, однак на запитання відповідає неохоче. Температура тіла 36,6 °С; при аускультації легень дихання везикулярне; частота серцевих скорочень — 86 за 1 хв; ритм синусовий; артеріальний тиск — 100/60 мм рт.ст.; шкіра та слизові звичайного кольору; живіт м'який, безболісний; при пальпації печінка не збільшена.

Проведено промивання шлунка, в промивних водах залишків їжі та таблеток не виявлено. Проведено очищення кишечника, призначені сорбенти. Взята кров на лабораторні дослідження. Розпочата інфузійна терапія розчинами кристалоїдів, глюкози, сорбітолу, натрію гідрокарбонату 4%.

Призначено антидот — АЦЦ (ацетилцистеїн, 140 мг/кг на добу), гепатопротектори — тіоктова кислота (10 мг/кг/добу), силібінін (20 мг/кг/добу), засоби патогенетичної і симптоматичної терапії — адеметіонін (400 мг/добу), аргініну глутамат (40%, 5,0 мл/добу), дексаметазон (8 мг/добу).

Вже на ранок 12.06.2018 р. (через 12 годин після надходження до стаціонару) відмічені негативні зміни біохімічних показників крові: рівня білірубіну, АсАт і АлАт, гамма-глутамілтрансферази (ГГТП), протромбінового індексу (ПТІ), міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ).

Так, через 24 години після прийому медикаментів зареєстровано стрімке підвищення рівня АсАт — 1073 Од/л (норма — до 32 Од/л), АлАт — 1116 Од/л (норма — до 33 Од/л), ГГТП — 57 (норма — до 32 Од/л) та зниження ПТІ — 38,0 % (норма — 97–100 %), МНВ — 2 (норма — 0,85–1,35), АЧТЧ — 34 (норма — 24,0–34,0 с). Динаміка показників білірубіну крові та його фракцій протягом лікування наведена на рис. 1.

Продовжено введення антидотів, внутрішньовенних (в/в) розчинів, прийом сорбентів і сольових послаблюючих засобів, очищення кишечника (очисні клізми), розпочата трансфузія свіжозамороженої плазми.

Незважаючи на лікування, стан пацієнтки продовжував погіршуватися. Через 48 годин після початку спостереження показники ферментів крові продовжували збільшуватися і на ранок 13.06.2018 р. досягли максимальних значень: АсАт — 19 740 Од/л, АлАт — 14 800 Од/л, ГГТП — 157 Од/л. Динаміка показників АсАт, АлАт, ГГТП протягом лікування наведена на рис. 2.

Разом із тим показник ПТІ критично знизився до 13,0 %, збільшилися показники МНВ — 4, АЧТЧ — 48. Динаміка показників ПТІ, АЧВТ, МНВ протягом лікування наведена на рис. 3.

Одночасно з'явилися пожовтіння склери очей і шкіри, збільшення живота, печінки, ознаки асциту, кров'янисті виділення з піхви, зменшився діурез. Неврологічний стан хворої значно погіршився, відмічена загальмованість, негативізм.

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини підтверджено збільшення розміру печінки і наявність вільної рідини в черевній порожнині.

Проведений консиліум, визначений план подальшого лікування. Прийнято рішення продовжити введення антидотів, сорбентів, розчинів глюкози, кристалоїдів, свіжозамороженої плазми. До листа призначень були додані: вітамін К, етамзилат, фуросемід, спіронолактон, дексаметазон, пентоксифілін. Схема дозування антидотів і засобів фармакологічної корекції в процесі лікування пацієнтки наведена в табл. 1.

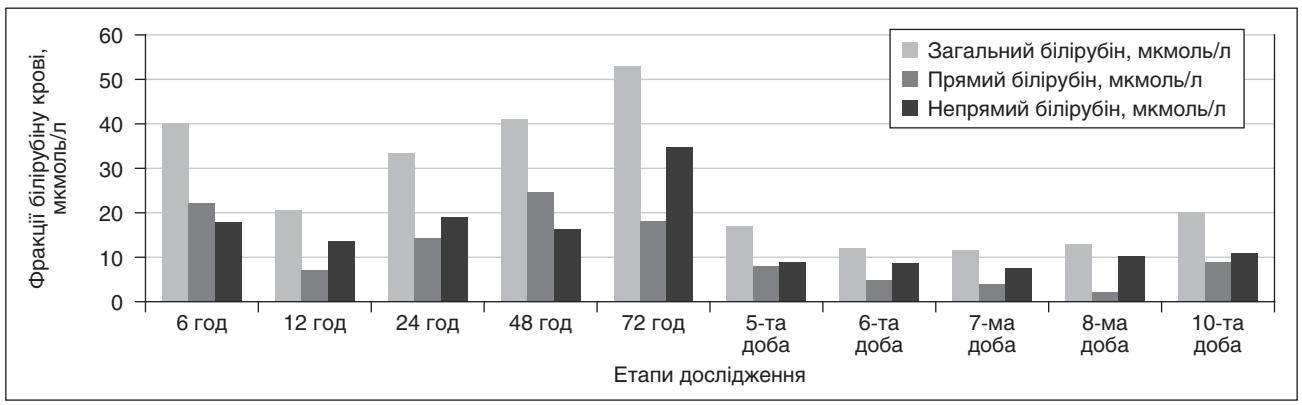


Рисунок 1. Динаміка білірубіну крові та його фракцій протягом лікування

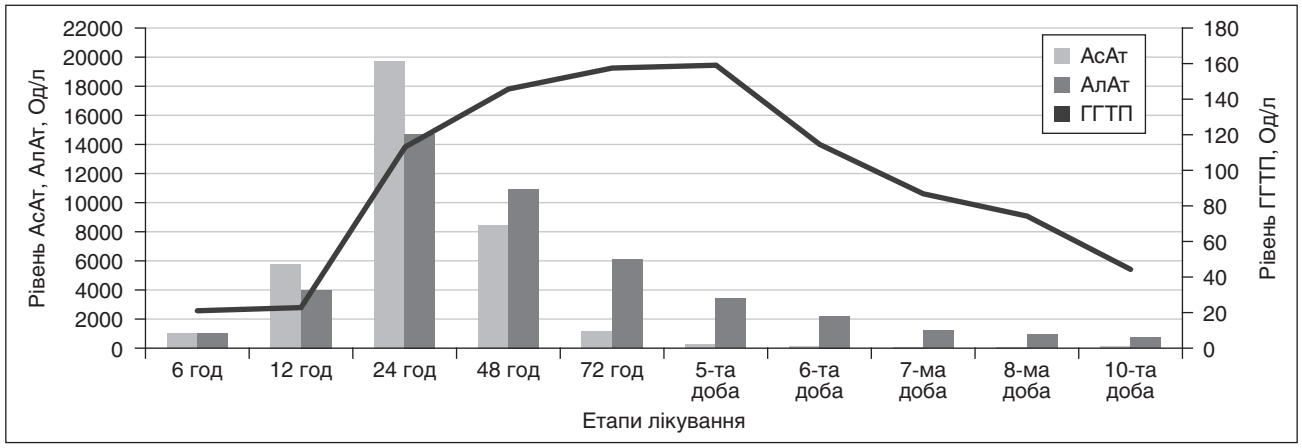


Рисунок 2. Динаміка показників АсАт, АлАт, ГГТП протягом лікування

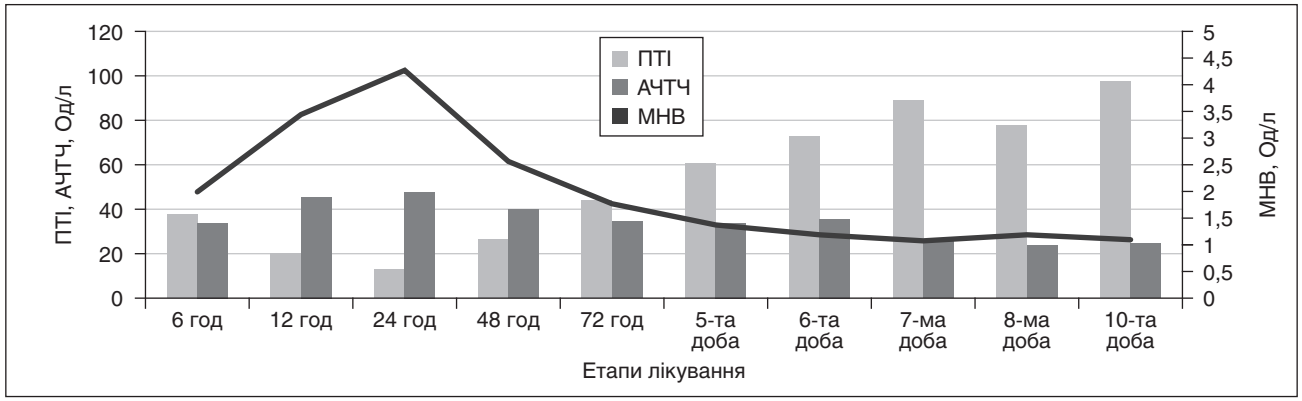


Рисунок 3. Динаміка показників ПТІ, АЧТЧ, МНВ протягом лікування

Таблиця 1. Схема дозування антидотів і засобів фармакологічної корекції в процесі лікування пацієнтки Я.

Доза за добу	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год	5-та доба	6-та доба	7-ма доба	8-ма доба	10-та доба	14-та доба	16-та доба
АЦЦ, мг	6200	6200	6200	6200	6200	3000	3000	1200	1200	400	400	–
Силібінін, мг	1120	1120	1120	1120	1120	1120	1120	100	100	100	100	60
Тіоктова кислота, мг	600	600	600	600	600	600	300	100	20	20	20	20
Адеметіонін, мг	400	400	400	400	400	400	400	400	–	–	–	–
Аргініну глутамат 40%, мл	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	–	–	–	–
Дексаметазон, мг	8	8	8	8	8	8	8	8	8	4	2	–

Таблиця 2. Динаміка окремих біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан нирок пацієнтки Я., протягом періоду спостереження

Показник/термін лікування	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год	5-та доба	6-та доба	7-ма доба	8-ма доба	10-та доба	14-та доба	16-та доба
Креатинін, ммоль/л	99	92	80,3	83	77	90	86	70	67	85	87	90
Сечовина, ммоль/л	4,3	4,2	3,7	3,7	3,7	4,6	4,8	4,2	4,4	5,6	5,2	5,7
Азот сечовини, ммоль/л	2	1,95	1,72	1,72	1,72	2,14	2,2	1,96	2,1	2,6	2,5	2,3
Залишковий азот, ммоль/л	14,41	14,07	12,4	12,4	12,4	15,4	16	14,1	14	19	17	16
pH сечі		5,27		5,3	5,31	5,4		5,6	5,8	5,7	6,0	
Калій, ммоль/л	2,4	2,4	2,6	2,7	3,1	3,4	2,7	4,7	5,0	5,0	5,1	5,0
Натрій, ммоль/л	136	132	133	134	134	135	136	135	134	131	134	135
Кальцій, ммоль/л	1,2	1,1	1,2	1,18	1,1	1,2	1,22	2,17	1,3	1,12	1,2	
Хлориди, ммоль/л				96	97		99	103		98	101	

Корекція об'єму в/в введених розчинів проводилася щодня згідно з лабораторними даними. Протягом 3–4 діб стан пацієнтки залишався без змін. Зберігалися явища гострої печінкової недостатності, коагулопатії, токсичної нефропатії, токсичної енцефалопатії.

На ранок 16.06.2018 р. (на п'яту добу лікування) була відмічена позитивна динаміка біохімічних показників крові. Знизилися показники АсАт — 240 Од/л, АлАт — 3495 Од/л, стабілізувався показник ПТІ — 61 %, відмічене збільшення добового діурезу.

На сьому добу стан хворої Я. стабілізувався, зменшилися явища енцефалопатії, хвора почала їсти, була відрегульована дієта. Однак ще залишалися нестабільними біохімічні показники крові.

Результати функціонального дослідження нирок (на 14-ту добу лікування): швидкість клубочкової фільтрації — 74,85 мл/хв, канальцевої реабсорбції — 97,4 мл/хв, креатинін сечі — 2,8 ммоль/л, добовий діурез (на фоні стимуляції салуретиками) — 2800 мл, pH сечі — 6,0. Динаміка окремих біохімічних показників крові пацієнтки, що характеризують функціональний стан нирок, протягом періоду спостереження наведена в табл. 2.

Повторне УЗД органів черевної порожнини також було проведене на 14-ту добу лікування. Відмічена позитивна динаміка. Печінка зменшилися в розмірі, підшлункова залоза і нирки — без патології; вільна рідина в черевній порожнині не виявлена. Пацієнтка була оглянута психіатром, надані рекомендації.

27.06.2018 р., на 16-ту добу після надходження до стаціонару, хвора була виписана в задовільному стані для продовження лікування та спостереження за місцем проживання. На момент виписки скарг не пред'являла. Було рекомендовано спостереження сімейного лікаря, дотримання дієти, прийом гепатопротекторів (силібінін), повторне УЗД органів черевної порожнини і контрольне дослідження біохімічних показників крові через 1 місяць.

Обговорення

Проблема гострих отруєнь парацетамолом залишається актуальною, що підтверджується чисельними публікаціями в міжнародних індексованих виданнях. Кожний випадок отруєння неповторний, а на розвиток патологічного стану впливають індивідуальні особливості організму постраждалого.

Основу диференціальної діагностики отруєння парацетамолом становить ретельний збір анамнезу: відомості про прийом токсичної дози отрути, про відсутність контакту з іншими гепатотоксичними речовинами (чотирихлористим вуглецем, дихлоретаном, блідою поганкою тощо), відсутність в анамнезі переливань компонентів крові, операцій, ін'єкцій, інших епідемічних факторів, що роблять можливим зараження вірусним гепатитом.

Основна увага спеціаліста має бути спрямована на клінічні ознаки отруєння. Основним методом лікування гострого отруєння парацетамолом є специфічна антидотна терапія, що найбільш ефективна в перші 12 годин з моменту прийому парацетамолу.

У світовій і вітчизняній практиці N-ацетилцистеїн (N-acetyl-1-cysteine, NAC, Acetylcycteine, LNAC) використовується як антидот. Механізм антидотної дії ацетилцистеїну заснований на здатності його реактивної групи SH зв'язувати хімічні радикали [9, 10]. Крім того, ацетилцистеїн сприяє посиленню синтезу глутатіону, що є особливо цінним при отруєнні парацетамолом. Тому призначення АЦЦ показано в усіх випадках прийому парацетамолу в дозі від 5 г у дорослих і від 100 мг/кг у дітей [11–14].

Таблетки АЦЦ, або їх розчин, призначаються в перші 12–72 години в дозі 140 мг/кг кожні 12 годин, у період понад 72 годин після отруєння призначається в дозі 70 мг/кг кожні 12 годин. Орієнтовна доза на добу становить 3000–6000 мг АЦЦ. У зв'язку з неприємним смаком розчину ацетилцистеїну рекомендується давати його разом з фруктовим соком. Розчинні шипучі форми препарату більш приємні на смак. Розчинені таблетки АЦЦ можна вводити в зонд при тяжкому стані хворого за відсутності в/в форм АЦЦ.

При в/в введенні АЦЦ початкова доза (140–150 мг/кг) додається до 250 мл 5% розчину глюкози і вводиться в/в краплинно повільно (протягом 1–2 годин) кожні 12 годин. Добова доза також становить близько 6000 мг АЦЦ.

Побічними ефектами можуть бути нудота і блювання. При внутрішньовенному введенні АЦЦ можливі алергічні реакції (почервоніння шкіри, висип, задуха, колапс). Для запобігання негативним явищам розчин АЦЦ слід вводити повільно.

Незважаючи на зниження ефективності специфічної терапії в більш пізні терміни, вважаємо доцільним її проведення навіть через 24–48 годин з моменту отруєння протягом не менше ніж 1–3 діб під контролем біохімічних показників крові (АсАт, АлАт, ПТІ).

Тривалість проведення специфічної терапії досі є предметом дискусії. При пероральному способі введення рекомендується її продовження протягом 72 годин, при внутрішньовенному введенні — 24–48 годин.

Сучасні дослідження дозволяють рекомендувати введення антидотів протягом усього періоду наявності парацетамолу в крові пацієнта.

Застосування методів екстракорпоральної детоксикації, на нашу думку, не вирішує проблему детоксикації при отруєнні парацетамолом. Однак окремі з методів (гемодіафільтрація й ультрафільтрація) можуть сприяти налагодженню водно-електролітного балансу, компенсувати ацидоз, зменшити набряки та послабити прояви інтоксикації [15–17].

Разом із тим за відсутності інформації щодо концентрації парацетамолу в плазмі крові не можна впевнено визначити необхідність гемодіалізу, при застосуванні якого період напіввиведення парацетамолу з плазми крові становить 1,5 години. Безперечно, у випадках розвитку гострого токсичного панкреатину, ниркової недостатності на фоні глибокого ураження печінки за життєвими показаннями слід застосовувати високопоточний гемодіаліз та гемодіафільтрацію з використанням діалізаторів із високим коефіцієнтом ультрафільтрації.

Висновки

1. Проблема гострих отруєнь парацетамолом залишається актуальною в практиці лікаря-токсиколога у зв'язку із суттєвим збільшенням чисельності таких отруєнь серед пацієнтів різних вікових груп.

2. Наявність антидоту — АЦЦ забезпечує ефективне лікування при своєчасному зверненні пацієнта за медичною допомогою.

3. Розвиток токсичного гепатиту (іноді — панкреатиту та ниркової недостатності) є типовим ускладненням тяжкого отруєння парацетамолом і потребує складного комплексного лікування. Як біологічні маркери ефективності лікування пацієнтів з отруєнням парацетамолом можуть бути використані рівні АсАт, АлАт, ГГТП, ПТІ в крові пацієнта.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning. Evidence Based Review. Electronic resource. URL: https://www.doctors.net.uk/_datastore/ecme/mod1145/paracetamol_poisoning_EBR_ch_v01.pdf (Accessed: 09/21/2019).

2. Chiew A.L., Gluud C., Brok J., Buckley N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst. Rev. 2018 Feb. 2018(2). CD003328. Electronic resource. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3 (Accessed: 09/21/2019).

3. Mason C.L., Leedale J., Tasoulis S., Jarman I., Antoine D.J., Webb S.D. Systems Toxicology Approach to Identifying Paracetamol Overdose. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2018. 7(6). 394-403.

4. Lee W.M. Acetaminophen and the U.S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure. Hepatology. 2004. 40(1). 6-9.

5. Park B.K., Dear J.W., Antoine D.J. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. BMJ Clin. Evid. 2015. 2015. 2101.

6. Larrey D., Meunier L., Pageaux G.-P., Maleyran S., Micon S., Lorrain S., Lassalle R., Moore N. Drug exposure and risk of Acute Liver Failure leading to registration for liver Transplantation (ALFT): Results of the SALT III study in adults in France. Journal of Hepatology. 2018. 68(1). 587-588.

7. Caparrotta T.M., Antoine D.J., Dear J.W. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2018. 74(2). 147-160.

8. Волошина Н.О. Гостре отруєння ацетамінофеном. Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні питання дитячої гепатології» (16–17 травня 2019 року). Електронний ресурс. URL: http://mediamed.com.ua/hepatology2019_presentation.

9. Ramachandran A., Jaeschke H. Acetaminophen Hepatotoxicity. Semin. Liver Dis. 2019. 39(2). 221-234.

10. Nguyen V. Calculated decisions: King's College Criteria for Acetaminophen Toxicity. Emerg. Med. Pract. 2018. 20(4). S1-S2.

11. Jaeschke H., Duan L., Akakpo J.Y., Farhood A., Ramachandran A. The role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. Food Chem. Toxicol. 2018. 118. 709-718.

12. Moles A., Torres S., Baulies A., Garcia-Ruiz C., Fernandez-Checa J.C. Mitochondrial-Lysosomal Axis in Acetaminophen Hepatotoxicity. Front. Pharmacol. 2018. 9. 453.

13. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? Clin. Toxicol. (Phila). 2019, Feb 19. 1-6.

14. Kennon-McGill S., McGill M.R. Extragepatic toxicity of Acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. J. Clin. Transl. Res. 2018. 3(3).

15. He Y.H., Lu L., Wang Y.F., Huang J.S., Zhu W.Q., Guo Y., Li C.X., Li H.M. Acetaminophen-induced acute pancreatitis: A case report and literature review. World J. Clin. Cases. 2018. 6(9). 291-295.

16. Marin T.M., de Carvalho Indolfo N., Rocco S.A., Basei F.L., de Carvalho M., de Almeida Gonçalves K., Pagani E. Acetaminophen absorption and metabolism in an intestine/liver microphysiological system. Chem. Biol. Interact. 2019. 299. 59-76.

17. Wong A., Tong R.L.K., Ryan L., Crozier T., Graudins A. The use of sustained low efficiency dialysis (SLED) in massive paracetamol overdose. Clin. Toxicol. (Phila). 2018. 56(3). 229-231.

Отримано/Received 04.02.2020
Рецензовано/Revised 13.02.2020
Прийнято до друку/Accepted 26.02.2020

Маркова С.О.[1], Курдиль Н.В.[2], Студзинская Я.В.[1], Ващенко Л.К.[1], Писоченко К.В.[1], Зацаринская Е.И.[1], Прийма Т.В.[1]
[1] Городская больница скорой медицинской помощи, г. Николаев, Украина
[2] ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина

Диагностика и интенсивная терапия острого гепатита, обусловленного парацетамолом: клиническое наблюдение

Резюме. ***Актуальность.*** На сегодняшний день отравление парацетамолом является одним из наиболее распространенных и опасных видов лекарственных отравлений. В Украине количество суицидальных попыток с участием парацетамола в 2018 году выросло вдвое по сравнению с 2017 годом. ***Цель:*** исследовать динамику клинических и лабораторных показателей при отравлении парацетамолом тяжелой степени, осложненном развитием острой печеночной недостаточности, и оценить эффективность применения антидотов и средств фармакологической коррекции. ***Материалы и методы.*** Случай отравления таблетками парацетамола тяжелой степени у женщины 22 лет. ***Результаты.*** Гражданка Я., 22 лет, с суицидальной целью приняла 110 таблеток парацетамола и 10 таблеток снотворного средства. Общая доза принятого парацетамола превысила 250 мг/кг массы тела. Проведено промывание желудка и кишечника. Начата инфузионная терапия растворами кристаллоидов, глюкозы, сорбитола, натрия гидрокарбоната 4%. Назначено лечение: ацетилцистеин (АЦЦ) (140 мг/кг/день), тиоктовая кислота (20 мг/кг/день), силибинин (20 мг/кг/день), адеметионин (400 мг/день), аргинина глутамат (40%, 5,0 мл/день), дексаметазон (8 мг/день). Через 24 часа зарегистрированы высокие уровни ферментов АсАт, АлАт, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), явления коагулопатии. Изменения достигли максимальных значений через 48 часов после поступления: АсАт — 19 740 Ед/л (норма — до 32 Ед/л), АлАт — 14 800 Ед/л (норма — до 33 Ед/л),

ГГТП — 157 Ед/л (норма — до 32 Ед/л); протромбиновый индекс (ПТИ) — 13,0 %, международное нормализованное отношение — 4, активированное частичное тромбопластиновое время — 48. Отмечены пожелтение склер и кожи, увеличение живота, печени, асцит, появились кровянистые выделения из влагалища, уменьшение диуреза. Назначены свежезамороженная плазма, витамин К, этамзилат, фуросемид, спиронолактон, дексаметазон, пентоксифиллин. На 5-е сутки лечения началась нормализация биохимических показателей крови, а на 16-е сутки лечения пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. ***Выводы.*** Проблема острых отравлений парацетамолом остается актуальной в практике врача-токсиколога. Использование антидота — АЦЦ дает положительный результат при своевременном обращении пациента за медицинской помощью. Токсический гепатит, панкреатит и почечная недостаточность — типичные осложнения тяжелого отравления парацетамолом и требуют сложного комплексного лечения. Биологическими маркерами токсического процесса являются уровни в крови АсАт, АлАт, ГГТП и ПТИ.

Ключевые слова: парацетамол; острые отравления; острая печеночная недостаточность; ацетилцистеин

S.O. Markova[1], N.V. Kurdil[2], Ya.V. Studzinskaya[1], L.K. Vashchenko[1], K.V. Pesochenko[1], O.I. Zatsarinskaya[1], T.V. Priyma[1]
[1] City Emergency Hospital, Mykolaiv, Ukraine
[2] State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnosis and intensive care of acute paracetamol-induced hepatitis: a case study

Abstract. ***Background.*** Today paracetamol poisoning is one of the most common and most dangerous types of drug poisoning. In Ukraine, the number of suicide attempts involving paracetamol in 2018 has doubled compared to 2017. The purpose was to investigate the dynamics of clinical and laboratory indicators for severe paracetamol poisoning, complicated by the development of acute liver failure, and evaluate the effectiveness of the use of antidotes and pharmacological remedies. ***Material and methods.*** The article presents a case of severe paracetamol tablets poisoning in a 22-year old woman. The treatment was conducted in the toxic-therapeutic department of the hospital of emergency medical aid of the city of Mykolaiv in 2018. Data of clinical, laboratory, functional research methods was analyzed. ***Results.*** In June 2018, a 22-year woman, a student, admitted to the toxic-therapeutic department of the emergency hospital in Mykolaiv. Relatives informed that on the eve of the evening the woman had swallowed a large number of various pills, mainly paracetamol, for suicidal purposes. She also tried to cut the veins in her forearm. The patient bought paracetamol tablets the same day at various drugstores in the city; 110 tablets (200, 350, and 500 mg) of paracetamol and 10 sleeping pills were purchased. According to approximate estimates, the total dose of paracetamol taken exceeded 250 mg/kg body weight. Diagnosis: acute household drugs poisoning (paracetamol, hypnotics). Suicidal attempt. Cut wounds of forearms of both hands. The gastric lavage and bowel cleansing were carried out. There were prescribed the antidote — ACC (acetylcysteine, NAC — 140 mg/kg/day); hepatoprotective remedies: thioctic acid (20 mg/kg/day), silibinin (20 mg/kg/day), ademetionine (400 mg/day), arginine glutamate (40%, 5.0 ml/day), dexamethasone (8 mg/day). After 24 hours, there developed a sharp increase in the level of ASAT — 1073 U/l (normal — up to 32 U/l), ALAT — 1116 U/l (normal — up to 33 U/l), GGTP — 57 (normal — up to 32 U/l) and decrease in prothrombin index (PTI) — 38.0 % (normal — 97–100 %), INR — 2 (normal — 0.85–1.35), APTCH — 34 (normal — 24.0–34.0 sec.). After 48 hours, the indicators reached maximum values: ASAT — 19,740 U/l, ALAT — 14,800 U/l, GGTP — 157 U/l. However, the indicator of PTI critically decreased to 13.0 %, indicators of INR increased — 4, APTCH — 48. At the same time, yellowing of the sclera of the eyes and skin developed; the enlargement of the abdomen, liver, ascites were observed; bloody vaginal discharge and decreased urine output appeared. The neurological status of the patient worsened; drowsiness and negativism were noted. During the ultrasound examination of abdominal organs, enlargement of the liver and the presence of free fluid were noted. After a consultation, it was decided to continue the treatment with antidotes, sorbents, glucose solutions, crystalloids, fresh frozen blood plasma. Besides, there were prescribed vitamin K, etamsylate, furosemide, spironolactone, dexamethasone, and pentoxifylline. On the fifth day of treatment, the positive dynamics of blood biochemical parameters was noted. ASAT — 240 U/l, ALAT — 3,495 U/l, PTI — 61 % stabilized, daily diuresis increased. On the 14th day of treatment, the second examination of abdominal organs showed positive dynamics, the normal size of the liver, pancreas, and kidney had no pathology; free fluid in the abdomen was not detected. A psychiatrist examined the patient. On the 16th day of treatment, the patient was discharged in satisfactory condition. At the time of discharge, the patient did not have any complaints. Consultation of a family physician, diet, and hepatoprotectors (silibinin) were recommended for one month. Abdominal ultrasound control and laboratory control of blood biochemical parameters were recommended to be performed one month later. The specialist's focus should be on the clinical signs of poisoning. The basic treatment for acute paracetamol poisoning is a specific antidote therapy, which is most effective in the first twelve hours after taking acetaminophen. In the world and domestic practice, ACC — N-acetylcysteine (N-acetyl-1-cysteine, NAC, acetylcysteine, LNAC) is used as an antidote. The mechanism of the antidote action of acetylcysteine is based on the ability of its SH reactive group to bind chemical radicals. Besides, acetylcysteine enhances the synthesis of glutathione, which is particularly valuable for paracetamol poisoning. Therefore, the use of ACCs is indicated in all cases of taking paracetamol at a dose of 5 g in adults and 100 mg/kg in children. ACC tablets or a solution are given in the first 12–72 hours at a dose of 140 mg/kg every 12 hours, for more than 72 hours after poisoning it is administered at a dose of 70 mg/kg every 12 hours. The estimated daily dose is 3,000–6,000 mg of ACC. Despite the decrease in the effectiveness of specific therapy at a later date, we consider it advisable to conduct even after 24–48 hours from the moment of poisoning for at least 1–3 days under the control of blood biochemical parameters (ASAT, ALAT, PTI). The duration of specific therapy is still a matter of debate. With the oral administration, it is recommended to continue for 72 hours, with intravenous administration within 24–48 hours. Current studies suggest the administration of antidotes throughout the paracetamol presence in a patient's body. The use of extracorporeal treatment, in our opinion, does not solve the problem of detoxication after paracetamol poisoning. However, some of the methods (hemodiafiltration, hemodialysis, and ultrafiltration) can help to correct the water-electrolyte balance, compensate for acidosis, reduce swelling and the effects of intoxication. ***Conclusions.*** The problem of acute paracetamol poisoning remains urgent in toxicology practice due to a significant increase in the number of such poisonings among patients of different age groups. Using an antidote, ACC (acetylcysteine, NAC) is effective in case of timely treatment of patients. The development of toxic hepatitis, pancreatitis and renal failure are typical complications of acute paracetamol poisonings and require complex treatment. The biomarkers of the toxic process are ASAT, ALAT, GGTP in blood, PTI, and INR.

Keywords: paracetamol; acute poisoning; acute liver failure; acetylcysteine