

Лечение острых отравлений парацетамолом

А.Ю. Симонова^{1,2} ✉, М.М. Поцхверия^{1,2,3}, М.В. Белова^{1,3}, К.К. Ильяшенко^{1,2}, В.В. Кулабухов¹,
Н.Е. Столбова¹, А.Е. Ключев¹

Отделение острых отравлений

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

² ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России»

Российская Федерация, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ

Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

✉ Контактная информация: Симонова Анастасия Юрьевна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: simonovatoxy@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на оптимизацию методов диагностики с целью прогноза развития поражения печени и совершенствование протоколов лечения, отравление парацетамолом представляет серьезную проблему в медицине, являясь наиболее частой причиной острой печеночной недостаточности во всем мире.

ЦЕЛЬ

Определить показания к применению ацетилцистеина (АЦЦ) при отравлениях парацетамолом и оценить эффективность 21-часового протокола его введения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 20 пациентов с острым отравлением парацетамолом (15 женщин и 5 мужчин), медиана возраста – 21,5 (19,8–32,3) года. Была проведена оценка уровня аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансфераз (АСТ) в крови на протяжении всего периода нахождения в стационаре, временного диапазона от момента приема парацетамола до госпитализации в стационар и начала введения ацетилцистеина (АЦЦ), концентрации парацетамола в крови и летальности. По уровню АЛТ и АСТ в крови пациенты были разделены на две группы: I группу составили 14 больных, у которых концентрация АЛТ и АСТ в течение всего периода наблюдения не превышала 50 Ед/л; у пациентов II группы (6 больных) отмечали увеличение уровня АЛТ и АСТ в крови более 50 Ед/л. Для оценки риска поражения печени использовали номограмму Рамэка–Мэтью 150. Для сравнения концентрации парацетамола в крови больных был рассчитан индекс парацетамола.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что у 10 пациентов с высоким риском поражения печени, которым в комплекс лечения входило применение 21-часовой схемы введения АЦЦ, гепатотоксический эффект отсутствовал. Использование АЦЦ по 21-часовому протоколу при исходно повышенных уровнях АЛТ и АСТ более 50 Ед/л ($n=4$) (25%) привело к быстрой положительной динамике лабораторных и клинических показателей. У 2 пациентов, несмотря на введение АЦЦ, наблюдали развитие поражения печени. При этом уровень парацетамола в крови у них был в 6,6 и 10,6 раза выше «лечебной» линии номограммы, а время от момента приема препарата до начала введения АЦЦ составило соответственно 8 и 20 часов. Факторами высокого риска развития гепатотоксического эффекта при отравлении парацетамолом являются: временной диапазон от момента приема препарата до начала введения АЦЦ и величина индекса парацетамола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показанием к применению ацетилцистеина при острых отравлениях парацетамолом является высокий риск поражения печени. Его критериями служат высокие дозы принятого парацетамола, повышенные концентрации АЛТ и АСТ при поступлении больных в стационар, при наличии возможности определения концентрации парацетамола в крови – увеличение величины индекса парацетамола более 1. Применение 21-часового протокола внутривенного введения ацетилцистеина эффективно при отравлении парацетамолом и раннее его использование в комплексе лечения практически всегда предотвращает развитие острой печеночной недостаточности.

Ключевые слова:

отравление парацетамолом, лечение отравления парацетамолом, ацетилцистеин, антидотная терапия

Ссылка для цитирования

Симонова А.Ю., Белова М.В., Ильяшенко К.К., Кулабухов В.В., Поцхверия М.М., Столбова Н.Е. и др. Лечение острых отравлений парацетамолом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022;11(2):249–257. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 АЦЦ — ацетилцистеин
 ИП — индекс парацетамола

КЛ — кишечный лаваж
 МНО — международное нормализованное отношение
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

АКТУАЛЬНОСТЬ

Парацетамол (*paracetamol, acetaminophen*) — безрецептурный обезболивающий и жаропонижающий препарат, широко используемый во всех странах в виде многочисленных лекарственных форм для монотерапии, а также в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками, антигистаминными и другими препаратами [1].

В настоящее время отравление парацетамолом (МКБ-10 –Т39.1) является актуальной проблемой токсикологии в связи со значительным увеличением числа их случаев во всем мире [2]. В Великобритании, США, Австралии и ряде европейских стран отравление парацетамолом является самой распространенной причиной острой печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени [3]. В РФ, напротив, до последнего времени отравления парацетамолом составляли довольно скромную долю в общей структуре экзотоксикозов. Так, их удельный вес еще в 2008 году составлял 0,67% среди всех отравлений и 18,4% — в группе Т39 «Анальгетирующие, жаропонижающие и противоревматические средства» [4]. Однако число отравлений парацетамолом за последние годы выросло в связи с появлением на отечественном фармацевтическом рынке большого числа разнообразных лекарственных форм, содержащих парацетамол, в том числе длительного действия, под разными торговыми названиями [4, 5].

При интоксикации парацетамолом под действием микросомальных ферментов печени образуется токсичный метаболит *N*-ацетил-*n*-бензохинонимин, который при приеме терапевтической дозы полностью инактивируется восстановленным глутатионом с образованием нетоксичных метаболитов. При интоксикации накопление *N*-ацетил-*n*-бензохинонимина происходит быстрее, чем восстановление глутатиона, метаболит начинает ковалентно связываться с белками гепатоцитов, вызывая их арилирование и, в итоге, некроз [6]. После приема внутрь токсических доз парацетамола всасывание происходит в течение 2 часов, максимальная сывороточная концентрация достигается в течение 4 часов. Установлено, что токсическая доза парацетамола составляет 7,5 г у взрослых и 150 мг/кг у детей [6]. Ряд авторов указывают на то, что гепатотоксический эффект возможен уже при приеме препарата в дозе от 4–5 г у взрослых или 125 мг/кг у детей при сопутствующих заболеваниях печени, постоянном приеме лекарственных средств, особенно являющихся индукторами цитохрома Р450 (барбитураты, изониазид, рифампицин, дифенин и др.), биологически активных добавок, анорексии и др. [6, 7].

Известно, что ацетилцистеин (АЦЦ) является эффективным антидотом при отравлении парацетамолом. Он восполняет запасы глутатиона и связывается с токсичным метаболитом с последующим превращением его в нетоксичные соединения с цистеином и меркаптопуриновой кислотой [6]. В последние годы представляет большой интерес применение различных схем введения АЦЦ [7–10]. Современные подходы к решению данной проблемы связаны с вопросами, касающимися пути и длительности введе-

ния АЦЦ, его безопасности, а также эффективности. Противоречивые данные встречаются в литературе и по поводу применения активированного угля [11, 12]. В разных странах используют различные протоколы лечения отравления парацетамолом. Отсутствие убедительных данных об оптимальном комплексе лечения острых отравлений парацетамолом побудило нас провести это исследование.

Цель: определить показания к применению АЦЦ при отравлениях парацетамолом и оценить эффективность 21-часового протокола его введения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование на базе отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В.Склифосовского в период апрель–сентябрь 2021 года. Обследованы 20 пациентов с острым отравлением парацетамолом, которые поступили в стационар после одномоментного приема таблеток «Парацетамол» или комбинированных лекарственных препаратов, содержащих действующее вещество — парацетамол («Триган Д», «Пенталгин», «Цитрамон») в дозе более 7,5 г (табл. 1). В исследование включены 15 женщин (75%) и 5 мужчин (25%). Медиана возраста пациентов составила 21,5 (19,8–32,3) года, *min* — 16 лет, *max* — 71 год.

Конечные точки исследования: уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), международного нормализованного отношения (МНО) в крови на протяжении всего периода нахождения в стационаре, временной диапазон от момента приема парацетамола до госпитализации в стационар и начала введения АЦЦ, концентрация парацетамола в крови и летальность. По уровню АЛТ и АСТ в крови пациенты были разделены на две группы: I группу составили 14 человек, у которых концентрация АЛТ и АСТ в течение всего периода наблюдения не превышала 50 Ед/л; у пациентов II группы (6 человек) отмечали увеличение уровня АЛТ и АСТ в крови более 50 Ед/л.

Концентрацию парацетамола в крови у всех пациентов определяли при поступлении в стационар методом хромато-масс-спектрометрии на приборе *Agilent 7890 B* с масс-селективным детектором *5977B* после экстракционного выделения из крови. Повторное определение уровня парацетамола в крови проводили больным, которым в комплекс лечения входило введение АЦЦ (через 21 час после начала введения).

После определения концентрации парацетамола в крови для оценки риска поражения печени в нашем исследовании мы использовали номограмму Рамэка–Мэтью 150 (рис. 1) [12]. Из рисунка видно, что прямая («лечебная») линия начинается от 150 мкг/мл (через 4 часа от момента приема), проходит через 37,5 мкг/мл (через 12 часов) и заканчивается в точке 4,7 мкг/мл (через 24 часа). «Лечебная» линия соответствует критическим значениям концентрации парацетамола в крови, при которых риск поражения печени высок и необходимо применение антидотной терапии [13]. Номограмму применяли у пациентов, которым был

определен уровень парацетамола в крови в период между 4 и 24 часами от момента его приема. Авторами при построении номограммы период полувыведения парацетамола принимался равным 4 часам [6, 14, 15].

Для сравнения концентрации парацетамола в крови больных был рассчитан индекс парацетамола (ИП), в связи с тем, что временной диапазон от момента приема препарата до химико-токсикологического исследования у каждого пациента был разным. ИП для каждого больного рассчитывали как соотношение сывороточной концентрации парацетамола к уровню парацетамола, соответствующего «лечебной» линии по номограмме Рамэка–Мэтью 150 в данное время.

$$\text{Индекс парацетамола} = \frac{\text{Сывороточная концентрация парацетамола}}{\text{Сывороточная концентрация парацетамола, крови, соответствующая «лечебной» линии номограммы Рамэка–Мэтью в данное время}}$$

Введение АЦЦ проводили внутривенным (в/в) путем по 21-часовой схеме пациентам, у которых концентрация парацетамола была выше «лечебной» линии по номограмме Рамэка–Мэтью 150 или ИП более 1. Введение АЦЦ осуществляли в три этапа: 1-й — насыщающая доза АЦЦ в первые 60 минут (150 мг/кг), 2-й — поддерживающая доза 50 мг/кг в течение 4 часов, 3-й — 100 мг/кг в течение 16 часов. Суммарная доза АЦЦ составила 300 мг/кг. При повторном обнаружении в крови концентрации парацетамола более 10 мкг/мл через 21 час после начала введения АЦЦ или повышения уровня в крови АЛТ и АСТ более чем в 2 раза продолжали в/в введение АЦЦ по 21-часовому протоколу.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью программы *IBM SPSS Statistics 26.0*. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро–Уилка ($n \leq 50$). При нормальном распределении определяли среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (SD). Для непараметрических данных определяли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля в виде $Me (Q_1 - Q_3)$. Категориальные данные представлены в виде n (%). Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием критерия Манна–Уитни (кр. $M-W$) (независимые группы). Для оценки силы связей между различными показателями проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Уровень значимости принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты свидетельствовали, о том что медиана времени от момента перорального приема парацетамола до госпитализации в стационар составила 5 (2,88–12,5) часов (табл. 1). Медиана дозы парацетамола при приеме внутрь — 15,5 (10,0–21,9) грамма.

На момент госпитализации в стационар больные предъявляли жалобы на тошноту, рвоту в 80% случаев ($n=16$), 17 пациентов (85%) — на головокружение, в 25% случаев ($n=5$) больные отмечали наличие головной боли, у одного пациента наблюдали иктеричность склер. В 2 случаях регистрировали угнетение сознания по шкале комы Глазго до умеренной комы — 6–8 бал-

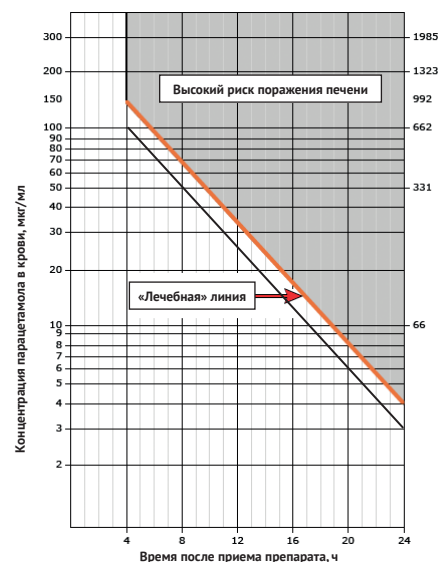


Рис. 1. Номограмма Рамэка–Мэтью для определения риска поражения печени при остром отравлении парацетамолом
Fig. 1. Rumack-Matthew nomogram for determining the risk of liver damage in acute paracetamol poisoning

Таблица 1

Характеристика пациентов с острым отравлением парацетамолом

Table 1

Characteristics of patients with acute paracetamol poisoning

Показатели	Значения
Количество пациентов	20
Возраст, полных лет, Me ($Q_1 - Q_3$)	21,5 (19,8–32,3)
Вес, кг $M \pm SD$	59,3 \pm 10,9
Принятая доза парацетамола, г Me ($Q_1 - Q_3$)	15,5 (10,0–21,9)
Принятая доза парацетамола, г/кг Me ($Q_1 - Q_3$)	0,29 (0,16–0,43)
Пациенты в алкогольном опьянении, n (%)	3 (15)
Пациенты с комбинированным приемом парацетамола и других лекарственных препаратов, n (%)	6 (30)
Время от момента приема до госпитализации в стационар, ч Me ($Q_1 - Q_3$)	5 (2,88–12,5)
Индекс парацетамола, Me ($Q_1 - Q_3$) ($n=16$)	1,86 (0,93–3,6)
Уровень АЛТ, АСТ при поступлении в стационар < 50 Ед/л, n (%)	16 (80)

Примечания: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза
Notes: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase

лов. У них было диагностировано комбинированное отравление парацетамолом и препаратами психофармакологического действия.

Медиана индекса парацетамола составила 1,86 (0,93–3,6) ($n=16$). У 4 пациентов этот показатель не рассчитывали по следующим причинам: у 2 больных по техническим причинам концентрацию в крови парацетамола определить не представлялось возможным; у 2 пациентов от момента приема парацетамола до госпитализации в стационар прошло более 24 часов, и поэтому номограмму Рамэка–Мэтью не применяли. У 12 пациентов (60%) индекс парацетамола был более 1, таким образом, исходная концентрация парацетамола превышала «лечебную» линию по номограмме Рамэка–Мэтью 150, при этом у 7 (35%) — более чем в 2 раза ($ИП > 2$). У 4 больных индекс парацетамола был менее 1 (0,64; 0,16; 0,3; 0,26), что свидетельствовало о

содержании парацетамола в крови у них ниже «лечебной» линии по номограмме Рамэка–Мэтью 150 и низким риске поражения печени.

При химико-токсикологическом исследовании в 6 случаях (30%) в крови были качественно обнаружены препараты психофармакологического действия (фенобарбитал, хлорпротиксен, финлепсин и др.), салицилаты. У 3 больных обнаружен этанол в биосредах (в г/л): 0,69 в моче и 1,32 в крови; 2,06 в моче и 3,2 в крови; 1,44 в моче и 2,17 в крови.

Сведения о методах лечения пациентов с отравлением парацетамолом приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, промывание желудка на догоспитальном этапе (3–9 часов с момента приема препарата) проводили у 13 пациентов (65%). Обнаружено, что у них медиана индекса парацетамола в 2,55 ниже, чем у тех больных, которым его не применяли (1,22 (0,61–2,58) против 3,12 (2,16–3,6) ($p < 0,05$). В комплекс лечения у 7 пациентов входило применение активированного угля на догоспитальном этапе, при этом только в 3 случаях имело место его введение в первые 4 часа. ИП у этих больных составил 3,3; 6,6 и 1,86.

В 100% случаях при поступлении в стационар проводили беззондовый кишечный лаваж (КЛ) с использованием энтерального раствора [4]. Общий объем раствора составлял от 3 до 4,5 л. Процедура КЛ продолжалась в среднем 3 часа. Пациенты переносили ее удовлетворительно, реакций и осложнений не было.

Введение АЦЦ входило в комплексную терапию у 16 пациентов (80%). В 4 случаях в связи с низким содержанием парацетамола в крови (ниже «лечебной» линии) АЦЦ не применяли. Поражения печени у этих больных впоследствии не наблюдали. Медиана времени от момента приема парацетамола до начала введения АЦЦ составила 11,0 (8,0–18,5) часов. В одном случае (5%) введение АЦЦ через 1 час прекратили в связи с развитием аллергической реакции в виде появления папулезной сыпи. Через час введение АЦЦ возобновили со скоростью 50 мг/кг, аллергической реакции

повторно не наблюдали. В 6 случаях (30%) продолжали внутривенную инфузию АЦЦ после 21-часовой схемы (42 часа) в связи нарастанием содержания АЛТ и АСТ в крови более чем в 2 раза по сравнению с референсными значениями или обнаружением сывороточной концентрации парацетамола более 10 мкг/л через 21 час после начала введения АЦЦ. У одного пациента 3-кратно проводили 21-часовую схему введения АЦЦ в связи со значительным увеличением уровня АЛТ, АСТ и изменением показателей, свидетельствующих о поражении печени.

Полученные результаты показали, что у 6 пациентов (30%) с отравлением парацетамолом наблюдалось развитие гепатотоксического эффекта. Как видно из табл. 3, имеет место большой разброс представленных показателей, что не дает возможности выделить ведущие критерии риска поражения печени при отравлении парацетамолом.

Таблица 2

Методы лечения пациентов с отравлением парацетамолом

Table 2

Methods of treatment of patients with paracetamol poisoning

Показатели	Значения
Промывание желудка, n (%)	13 (65)
Введение активированного угля, n (%)	7 (35)
Кишечный лаваж, n (%)	20 (100)
Введение АЦЦ по 21-часовому протоколу, n (%)	16 (80)
2-кратное введение АЦЦ по 21-часовому протоколу (42 часа), n (%)	6 (30)
3-кратное введение АЦЦ по 21-часовому протоколу (72 часа), n (%)	1 (5)
Время до начала лечения АЦЦ, ч Ме (Q_1 – Q_3)	11,0 (8,0–18,5)

Примечание: АЦЦ – ацетилцистеин

Note: АЦЦ – acetylcysteine

Таблица 3

Общая характеристика пациентов с развитием гепатотоксического эффекта при отравлении парацетамолом

Table 3

General characteristics of patients with the development of a hepatotoxic effect in paracetamol poisoning

Пациент, возраст	Пол	Вес, кг	Время от момента приема до госпитализации в стационар, ч	Принятая доза парацетамола, г	Индекс парацетамола	Прием других токсикантов	Уровень АЛТ при поступлении в стационар, Ед/л	Уровень АСТ при поступлении в стационар, Ед/л	Время до начала введения АЦЦ, ч	Количество протоколов АЦЦ	Методы искусственной детоксикации	Пик АЛТ, Ед/л	Пик АСТ, Ед/л	Пик МНО
К., 18 лет	ж	50	10	18	1,22	–	56,44	86,9	11	2	–	826,16	584,76	1,77
К., 23 года	м	67	3	20	6,6	–	10,61	15,91	8	2	–	898,59	599,67	1,53
В., 34 года	ж	53	48	10	– (концентрация парацетамола при поступлении – 7,71 мкг/мл)	–	3546	4239,79	62	2	плазмо-обмен	6239	9836,23	2,1
М., 29 лет	ж	75	4,5	50	10,6	финлепсин	18	23	24	2	–	1322	379,43	2,55
Ч., 32 года	ж	49	24	неизв.	– (концентрация парацетамола при поступлении – 25,2 мкг/мл)	барбитураты, хлорпро-тиксен	297,62	136,02	28	2	–	421,54	148,12	1,34
И., 32 года	м	58	15	44	8,13	фенобар-битал	79,49	78,03	17	3	–	3238	1667	1,95

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЦЦ – ацетилцистеин; МНО – международное нормализованное отношение

Notes: АЛТ – alanine aminotransferase, АСТ – aspartate aminotransferase, АЦЦ – acetylcysteine, МНО – international normalized ratio

Результаты сравнительной оценки факторов, влияющих на развитие гепатотоксического эффекта, и длительности лечения между группами пациентов, у которых уровни АЛТ и АСТ были менее 50 Ед/л (I группа) и более 50 Ед/л (II группа) в течение периода наблюдения, представлены в табл. 4.

Медиана срока госпитализации всех пациентов в ОРИТ составила 2,5 (2,0–3,5) суток, при этом у больных с гепатотоксическим эффектом этот показатель был больше в 1,4 раза: (3,5 (2,0–5,0) против 2,5 (1,25–3,0) суток ($p=0,289$)). Медиана продолжительности госпитализации пациентов с острым отравлением парацетамолом составила 4 (3,75–8,25) суток. При сравнительной оценке у больных с поражением печени этот показатель был выше в 2,25 раз (9,0 (8,25–9,75) против 4,0 (3,25–4,75) суток ($p=0,044$)).

Статистический анализ показал, что доза парацетамола у пациентов с развитием гепатотоксического эффекта после отравления парацетамолом была в 1,3 выше по сравнению с пациентами группы I. Время до начала введения АЦЦ было в 2,5 раза выше у пациентов с уровнем АЛТ более 50 Ед/л по сравнению с больными, у которых уровень АЛТ был ниже указанных значений: 20,5 (11,0–28,0) против 8,0 (7,5–17,0) часов ($p=0,048$) (рис. 2).

Выявлено статистически значимое увеличение значений индекса парацетамола в 5,4 раза у пациентов с развитием гепатотоксического эффекта по сравнению с пациентами, не имеющими данного осложнения ($p=0,032$) (рис. 3).

Развитие печеночной энцефалопатии, острого почечного повреждения ни в одном случае не зарегистрировано. Показаний для трансплантации печени не было. В одном случае был проведен сеанс плазмообмена. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Корреляционный анализ показал, что имела место средней силы (по Чеддоку — заметная сила корреляционной связи) теснота связи между повышением уровня АЛТ в течение периода наблюдения и индексом парацетамола — $r=0,574$ ($p=0,016$), повышением уровня АЛТ и временем до начала введения АЦЦ — $r=0,527$ ($p=0,044$). Определена корреляционная связь слабой силы между повышением содержания АЛТ в крови и возрастом ($r=0,326$, $p=0,161$). Теснота связи средней силы обнаружена между индексом парацетамола и временем до начала введения АЦЦ — $r=0,570$ ($p=0,053$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые парацетамол появился как жаропонижающее и анальгезирующее средство в 1950-е годы. Случай первого отравления парацетамолом задокументирован в 1966 году в Шотландии. В то время патофизиологические механизмы поражения печени, связанные с токсическим действием препарата, были неизвестны. В 70-е годы с помощью экспериментальных исследований ученые установили основные пути метаболизма парацетамола и механизм токсического поражения печени, в результате чего появились номограммы, иллюстрирующие зависимость развития гепатотоксичности от дозы принятого препарата. В настоящее время, несмотря на оптимизацию методов диагностики с целью прогноза развития поражения печени и совершенствование протоколов лечения, отравление парацетамолом представляет серьезную проблему в

Таблица 4

Факторы, влияющие на развитие поражения печени, длительность лечения у больных с отравлением парацетамолом

Table 4

Factors affecting the development of liver damage, duration of treatment in patients with paracetamol poisoning

Показатели	Группа I (n=14)	Группа II (n=6)	P-value
Доза парацетамола, г	15,0 (7,5–20,0)	20,0 (18,0–44,0)	0,114
Время от момента приема парацетамола до госпитализации, часы	4,0 (2,63–9,5)	12,5 (5,88–21,8)	0,214
Срок пребывания в ОРИТ, сутки	2,5 (1,25–3,0)	3,5 (2,0–5,0)	0,289
Общий срок госпитализации, сутки	4,0 (3,25–4,75)	9,0 (8,25–9,75)	0,044*

Примечания: * — различия статистически значимы между показателями ($p<0,05$). Данные представлены в виде Me (Q_1-Q_3). ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Note: * — differences are statistically significant between the indicators ($p<0,05$). Data are presented as Me (Q_1-Q_3). ОРИТ — resuscitation and intensive care unit

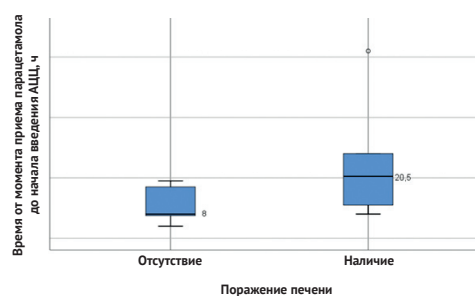


Рис. 2. Диаграмма размаха временного диапазона от момента приема парацетамола до начала введения ацетилцистеина в зависимости от наличия поражения печени

Fig. 2. Diagram of the time range between the moment of taking paracetamol and the initiation of ACC administration, depending on the presence of liver damage

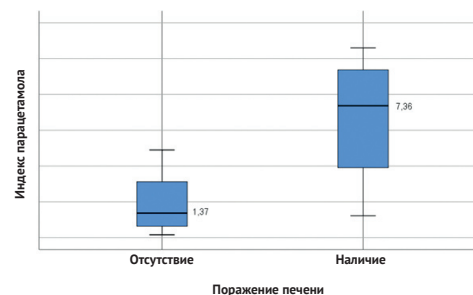


Рис. 3. Диаграмма размаха величины индекса парацетамола в зависимости от наличия/отсутствия поражения печени при отравлении парацетамолом

Fig. 3. Diagram of the range of paracetamol index value depending on the presence/absence of liver damage in case of paracetamol poisoning

медицине, являясь наиболее частой причиной острой печеночной недостаточности во всем мире [16, 17].

Существует мнение, что промывание желудка эффективно в первые часы после приема препарата за счет снижения абсорбции парацетамола [15]. Так, согласно Ю.В. Зобнину этот метод следует использовать в первые 6 часов с момента приема препарата [16]. Однако Р. Хоффман и соавт. утверждают, что промывание желудка нецелесообразно проводить в силу высокой скорости всасывания препарата и наличия эффективного антидота [6]. Наше исследование пока-

зало, что в раннем периоде проводить промывание желудка целесообразно, о чем свидетельствуют значения индекса парацетамола — в 2,55 ниже у пациентов, которым использовали данный метод.

Согласно ряду исследований, активированный уголь следует применять в первые 4 часа с момента приема парацетамола, так как это способствует сокращению числа больных с сывороточной концентрацией парацетамола выше критического уровня. В нашем исследовании мы не смогли оценить эффективность применения активированного угля в первые 4 часа после передозировки в связи с небольшим количеством пациентов в данной группе. Однако следует отметить, что в 3 случаях раннего применения активированного угля концентрация парацетамола в крови превышала «лечебную» линию в 1,86, 3,3 и 6,6 раза.

Кишечный лаваж проводили всем пациентам с целью детоксикации.

Уже в 70-е годы в США было установлено, что АЦЦ — это эффективный антидот при отравлении парацетамолом. С 1975 года во всем мире стали применять 3-этапную схему в/в введения АЦЦ [17]:

- 1-й этап — 150 мг/кг в течение 15 мин (60 мин);
- 2-й этап — 50 мг/кг в течение 4 часов;
- 3-й этап — 100 мг/кг в течение 16 часов.

В настоящее время АЦЦ рекомендуют включать в комплекс лечения в случае риска поражения печени, ориентируясь на дозу, время приема и концентрацию парацетамола в крови [6]. Показанием к введению АЦЦ является превышение уровня парацетамола в крови выше «лечебной линии» по номограмме Рамэка–Мэтью. В нашем исследовании мы использовали для прогноза риска поражения печени номограмму 150. Значения данной номограммы были приняты в руководстве по лечению парацетамолом в таких странах, как Канада, Австралия, Новая Зеландия и США [18, 19]. В 2012 году в Великобритании уровень сывороточной концентрации парацетамола через 4 часа после приема, при котором возможно развитие поражения печени, был снижен до 100 мкг/мл [19]. Ранее этот уровень 100 использовали только для лечения пациентов, страдающих хронической алкогольной интоксикацией и др. При отсутствии данных о точном времени приема и дозе показанием к антидотной терапии является наличие сывороточной концентрации парацетамола более 10 мкг/мл или клинико-лабораторных признаков поражения печени [6].

Существуют различные схемы введения АЦЦ. Однако до сих пор во многих странах «классическим» протоколом является 3-этапная схема. От перорального введения АЦЦ клиницисты отказываются и отдают предпочтение внутривенному, поскольку при этом курс терапии значительно короче (21 час против 72 часов), хотя доказано, что эффективность и безопасность обоих путей введения одинакова [10]. Результаты исследований по эффективности применения повышенных доз АЦЦ при «массивной» передозировке парацетамола носят противоречивый характер [20, 21].

В последние годы широко используется 12-часовая протокол в/в введения АЦЦ в 2 этапа. Суммарная доза АЦЦ по 2-этапной схеме, рекомендованной в 2020 г. в Австралии и Новой Зеландии, аналогична ранним протоколам, предусматривающим введение 300 мг/кг АЦЦ в сутки [18]. Результаты немногочисленных кли-

нических исследований показали, что эффективность 21-часового и 12-часового протоколов одинаковая, однако количество анафилактических реакций ниже при более коротком курсе введения АЦЦ. Согласно имеющимся данным, применение 12-часовой схемы сопровождается сокращением пребывания больных в ОРИТ и стационаре. В Великобритании этот метод вошел в рекомендации [9]. Однако для внедрения в мировую практику модифицированной 12-часовой схемы не хватило обоснований [10].

В нашем исследовании мы использовали стандартную 21-часовую схему введения АЦЦ у 16 пациентов. Полученные результаты показали, что в 37,5% случаев ($n=6$) произошло развитие гепатотоксического эффекта, при этом следует отметить, что в 4 случаях (22,2%) исходно были повышены уровни АЛТ и АСТ. У 2 пациентов (12,5%), несмотря на введение АЦЦ, впоследствии наблюдали развитие поражения печени. При этом следует отметить, что у них ИП составлял 6,6 и 10,6, что свидетельствует о высокой концентрации парацетамола в крови. Ранее крупные клинические исследования показали, что применение АЦЦ в первые 8 часов практически препятствуют развитию поражения печени [6]. Однако Cairney DG et al. было выявлено, что у пациентов с повышенными концентрациями парацетамола в плазме существует риск повреждения печени даже при своевременном внутривенном введении АЦЦ (в первые 8 часов) [22]. Angela L. et al. пришли к аналогичному выводу [7, 8]. Авторы исследования показали, что необходима более высокая доза АЦЦ при приеме высоких доз парацетамола (в 2 раза выше «лечебной линии» номограммы). Использование повышенных доз АЦЦ было связано со значительно более низким риском гепатотоксичности [OR: 0,27 (95% ДИ: 0,08–0,94)]. Соотношение шансов сохранялось при корректировке на время введения АЦЦ и ИП [7].

Анализ собственных данных показал, что наибольшее влияние на развитие гепатотоксического эффекта оказывали следующие факторы: время от момента приема парацетамола до момента введения АЦЦ, а также уровень парацетамола в крови. У пациентов с развитием поражения печени время до введения антидота и значение ИП были выше по сравнению со II группой больных, чем в группе больных ниже референсных значений в 2,5 и 5,4 раза соответственно ($p<0,05$, статистически значимо). Это согласуется с данными литературы [7, 8, 11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что показанием к применению ацетилцистеина при острых отравлениях парацетамолом является высокий риск поражения печени. Его критериями служат высокие дозы парацетамола, повышенные уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы при поступлении больных в стационар, а при наличии возможности определения концентрации парацетамола в крови — увеличение величины индекса парацетамола более 1. Применение 21-часового протокола внутривенного введения ацетилцистеина эффективно при отравлении парацетамолом и раннее его использование в комплексе лечения практически всегда предотвращает развитие острой печеночной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. У 10 пациентов (62,5%) с высоким риском поражения печени, которым в комплекс лечения входило применение 21-часовой схемы введения ацетилцистеина, не выявлено гепатотоксического эффекта.

2. Использование ацетилцистеина по 21-часовому протоколу у больных с исходно повышенными уровнями аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы более 50 Ед/л ($n=4$) (25%) обеспечило быструю положительную динамику лабораторных и клинических показателей.

3. Установлено, что у 2 пациентов (12,5%), несмотря на введение ацетилцистеина, в силу влияния кон-

центрационного и временного факторов, развилось поражение печени. При этом уровень парацетамола в крови у них был в 6,6 и 10,6 раза соответственно выше «лечебной» линии номограммы. Время от момента приема препарата до начала введения ацетилцистеина составило 8 и 20 часов соответственно.

4. Факторами высокого риска развития гепатотоксического эффекта при отравлении парацетамолом являются: временной диапазон от момента приема препарата до начала введения ацетилцистеина более 8 часов и величина индекса парацетамола более 2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, et al. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. *J Affect Disord.* 2020;276:699–706. PMID: 32871703 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.091>
- Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(8):879–892. PMID: 28447858 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>
- Mullins ME, Yeager LH, Freeman WE. Metabolic and mitochondrial treatments for severe paracetamol poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(12):1284–1296. PMID: 32762579 <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1798979>
- Лужников Е.А. (ред.) *Медицинская токсикология. Национальное руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Зотов П.Б., Любов Е.Б., Абузарова Г.Р., Скрыбин Е.Г., Кляшев С.М., Петров В.Г. Парацетамол как средство суицидальных действий в России и за рубежом. *Суицидология.* 2019;4(37):99–119.
- Хоффман Р., Котенко К.В. (ред.) *Экстренная медицинская помощь при отравлениях.* Москва: Практика; 2010.
- Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol.* 2017;55(10):1055–1065. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>
- Chiew AL, Isbister GK, Page CB, Kirby KA, Chan BSH, Buckley NA. Modified release paracetamol overdose: a prospective observational study (ATOM-3). *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(9):810–819. PMID: 29451045 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1439950>
- Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, Morrison EE, Wood DM, Dargan PI. Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EClinicalMedicine.* 2019;11:11–17. PMID: 31317129 <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2019.04.005>
- Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(2):91–98. PMID: 22320209 <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252> Erratum in: *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(4):359.
- Heard K, Dart R. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. UpToDate. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment> [Accessed November 23, 2021].
- Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55(6):871–876. PMID: 1134886
- Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J.* 1979;2(6198):1097–1100. PMID: 519512 <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6198.1097>
- Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology.* 2015;58(2):777–787. PMID: 23390034 <https://doi.org/10.1002/hep.26294>
- Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (aceta-minophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD003328. PMID: 29473717 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>
- Зобнин Ю.В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение. Иркутск; 2002.
- Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. *Toxicol Research.* 2019;8(4):489–498. PMID: 31341611 <https://doi.org/10.1039/c9tx00002j>
- Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Up-dated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175–183. PMID: 31786822 <https://doi.org/10.5694/mja.2.50428> PMID: 31786822
- Bateman DN, Dear JW, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin M, et al. Impact of reducing the threshold for acetylcysteine treatment in acute paracetamol poisoning: The recent United Kingdom experience. *Clin Toxicol.* 2014;52(8):868–872. PMID: 25200454 <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.954125>
- Marks DJB, Dargan PI, Archer JRH, Davies CL, Dines AM, Wood DM, et al. Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;85(6):1263–1272. PMID: 28002875 <https://doi.org/10.1111/bcp.13214>
- Downs JW, Cumpston KL, Kershner EK, Troendle MM, Rose SR, Wills BK. Clinical outcome of massive acetaminophen overdose treated with standard-dose N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(10):932–936. PMID: 33620007 <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1887493>
- Cairney DG, Beckwith HK, Al-Hourani K, Eddleston M, Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(5):405–410. PMID: 27108714 <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1159309>
- Khauland M-E, L'yuin N, Flomenbaum N., Goldfrank L: Kotenko KV (ed.) *Ekstrennaya meditsinskaya pomoshch' pri otravleniyakh.* Moscow: Praktika Publ.; 2010.]
- Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin Toxicol.* 2017;55(10):1055–1065. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>
- Chiew AL, Isbister GK, Page CB, Kirby KA, Chan BSH, Buckley NA. Modified release paracetamol overdose: a prospective observational study (ATOM-3). *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(9):810–819. PMID: 29451045 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1439950>
- Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, Morrison EE, Wood DM, Dargan PI. Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EClinicalMedicine.* 2019;11:11–17. PMID: 31317129 <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2019.04.005>
- Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(2):91–98. PMID: 22320209 <https://doi.org/10.3109/15563650.2012.659252> Erratum in: *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(4):359.

REFERENCES

- Casey D, Geulayov G, Bale E, Brand F, Clements C, Kapur N, et al. Paracetamol self-poisoning: Epidemiological study of trends and patient characteristics from the multicentre study of self-harm in England. *J Affect Disord.* 2020;276:699–706. PMID: 32871703 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.091>
- Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(8):879–892. PMID: 28447858 <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>
- Mullins ME, Yeager LH, Freeman WE. Metabolic and mitochondrial treatments for severe paracetamol poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(12):1284–1296. PMID: 32762579 <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1798979>
- Luzhnikov EA. (ed.) *Meditsinskaya toksikologiya. Natsional'noe rukovodstvo.* Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russ.).
- Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Scriabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Paracetamol Among the Means of Suicidal Actions in Russia and Abroad. *Suicidology.* 2019;4(37):99–119. (in Russ.).
- Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewis NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR (eds.). *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies.* New York: McGraw-Hill Medical; 2007. [Russ. ed.: Khoffman R, Nel'son L,

11. Heard K, Dart R. *Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment> [Accessed Nov 23, 2021].
12. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics*. 1975;55(6):871–876. PMID: 1134886
13. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J*. 1979;2(6198):1097–1100. PMID: 519312 <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6198.1097>
14. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013;58(2):777–787. PMID: 23390034 <https://doi.org/10.1002/hep.26294>
15. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2): CD003328. PMID: 29473717 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub5>
16. Zobnin YuV. *Otravlenie parasetamolom: klinika, diagnostika, lechenie*. Irkutsk; 2002. (in Russ.).
17. Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. *Toxicol Research*. 2019;8(4):489–498. PMID: 31341611 <https://doi.org/10.1039/c9tx00002j>
18. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust*. 2020;212(4):175–183. PMID: 31786822 <https://doi.org/10.5694/mja2.50428> PMID: 31786822
19. Bateman DN, Dear JW, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin M, et al. Impact of reducing the threshold for acetylcysteine treatment in acute paracetamol poisoning: The recent United Kingdom experience. *Clin Toxicol*. 2014;52(8):868–872. PMID: 25200454 <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.954125>
20. Marks DJB, Dargan PI, Archer JRH, Davies CL, Dines AM, Wood DM, et al. Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1263–1272. PMID: 28002875 <https://doi.org/10.1111/bcp.13214>
21. Downs JW, Cumpston KL, Kershner EK, Troendle MM, Rose SR, Wills BK. Clinical outcome of massive acetaminophen overdose treated with standard-dose N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59(10):932–936. PMID: 33620007 <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1887493>
22. Cairney DG, Beckwith HK, Al-Hourani K, Eddleston M, Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(5):405–410. PMID: 27108714 <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1159309>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Симонова Анастасия Юрьевна

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-4736-1068>, simonovatoxy@mail.ru;
25%: разработка концепции и дизайна исследования, составление черновика, окончательное утверждение рукописи

Почхверия Михаил Михайлович

кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0003-0117-8663>, potskhveriya@mail.ru;
20%: анализ и интерпретация данных

Белова Мария Владимировна

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО; <https://orcid.org/0000-0002-0861-5945>, manibel@gmail.ru;
15%: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных

Ильяшенко Капиталина Константиновна

доктор медицинских наук, профессор, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-6137-8961> toxikara@mail.ru;
15%: сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных

Кулабухов Владимир Витальевич

кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-1769-7038>, kulabuhovvv@sklif.mos.ru;
10%: анализ и интерпретация данных

Столбова Наталья Евгеньевна

заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии для экстренной детоксикации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-2666-0560>, stolbovane@sklif.mos.ru,
10%: сбор данных

Клюев Александр Евгеньевич

кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-3086-4972>, xtlsklif@mail.ru;
5%: сбор данных

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

On the Treatment of Acute Poisoning With Paracetamol

A.Yu. Simonova^{1,2} ✉, M.M. Potkhveriya^{1,2,3}, M.V. Belova^{1,3}, K.K. Ilyashenko^{1,2}, V.V. Kulabuhov¹, N.Y. Stolbova¹, A.E. Klyuev¹

Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

² Scientific and Practical Toxicology Center of Federal Medical and Biological Agency

3, B. Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

2/1 b. 1, Barrikadnaya Str., Moscow, 123242, Russian Federation

✉ **Contacts:** Anastasia Yu. Simonova, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: simonovatoxy@mail.ru

BACKGROUND Currently, despite the optimization of diagnostic methods in order to predict the development of liver damage, improvement of treatment protocols, paracetamol poisoning is a serious problem in medicine, being the most common cause of acute liver failure worldwide.

AIM OF STUDY To determine the indications for the use of acetylcysteine in paracetamol poisoning and evaluate the effectiveness of the 21-hour protocol for its administration.

MATERIAL AND METHODS We examined 20 patients with acute paracetamol poisoning (15 women and 5 men), the median age was 21.5 (19.8–32.3) years. ALT and AST were assessed during the entire period of stay in the hospital, the time period from the moment of taking paracetamol to hospitalization and the beginning of the administration of ACC, the concentration of paracetamol in the blood, and mortality. According to the level of ALT and AST in the blood, the patients were divided into 2 groups: Group I consisted of 14 patients, in whom the concentration of ALT and AST during the entire observation period did not exceed 50 U/L; in Group II (6 patients), an increase in the level of ALT and AST in the blood of more than 50 U/L was observed. To assess the risk of liver lesion, the Rumack-Matthew nomogram was used. To compare the concentrations of paracetamol in the blood of patients, the paracetamol index was used.

RESULTS It was found that in 10 patients with a high risk of liver damage, who were treated with a 21-hour regimen of ACC administration, no hepatotoxic effect was found. The use of ACC according to a 21-hour protocol in patients with initially elevated ALT and AST levels of more than 50 U/L (n = 4) (25%) led to a rapid positive dynamics of laboratory and clinical parameters. It was found that in 2 patients, despite the introduction of ACC, the development of liver damage was observed. At the same time, the level of paracetamol in their blood was 6.6 and 10.6 fold higher than the “therapeutic” line of the nomogram, and the time from the moment of taking the drug to the beginning of the administration of ACC was 8 and 20 hours. High risk factors for the development of hepatotoxic effect in case of paracetamol poisoning are the time range from the moment of taking the drug to the beginning of the administration of ACC and the value of the paracetamol index.

CONCLUSION Indications for the use of acetylcysteine in acute poisoning with paracetamol is a high risk of liver damage. Its criteria are high doses, increased concentrations of ALT and AST when patients are admitted to the hospital; if it is possible to determine the concentration of paracetamol in the blood, an increase in the value of the paracetamol index is more than 1. The use of a 21-hour protocol of intravenous administration of acetylcysteine is effective in case of paracetamol poisoning and its early use in the complex of treatment almost always prevents the development of acute liver failure.

Keywords: paracetamol poisoning, treatment of paracetamol poisoning, acetylcysteine, antidote therapy

For citation Simonova AY, Potkhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabuhov VV, Stolbova NY et al. On the Treatment of Acute Poisoning With Paracetamol. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2022;11(2):249–257. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Anastasia Yu. Simonova	Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-4736-1068 , simonovatoxy@mail.ru; 25%, development of the concept and design of the study, drafting of the manuscript, final approval of the manuscript
Mikhail M. Potkhveriya	Candidate of Medical Sciences, Head of the Scientific Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor at the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation; https://orcid.org/0000-0003-0117-8663 , potkhveriya@mail.ru; 20%, data analysis and interpretation
Maria V. Belova	Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor at the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russian Federation; https://orcid.org/0000-0002-0861-5945 , maniabel@gmail.ru; 15%, collection and processing of material, analysis and interpretation of data
Kapitalina K. Ilyashenko	Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Consultant of the Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6137-8961 , toxikapa@mail.ru; 15%, collection and processing of material, analysis and interpretation of data
Vladimir V. Kulabuhov	Candidate of Medical Sciences, Docent, Leading Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1769-7038 , kulabuhovvv@sklif.mos.ru; 10%, analysis and interpretation of data
Natalya Y. Stolbova	Head of the Intensive Care Unit for Emergency Detoxication for Emergency Detoxication, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-2666-0560 , stolbovane@sklif.mos.ru; 10%, data collection
Aleksandr Y. Klyuyev	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3086-4972 , xtlsklif@mail.ru; 5%, data collection

Received on 19.01.2022

Review completed on 11.02.2022

Accepted on 29.03.2022

Поступила в редакцию 19.01.2022

Рецензирование завершено 11.02.2022

Принята к печати 29.03.2022