

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-04

УДК: 615.06

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НЕНАВМИСНОГО ПЕРЕДОЗУВАННЯ ПАРАЦЕТАМОЛУ

Коновалова Н.В.<sup>1</sup>, Стопінчук О.В.<sup>1</sup>, Мазур Ю.П.<sup>2</sup>, Гончаров О.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Центрального регіону (вул. Князів Коріатовичів, 185, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: nina.konvalova26@gmail.com

Статтю отримано 20 серпня 2019 р.; прийнято до друку 01 жовтня 2019 р.

**Анотація.** Парацетамол - недорогий ефективний та зручний анальгетик - препарат "першого вибору" для лікування гострого і хронічного болю, дієвий антипіретик, який входить у топ-продажу в США та Європі. Парацетамол вважають безпечнішим препаратом порівняно з нестероїдними протизапальними засобами, особливо з точки зору ризику ураження нирок, шлунково-кишкового тракту та розвитку астми/бронхообструкції, навіть у пацієнтів високого ризику (літні люди, діти та вагітні жінки). З іншого боку, збільшення застосування препарату в останні роки викликало занепокоєння щодо його гепатотоксичності. Фактично, парацетамол-індуковані ураження печінки вийшли у лідери серед причин гострої печінкової недостатності. Мета роботи - на прикладі клінічного випадку продемонструвати важливість детального аналізу медикamentозного анамнезу в осіб з підозрою на токсичне ураження печінки. У статті на прикладі клінічного випадку ненавмисного передозування парацетамолу представлено механізми розвитку гепатотоксичності препарату, розглянуто фактори ризику, клініку передозування і принципи лікування. Вказано на важливість детального збору медикamentозного анамнезу у осіб з підозрою на токсичне ураження печінки. Наведено короткий перелік різних лікарських форм парацетамолу на фармацевтичному ринку. Наголошено про значну небезпеку комбінованих форм препарату для полегшення симптомів застуди, неопізнаність хворих щодо складників таких препаратів і різноманітність доз парацетамолу в таких засобах. Зроблено висновок про доцільність обмеження використання високодозових (понад 325 мг) форм парацетамолу. Таке зменшення кількості парацетамолу в одиниці дози скоротить ризик серйозного uszkodження печінки від ненавмисного передозування.

**Ключові слова:** парацетамол, гепатотоксичність, комбіновані форми парацетамолу.

### Вступ

Вже більше 60 років парацетамол (ацетамінофен, N-ацетил-р-амінофенол) незмінно знаходиться на світовому фармацевтичному ринку. Це недорогий, ефективний та зручний анальгетик - препарат "першого вибору" для лікування гострого і хронічного болю, дієвий антипіретик [1]. Він давно увійшов до складу кожної домашньої аптечки, а в комбінаціях з іншими анальгетиками (трамадол, гідрокодон) входить у топ-продажу рецептурних засобів США та Європи [2].

Парацетамол вважають більш безпечним препаратом порівняно з нестероїдними протизапальними засобами, особливо з точки зору ризику ураження нирок, шлунково-кишкового тракту та розвитку астми/бронхообструкції, навіть у пацієнтів високого ризику (літні люди, діти та вагітні жінки). З іншого боку, збільшення застосування препарату в останні роки викликало занепокоєння щодо його гепатотоксичності. Фактично, парацетамол-індуковані ураження печінки вийшли у лідери серед причин гострої печінкової недостатності [6].

Проблема токсичності парацетамолу актуальна і серед науковців. У бібліотеці PubMed на час написання статті було представлено 4187 публікацій щодо токсичності препарату і більше половини з них (2569) стосувались гепатотоксичності. Незважаючи на доведену роль токсичного метаболіту препарату (N-acetyl-p-benzoquinone imine NAPQI), визнано, що токсичність парацетамолу складається із багатоступеневих сигнальних шляхів, включаючи і метаболізм парацетамолу, оксидативний стрес, дисфункцію ендоплазматичного ретикулуму, автофагію, стерильне запалення, дисфункцію мікроцир-

куляції, компенсаторну регенерацію та генетичний поліморфізм [7].

На фармацевтичному ринку України зареєстровано 236 лікарських засобів (ЛЗ), що містять парацетамол, з них 81 препарат вітчизняного виробництва. Більшість (81,7%) ліків - це комбіновані препарати. У комбінаціях парацетамол поряд з Н1-гістаміноблокаторами, деконгестантами, протикашльовими чи відхаркуючими засобами, входить до складу засобів для полегшення симптомів застуди (114 лікарських форм). Для потужнішої анальгезії парацетамол пропонують поєднувати з кодеїном, кофеїном, дротаверином, дицикломіном, а для протизапального ефекту з іншими нестероїдними запальними засобами (ібупрофеном, диклофенаком). Наявність парацетамолу в різноманітних комбінаціях - факт, що не завжди відомий споживачам, які в результаті можуть ненавмисно передозувати парацетамол.

**Мета** дослідження - на прикладі клінічного випадку продемонструвати важливість детального аналізу медикamentозного анамнезу в осіб з підозрою на токсичне ураження печінки.

### Матеріали та методи

Хвора Ч., 47 років, госпіталізована в кардіологічне відділення ВМКЦ ЦР з приводу загострення гіпертонічної хвороби. Після отримання результатів біохімічного дослідження було виявлено безсимптомне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ 614 uL, АСТ 663 uL, ГГТ 166 uL та лейкопенія (2,0x10<sup>9</sup>/л). При дообстеженні маркерів вірусних гепатитів не виявлено, заперечує кон-

такт з кров'ю та токсичними речовинами. У медичній документації за місяць до госпіталізації аналогічні показники були в межах норми. Було проаналізовано медикаментозний анамнез: за 10 днів до госпіталізації жінка захворіла на ГРВІ. Щоб зменшити нежить, закладеність носа та біль у горлі приймала пакетики для симптоматичного лікування проявів застуди, які розчиняла в гарячій воді та пила протягом робочого дня (4 пакетики). Зі слів хворої, також для нормалізації температури приймала таблетки парацетамолу (по 2 таблетки в дозі 500 мг двічі). Оскільки зберігався сильний головний біль, то хвора додатково випила ацетилсаліцилову кислоту (1000 мг за добу). До того ж на висоті температури піднявся АТ до 170/110 мм рт. ст., який хвора самотійно намагалась нормалізувати (каптоприл, дібазол, корвалол). Доки стан не покращився пацієнтка періодично приймала комбіновані симптоматичні засоби ще 4 дні. Поступово за тиждень явища гострої респіраторної інфекції зменшились, але спостерігалась лабільність АТ, що і стало приводом для госпіталізації в кардіологічне відділення ВМКЦ ЦР.

Після аналізу отриманої інформації у хворої запідозрили токсичне ураження печінки, спричинене прийомом парацетамолу. Оскільки пацієнтка госпіталізована через тиждень після передозування препарату, то антидот не вводили. Було призначено патогенетичне лікування з використанням гепатопротектора - адеметионін по 50 мг двічі на добу, що допомогло знизити рівень амінотрансфераз (АЛТ 84 uL, АСТ 54 uL) і ГГТ (79 uL). У задовільному стані хвора була виписана додому.

### Результати. Обговорення

Добову дозу та загальну дозу парацетамолу в нашому випадку вирахувати важко - хвора не пам'ятала назв препаратів. На фармацевтичному ринку України наявний 71 комбінований лікарський засіб для симптоматичного усунення проявів застуди у вигляді саше чи пакетики, що містять парацетамол. Кількість парацетамолу коливається від 120 мг (для дітей) до 325-1000 мг (для дорослих). Ми припускаємо, що хвора приймала лише ліки для дорослих, отже могла отримати максимум 4 г парацетамолу, в комбінації з симпатоміметиками та/чи антигістамінними засобами і 1 г додатково у вигляді монопрепарату. Загалом за весь період лікування пацієнтка прийняла приблизно 6-9 г парацетамолу. Слід зауважити можливу негативну взаємодію препарату з фенобарбіталом, який є у складі корвалолу. Така взаємодія призводить до зростання кількості токсичного метаболіту, і, у свою чергу, збільшення гепатотоксичності препарату.

Парацетамол, як правило, викликає пряме ураження печінки [5]. Центрилобулярний гепатоцелюлярний некроз, викликаний реактивним метаболітом NAPQI, що в основному продукується CYP 2E1 - типова патологічна характеристика гепатотоксичності препарату [8]. У

терапевтичних дозах (до 4 г/доб.) токсичний метаболіт зв'язується з глутатіоном та виділяється через нирки. При виснаженні запасів глутатіону (передозування, хронічне вживання препарату, зловживання алкоголю) NAPQI швидко приєднується до клітинних білків, що призводить до важкої гепатоцелюлярної недостатності [9].

Клініка передозування парацетамолу має характерну еволюційну картину (4 фази), незалежно від наслідності. Мінімальна гепатотоксична доза для дорослих становить 7,5-10 г, потенційно летальна доза понад 20 г/доб. Спочатку специфічної симптоматики не спостерігається (1 фаза до 24 год.). Через 12-24 год. можуть з'явитися біль у животі та нудота. У наступні 24 год. (2 фаза) симптоми можуть покращитися, але амінотрансферази різко зростають (до 10 тис. ОД/л і вище). До 72-96 год. (3 фаза - печінкова) біохімічний підйом набуде свого піку разом з гіпераммонемією, сонливістю, ступором і комою, що супроводжується лактоацидозом, набряком головного мозку, грижею стовбура мозку та судинним колапсом. Пацієнти, що переживають критичний період (через 4-21 день), переходять у фазу відновлення і повністю виликовуються [3].

Враховуючи орієнтовну дозу парацетамолу, яку прийняла наша пацієнтка, та час звернення до стаціонару, у хворої спостерігалось мінімальне токсичне ураження печінки у вигляді безсимптомної елевації амінотрансфераз. Швидка нормалізація ферментів, позитивна відповідь на симптоматичну терапію вказують на сприятливий прогноз.

Розрізняють навмисні та ненавмисні випадки гепатотоксичності парацетамолу. Навмисне передозування препарату - це, як правило, разовий прийом надвисокої дози парацетамолу. Є поширеною формою спроби самогубства через низьку вартість та доступність. Ненавмисне передозування, яке часто зустрічається у дорослих та дітей, перевищує половину усіх зафіксованих випадків і, в першу чергу, пов'язане з неправильним застосуванням терапії та надмірним дозуванням протягом певного періоду часу; зазвичай більше 3 днів. До того ж у більшості повідомлень пацієнти використовували комбіновані безрецептурні засоби на основі парацетамолу [4].

Слід визнати, що більшість споживачів безрецептурних комбінованих препаратів не обізнані або і не намагаються читати, які саме складники і в яких дозах наявні у симптоматичних препаратах. Інші пацієнти можуть не бути поінформовані або не розуміють поняття максимальної рекомендованої добової дози чи не здогадуються про можливу гепатотоксичність парацетамолу при перевищенні дози, незважаючи на попереджувальні написи щодо дозування на етикетці чи упаковці.

Оскільки переважна кількість ненавмисних передозувань пов'язані саме з високодозовими та пролонгованими формами парацетамолу більшість країн призупиняють продаж вказаних ліків і залишають в обігу лише низькодозові форми та форми з негайним вивільненням [3].

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наявний клінічний випадок ще раз свідчить про необхідність детального збору медикаментозного анамнезу при порушенні функції печінки. З іншого боку, піднімає проблему безрецептурного відпуску високодозових форм парацетамолу.

Певно Україні слід взяти приклад з інших країн, які призупинили відпуск, а деякі і виробництво, високодозових (понад 325 мг) форм парацетамолу. Таке обмеження кількості парацетамолу в одиниці дози скоротить ризик серйозного ушкодження печінки від ненавмисного передозування.

## Список посилань - References

1. Agrawal, S., & Khazaeni, B. (2017). Acetaminophen Toxicity. StatPearls [Internet]. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>.
2. Cheung, C., Yu, A.-M., Ward, J. M., Krausz, K. W., Akiyama, T. E., Feigenbaum, L., & Gonzalez, F. J. (2005). The cyp2e1-humanized transgenic mouse: role of cyp2e1 in acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.*, 33, 449-457. DOI: 10.1124/dmd.104.002402.
3. Fisher, E. S., & Curry, S. C. (2019). Acetaminophen toxicity assessment and treatment. *Adv. Pharmacol.*, 85, 263-272. doi: 10.1016/bs.apha.2018.12.004.
4. Ghanem, C. I., Pérez, M. J., Manautou, J. E., & Mottino, A. D. (2016). Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol. Res.*, 109, 119-131. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.020.
5. Jaeschke, H., Duan, L., Akakpo, J. Y., Farhood, A., & Ramachandran, A. (2018). The role of apoptosis in acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem. Toxicol.*, 118, 709-718. doi: 10.1016/j.fct.2018.06.025.
6. Lee, W. M. (2013). Drug-induced acute liver failure. *Clin. Liver Dis.*, 17(4), 575-586. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.001.
7. Mingzhu Yan, Yazhen Huo, Shutao Yin, and Hongbo Hu. (2018). Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol.*, 17, 274-283. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.019.
8. Ni, H.-M., Williams, J. A., Jaeschke, H., & Ding, W.-X. (2013). Zonated induction of autophagy and mitochondrial spheroids limits acetaminophen-induced necrosis in the liver. *Redox Biol.*, 1, 427-432. doi: 10.1016/j.redox.2018.04.019.
9. Ramachandran, A., & Jaeschke, H. (2018). Acetaminophen toxicity: novel insights into mechanisms and future perspectives. *Gene Expr.*, 18, 19-30. doi: 10.3727/105221617X15084371374138.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕПРЕДНАМЕРЕННОГО ПЕРЕДОЗИРОВАНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА

Коновалова Н.В., Стопинчук А.В., Мазур Ю.П., Гончаров О.Л.

**Аннотация.** Парацетамол - недорогой эффективный и удобный анальгетик - препарат "первого выбора" для лечения острой и хронической боли, действенный антипиретик, который входит в топ-продажи в США и Европе. Парацетамол считают более безопасным препаратом по сравнению с нестероидными противовоспалительными средствами, особенно с точки зрения риска поражения почек, желудочно-кишечного тракта и развития астмы / бронхообструкции, даже у пациентов высокого риска (пожилые люди, дети и беременные женщины). С другой стороны, увеличение частоты применения препарата в последние годы вызвало обеспокоенность его гепатотоксичностью. Фактически, парацетамол-индуцированные поражения печени вышли в лидеры среди причин острой печеночной недостаточности. Цель работы - на примере клинического случая продемонстрировать важность детального анализа медикаментозного анамнеза у лиц с подозрением на токсическое поражение печени. В статье на примере клинического случая непреднамеренной передозировки парацетамолу представлены механизмы развития гепатотоксичности препарата, рассмотрены факторы риска, клиника передозировки и принципы лечения. Приведен краткий перечень различных лекарственных форм парацетамол на фармацевтическом рынке. Отмечено значительную опасность комбинированных форм препарата для облегчения симптомов простуды, неосведомленность больных относительно составляющих таких препаратов и многообразие доз парацетамол в таких средствах. Указано на важность детального сбора медикаментозного анамнеза у лиц с подозрением на токсическое поражение печени. Сделан вывод о целесообразности ограничения использования высокодозовых (более 325 мг) форм парацетамол. Такое уменьшение количества парацетамол в единице дозы сократит риск серьезного повреждения печени от непреднамеренной передозировки.

**Ключевые слова:** парацетамол, гепатотоксичность, комбинированные формы парацетамол.

## CLINICAL CASE OF UNINTENTIONAL OVERDOSE OF PARACETAMOL

Kononova N.V., Stopinchuk O.V., Mazur Y.P., Goncharov O.L.

**Annotation.** Paracetamol - an inexpensive effective and convenient analgesic - the first choice drug for the treatment of acute and chronic pain, an effective antipyretic, which is in the top sales in the US and Europe. Paracetamol is considered to be a safer drug than non-steroidal anti-inflammatory drugs, especially in terms of the risk of kidney, gastrointestinal and asthma/bronchial obstruction, even in high-risk patients (elderly, children and pregnant women). On the other hand, increased use of the drug in recent years has raised concerns about its hepatotoxicity. In fact, paracetamol-induced liver lesions are among the leading causes of acute liver failure. The purpose of the work is to demonstrate the importance of a detailed medical history analysis in individuals with suspected liver toxicity using a case study. In the article on the example of a clinical case of unintentional overdose of paracetamol the mechanisms of development of hepatotoxicity of the drug are presented, risk factors, clinic of overdose and principles of treatment are considered. The importance of detailed collection of medical history in individuals with suspected liver toxicity is indicated. The short list of different dosage forms of paracetamol in the pharmaceutical market is given. Significant danger of the combined forms of the drug for relieving the symptoms of colds, the lack of knowledge of patients regarding the constituents of such drugs and the variety of doses of paracetamol in such agents were emphasized. It is concluded that it is advisable to limit the use of high-dose (more than 325 mg) forms of paracetamol. Such a reduction in the amount of paracetamol per unit dose will reduce the risk of serious liver damage from unintended overdose.

**Keywords:** paracetamol, hepatotoxicity, combined forms of paracetamol.