

---

**PARACETAMOL POISONING – REVIEW**

---

**Olimpiada Atmazhova**

Medical University Pleven, Bulgaria, Department of Pharmacology and Toxicology

[oli-stancheva@yandex.ru](mailto:oli-stancheva@yandex.ru)**Evgenia Barzashka**

Medical College, Medical University Pleven, Bulgaria, Department of Pharmacology and Toxicology

[byrzashka@abv.bg](mailto:byrzashka@abv.bg)

**Abstract:** Paracetamol (acetaminophen) is included in more than 200 medicines of various trade names, including numerous preparations for children used as analgesic and antipyretic drugs. Poisoning usually occurs after taking a large single dose of paracetamol or combination paracetamol-containing preparations, and as a result of prolonged use of paracetamol in smaller doses by persons with increased sensitivity, alcohol abuse, diet error, or in combination with drugs, which affect its metabolism in the liver. Paracetamol poisoning is among the intoxications that have a latent period. Clinical manifestations of acute poisoning develop in stages. The intensity of the initial symptoms does not always determine the outcome of the disease. Paracetamol poisoning is a common cause of liver damage and is a leading etiologic factor in acute liver failure. The worldwide spread of poisoning with this drug is epidemic.

**Keywords:** paracetamol poisoning, liver damage, liver failure.

**ОТРАВЯНЕ С ПАРАЦЕТАМОЛ - ОБЗОР****Олимпиада Аتماжова**

Медицински Университет – Плевен, Катедра «Фармакология и токсикология»

[oli-stancheva@yandex.ru](mailto:oli-stancheva@yandex.ru)**Евгения Бързашка**

Медицински Колеж, Медицински Университет – Плевен, Катедра «Фармакология и токсикология»

[byrzashka@abv.bg](mailto:byrzashka@abv.bg)

**Абстракт:** Парацетамола (ацетаминофен) влиза в състава на повече от 200 лекарствени средства с различни търговски наименования, включително многобройни препарати за деца, използвани като аналгетични и антипиретични лекарства. Отравяне обикновено настъпва след прием на голяма еднократна доза парацетамол или комбинирани парацетамолсъдържащи препарати, както и в резултат на продължителна употреба на парацетамол в по-малки дози от лица с повишена чувствителност към лекарството, при злоупотреба с алкохол, диетична грешка или в комбинация с лекарства, които влияят на метаболизма му в черния дроб. Отравяването с парацетамол е сред интоксикациите, при които се наблюдава латентен период. Клиничните прояви на остро отравяне се развиват на етапи (стадии). Интензивността на първоначалните симптоми не винаги определят изхода от заболяването. Отравяне с парацетамол е честа причина за чернодробно увреждане и е водещ етиологичен фактор при остра чернодробна недостатъчност. В световен мащаб разпространението на отравянията с това лекарство носи епидемичен характер.

**Ключови думи:** отравяне с парацетамол, чернодробно увреждане, чернодробна недостатъчност.

**1. АКТУАЛНОСТ, ЕПИДЕМИОЛОГИЯ**

Парацетамола (ацетаминофен) влиза в състава на повече от 200 лекарствени средства с различни търговски наименования, включително многобройни препарати за деца, използвани като аналгетични и антипиретични лекарства<sup>1 2</sup> Умишленото или случайното отравяне с парацетамол е честа причина за чернодробно увреждане.<sup>3</sup> Във Великобритания и САЩ парацетамоловата интоксикация е водещ етиологичен фактор при

---

<sup>1</sup> Ellenhorn M. (2003) Medical toxicology. Diagnostics and treatment of human poisoning.

<sup>2</sup> Vergun O., Borisevich S., Kamyschnikov V., Acute paracetamol intoxication, diagnostics, Лабораторная диагностика. Восточная Европа, № 2 (14), 2015, с. 113-118.

<sup>3</sup> Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub3

остра чернодробна недостатъчност<sup>4 5 6</sup>, като между 1998 и 2003 г. в САЩ при 48% от случаите предозиранията са били случайни.**Error! Bookmark not defined.**

Годишно 56 хиляди американци развиват интоксикации, средно 458 случая завършват летално.<sup>6</sup>

В световен мащаб разпространението на отравянията с това лекарство носи епидемичен характер. Значително увеличение на броя на тези отравяния е отбелязано през последните 10-20 години във Франция, Дания, Норвегия и в други европейски държави.<sup>7</sup> В Русия, интоксикациите с парацетамол, регистрирани от токсикологичните центрове в Иркутск, Санкт Петербург и Екатеринбург, възлиза на 1.1% до 8.8% през 2003-2007 г.<sup>8</sup>

## 2. ИСТОРИЧЕСКА СПРАВКА

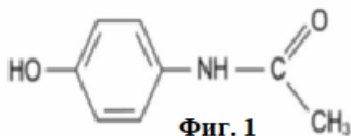
Както често се случва в медицината, историята на откриването на парацетамол е свързана с случайно съвпадение на обстоятелствата. През 1893 г., по погрешка на фармацевт, в състава на лекарство на пациент с хроничен болков синдром попадна странично химично съединение – ацетанилид. За щастие, пациентът не само не е пострадал, но и отбелязал изразено намаляване на болката.<sup>9 10</sup>

Harmon Northrop Morse синтезира парацетамол в университета Johns Hopkins в реакцията на редукция на р-нитрофенол от олово в ледена оцетна киселина още през 1877 г.<sup>11</sup>, но едва през 1887 г. клиничният фармаколог Джоузеф фон Меринг проучва парацетамола върху пациенти.<sup>12</sup> Парацетамола за първи път бил пуснат на пазара в Съединените Щати през 1953 г. от Sterling-Winthrop Co., който го позиционира като по-безопасен за деца и хора с язви, отколкото аспирин.**Error! Bookmark not defined.** През 1955 г. в САЩ компанията McNeil Laboratories започна да продава парацетамол под една от най-известните търговски марки «Tylenol». Във Великобритания парацетамолът е пуснат в продажба през 1956 г., от отдела Sterling Drug Inc. на компанията Frederick Stearns & Co под търговската марка "Panadol" и се отпуска само по лекарско предписание.<sup>9</sup>

Сред аналгетиците антипиретиците парацетамола продължава да бъде лидер на продажбите след 100 години от първата си клинична употреба и почти 60 години след широкото навлизане на потребителския пазар.<sup>13</sup>

## 3.1. ФАРМАКОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

### 3.1.1. Фармакодинамика



Парацетамол (парацетамол, ацетаминофен) – ненаркотичен аналгетик-антипиретик, парааминофенолно производно – N-ацетил-р-аминофенол (N-acetyl-p-aminophenol, 4'-hydroxyacetanilide), Фиг. 1. Бял или кремав прах, неразтворим във вода; лесно разтворим в алкохол, силно разтворим в мазнини, е много слаба киселина (pK 9.5).

По химичната структура е близък до фенацетин; вместо етоксилната група (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) съдържа хидроксилна група (OH) в пара положение на фенолното ядро.

<sup>4</sup> Femer R.E., Dear J.W., Bateman D.N. Management of paracetamol poisoning // BMJ. – 2011. – V. 342. – d2218.

<sup>5</sup> Larson AM; Polson J; Fontana RJ; et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, № 6. — С. 1364-72.

<sup>6</sup> Ryder SD, Beckingham IJ (2001). “ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Other causes of parenchymal liver disease”. BMJ. 322 (7281): 290—92.

<sup>7</sup> Ю. Зобнин, Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение, Иркутск, 2002, ISBN 5-93219-060-4,

<sup>8</sup> Зобнин Ю.В., Калмансон М.Л., Брусин К.М. Этиологическая структура острых отравлений по данным трех токсикологических центров // Сибирский мед. Журнал, (Иркутск). – 2007. – № 8. – С.74\_77.

<sup>9</sup> Ye. M. Shifman, A. L. Yershov, Paracetamol: Therapeutic Use and the Problem of Acute Intoxications, обща реаниматология, 2007, III; 1, с. 57

<sup>10</sup> Cahn, A; Hepp P (1886). “Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel”. Centralbl. Klin. Med. 7: 561—64.

<sup>11</sup> Milton Silverman, Mia Lydecker, Philip Randolph Lee. Bad Medicine: The Prescription Drug Industry in the Third World. — Stanford University Press, 1992. — P. 88–90. — ISBN 0804716692.

<sup>12</sup> Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S (Fall/Winter 2006). “Paracetamol: new vistas of an old drug”. 12 (3—4): 250—75. PMID 17227290.

<sup>13</sup> Prescott L. F. Paracetamol: past, present and future. Am. J. Ther. 2000; 7: 143—147.

Използва се като антипиретик (периферна вазодилатация и действие на нивото на предния хипоталамус), както и аналгетичен (периферен) агент със слаба противовъзпалителна активност, чрез намаляване на синтеза на простагландини.<sup>7</sup>

Аналгетичният ефект на парацетамол се проявява при серумна концентрация 10 µg/ml, а антипиретичния – при концентрация 4-18 µg/ml. Последният се обяснява с инхибирането на синтеза на простагландин E<sub>2</sub> в централната нервна система, поради директно потискане на активността на циклооксигеназа-2 или мембраната простагландинсинтетаза. Механизмът на обезболяващия ефект на парацетамола се дължи както на инхибирането на тези ензими, така и на непрякото му действие влияние върху серотонинергичното предаване.<sup>14</sup>

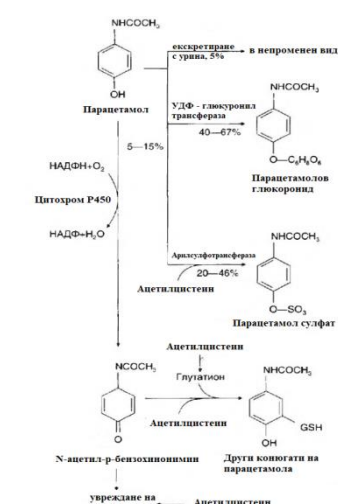
В периферните тъкани клетъчните пероксидази неутрализират ефекта на парацетамол върху COX, което обяснява почти пълната липса на противовъзпалителен ефект. Отсъствието на блокиращ ефект върху синтеза на простагландини в такива тъкани определя отсъствието на негативен ефект върху лигавицата на стомашно-чревния тракт и водно-солевия метаболизъм (задържане на Na<sup>+</sup> йони и вода).<sup>15</sup> Според някои автори, парацетамола е специфичен и единствен инхибитор на COX-3.<sup>16</sup> 9

### 3.1.2. Фармакокинетика

**3.1.2.1.Терапевтични дози.** Парацетамолът се абсорбира бързо, максималната серумна концентрация се достига в рамките на 45 минути (за течни форми - 30 минути). Абсорбцията на парацетамол с удължено действие е в рамките на 4 часа, а максималната серумна концентрация се достига за 1-2 часа. Времето за постигане на максималната серумна концентрация се увеличава с прием на храна, наркотични аналгетици или М-антихолинергици. Бионаличността на парацетамол при перорално приложение е 60-98%, максималната серумна концентрация при приемане на терапевтични дози е от 8 до 32 µg/ml. 10-30% от препаратите се свързва с плазмените протеини, при това при предозиране тази цифра не се променя.

Парацетамолът преминава през плацентарната и хематоенцефалната бариери. При първото преминаване през черния дроб се елиминира 25% от терапевтичната доза. Около 90% от парацетамола навлязъл в кръвното русло в черния дроб се подлага на конюгиране от глюкуронова киселина (40-67%) и сулфат (20-46%), образувайки неактивни метаболити, които след това се екскретират в урината.

Малка част от парацетамола се екскретира непроменен (<5%) и под формата на други неактивни метаболити. Останалата фракция, обикновено 5-15%, се окислява от



изоензимите на цитохром P450 (IIE1 и, в по-малка степен, IA6, IA2 и IIIA4) с образуването на **N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI)**. Този метаболит бързо се свързва с редуцирания глутатион и се екскретира в урината като нетоксични съединения с цистеин или меркаптопуринова киселина. Т 1/2 при приемане на терапевтични дози е около 2-3 часа, но при пациенти с увреждане на черния дроб може да е повече. **Error! Bookmark not defined.** 17 14<sup>17</sup>

При деца на възраст до 9–12 години преобладава сулфатният път на биотрансформация (40-60%), с увеличаване на дяла на глюкуронидния път от 10% при раждане до 50% до 12-годишна възраст. **Error! Bookmark not defined.** 7 18

**3.1.2.2.Токсични дози.** При предозиране абсорбцията на по-голямата част от парацетамола е в рамките на 2 часа, а максималната серумна концентрация обикновено се достига в рамките на 4 часа (в редки случаи - по-късно). Основна роля в развитието на отравянията играе насищането на метаболитни

<sup>14</sup> Robert S. Hoffman, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Lewis S. Nelson, Lewis R. Goldfrank, Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies, 10e, The McGraw-Hill, 2010, ISBN 978-0-07-128740-1

<sup>15</sup> N. V. Chandrasekharan, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, and Daniel L. Simmons COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression // Proc Natl Acad Sci. — USA, 2002. — T. 99, № 21. — C. 13926—13931.

<sup>16</sup> Davies N. M., Good R. L., Roupe K. A., Yáñez J. A. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? — not as easy as 1, 2, 3. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2004; 7 (2): 217—226.

<sup>17</sup> Bismuth Ch. Toxicologie Clinique, 5e édition.- Paris: Médecine-Science Flammarion, 2000.- P.92-102.

<sup>18</sup> Danel V., Barriot P. Les Intoxications Aiguës. Collection Anesthésie et Réanimation d'aujourd'hui. Volume 9. - Paris: Arnette, 1993.- P.345-353.

пътища, през които нормално се образуват нетоксични съединения. В случай на предозиране, образуването на NAPQI под действието на микрозомални чернодробни ензими нараства непропорционално на дозата парацетамол, в следствие на превишаване на максималната скорост на конюгиране със сулфат и глюкуронова киселина, т.е. случай на на предозиране натрупването NAPQI става по-бързо от възстановяването на глутатионовите резерви и този метаболит започва да се свързва ковалентно с хепатоцитните протеини, причинявайки тяхното арилиране. Това води до поредица от процеси, водещи до клетъчна смърт.<sup>14 19</sup>

Обикновено за остро предозиране с парацетамол се говори в случаите, когато цялата доза е приета еднократно или на няколко приема, за период от не повече от 4 часа. Минималните токсични дози парацетамол се считат за 7,5 g за възрастни (150 до 250 mg/kg) и 100 – 150 mg/kg за деца.<sup>14</sup> **Error! Bookmark not defined.** 7 4 <sup>19</sup>

#### 4. ТОКСИКОКИНЕТИКА И ТОКСИКОДИНАМИКА НА ПАРАЦЕТАМОЛА.

С използването на токсични дози парацетамол, неговото време на абсорбция и полуживотът се увеличават значително. При удължаването му до 4 часа, се откриват признаци на цитолиза на хепатоцитите и до 12 часа – често се развива чернодробна енцефалопатия. Метаболитните пътища на парацетамола остават същите, но значително се променя тяхното съотношение. От една страна, черният дроб, в условия на увеличено натоварване, освобождава в общия кръвоток по-малък брой метаболити и много по-голямо количество непроменен парацетамол. От друга страна, черният дроб е наситен с продукти от конюгация със сулфхидрилни групи и глюкуронова киселина, метаболизмът се променя с образуването на междинни токсични метаболити, продуциращи се в големи количества. Особено значение намира увеличаващото се количество на високореактивния нестабилен метаболит NAPQI, поради недостатъчния синтез или изчерпване на глутатионовия запас.<sup>7</sup> **Error! Bookmark not defined.**

#### 5. КЛИНИЧНА КАРТИНА

Отравянето с парацетамол е сред интоксикациите, при които се наблюдава латентен период. Клиничните прояви на остро отравяне се развиват на етапи (стадии). Интензивността на първоначалните симптоми не винаги определят изхода от заболяването.**Error! Bookmark not defined.**

**Стадий I** - начален (лек) - се развива през първите 2-4-12-24 часа, от момента на приема на токсичната доза от лекарството. Симптомите на интоксикация могат напълно да отсъстват. По-често се наблюдават коремна болка, гадене, повръщане, липса на апетит, слабост, сънливост. В повечето случаи интоксикацията не се развива по-нататък и пациента се възстановява напълно.

**Стадий II** - цитолитичен хепатит (умерена степен на тежест) - се развива 24-48 часа след приема на лекарството в по-висока доза или на фона на предишни чернодробни заболявания, злоупотреба с алкохол. Усилва се коремната болка (дифузна или локализирана в десния хипохондриум), появяват се гадене, повръщане, признаци на енцефалопатия, двустранна лумбалгия. Жълтеницата може да отсъства или да е умерена. Установено е повишаване на стойностите на ALAT и ASAT, билирубин, удължаване на протромбиновото време, креатининемия, хиперфосфатурия, протеинурия, олигурия. В много случаи проявите на този етап на отравяне не прогресират и е възможно възстановяване на функцията на увредените органи.

**Стадий III** - чернодробна недостатъчност (тежка степен) – от 3 – до 6 дни (72-96 часа) от момента на отравянето се развиват ясни признаци на чернодробна и бъбречно - чернодробна недостатъчност. Установено е повишаване на стойностите на ALAT и ASAT, достигащо максимума (20 или повече пъти от нормата, до 10 000 IU) на третия ден.

Отклонения от нормите на показателите, като ПТИ, билирубин, глюкоза, лактат, фосфат и рН на кръвта, по-точно от степента на повишаване на активността на аминотрансферазите, показват степента на чернодробна недостатъчност и позволяват да се определи прогнозата и тактиката за лечението. Смърт от остър чернодробна некроза обикновено настъпва на 3-5-ия ден след остро предозиране в резултат на полиорганна недостатъчност, кървене, сепсис или мозъчен оток.

Описани са фулминантни форми на токсично увреждане на черния дроб, които изискват решение на въпроса относно трансплантацията на органа.**Error! Bookmark not defined.** 1 5 7 14 **Error! Bookmark not defined.** **Error! Bookmark not defined.** **Error! Bookmark not defined.**

<sup>19</sup> Савьюк Ф., Данель В., Зобнин Ю.В, Острое Отравление Парацетамолом: Неотложная Помощь, Сибирский Медицинский Журнал, 2008, № 6, С 109

**Стадий IV** - Възстановяване. Преживелите претърпяват пълна регенерация на чернодробната тъкан, която обикновено отнема от няколко дни до няколко седмици. При 25% от пациентите с чернодробно увреждане и при повече от 50% от пациентите с чернодробна недостатъчност, се наблюдава нарушение на бъбречна функция. Други тежки клинични прояви, в допълнение към чернодробно и бъбречно увреждане не са характерни за отравяне с парацетамол.<sup>14</sup>

## 6. ДИАГНОЗА

Поставянето на диагнозата "отравяне с парацетамол" обикновено не е трудно, ако е известна анамнезата. При снемане на анамнеза е необходимо да се изясни приетото лекарство и неговата доза. От особено значение е информацията за времето (продължителността) на приема на лекарствения продукт. Получените данни следва да бъдат максимално пълно отразени в съпътстващите пациента документи. **Error! Bookmark not defined. Error! Bookmark not defined.**

От особено значение е динамичното изследване на нивата на билирубина и трансаминазната активност (ASAT, ALAT), креатинина и протромбина в кръвта. Определението на тези показатели се прави в момента на приемане на пациента, то се повтаря след 12 часа и се провежда ежедневно при тежки отравяния. Още при постъпването на пациента се взимат биологични материали (промивни води, кръв, урина) за токсико-химиче анализ, за определяне на концентрацията на препарата и динамичното му проследяване и сравнение.

**Токсо-химична диагноза.** Определянето на концентрацията на парацетамола в плазма има не само диагностично, но и юридическо значение и дава възможност да се прогнозира липсата или наличието на интоксикация с парацетамол и вероятната му тежест още на ранните етапи на интоксикацията (от 4 до 15-24 часа). От момента на поява на първото отравяне с парацетамол са използвани почти всички аналитични методи за неговото определяне в биологични среди (колориметрични и спектрофотометрични, хроматографски, ензимологични, имунологични). Показано е, че за избора на конкретен метод за използване в клиничната токсикология най-голямо значение имат спецификата и скоростта на изследването. Чувствителността на метода е по-маловажна поради факта, че само концентрационният диапазон от 10 до 500 mg / l е от клинично значение. Специфичността, напротив, е много важна, тъй като за да се предвиди хода на интоксикацията е необходимо да се определи самият парацетамол, а не неговите неактивни конюгирани метаболити или химически близки вещества.<sup>18 7</sup>

**Патологията.** При хистологично изследване на черния дроб винаги се установява централобуларна некроза (зони 3), признаци на мастна дегенерация и никога не се установява стеатоза. Има различни прояви на холестаза. Възможно е да се открият възпалителни инфилтрати със стромален колапс. Може да има масирано разграждане на колагена, но това не води до цироза. Лицата, претърпели тежко отравяне, никога не развиват хроничен хепатит или цироза.<sup>17</sup> **Error! Bookmark not defined.**

## 7. ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

В основата на диференциалната диагноза на отравяне с парацетамол е задълбочено снета анамнеза: информация за приема на токсична доза отрова, липса на контакт с други хепатотоксични отрови (дихлоретан, зелена мухоморка, бял фосфор), липса на инфекциозен агент.

## 8. ЛЕЧЕНИЕ

### 8.1. Засилване на естествените детоксични свойства.

- През първия час след приема на лекарството – перидезвикване на повръщане чрез дразнене на корена на езика и мекото небце, еметичи (апоморфин, сироп на ипекакуана).

- През първите шест часа от момента на приема на лекарството:

1. Стомашна промивка (активна или пасивна в зависимост от състоянието на пациента). Ентеросорбент (активен въглен) 30-40 минути преди началото на пер оралната антидотна терапия. Въвеждат сорбента в доза 1g/kg тм, не повече от 100 г, под формата на течна суспензия разреден в 100-150 ml вода.
2. Салилно очистително.
3. Препоръчва се форсирана диуреза с алкализиране на кръвта.
4. В тежки случаи – хемодиализа, въпреки че ефективността на тези методи се оценява по различен начин.

### 8.2. Специфична терапия.

Основният метод за лечение на остро отравяне е специфична антидотна терапия.

Ацетилцистеин прониквайки в хепатоцитите е донатор на SH-групи за синтеза на глутатион. Лечението с ацетилцистеин е показано при всички случаи на прием на парацетамол в доза от 5 g при възрастни и от 100 mg / kg при деца.



Ацетилцистеин (Acetylcysteinum, Fluimucil, Mucomyst, Mucosolvin и др.) – 10% разтвор в ампули от 2 ml и 5% разтвор в ампули от 10 ml Таблетки: Tixair (200 mg), ACC 100, 200, 600 mg, Sedico Acetylcysteine 200 mg.

Съществуват голям брой протоколи за прилагане на NAC пер орално и венозно, но най-честия е следния: **Error! Bookmark not defined.** 1 7 19 14

| Път на въвеждане | Дозов режим                                                                                                                                                                                                                                        | Обща доза   | Продължителност на прилагането |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------|
| i.v              | 150 мг/кг в 200 мл 5% глюкоза за 1 час<br>+ 50 мг/кг в 500 мл 5% глюкоза за 4 часа<br>+ 100 мг/кг в 1000 мл 5% глюкоза за 16 часа<br>При ЧДН – 150 мг/кг в 5% глюкоза за 24 часа, след което до възстановяване на съзнанието или ЧД трансплантация | 300 мг/кг   | 20 часа                        |
| Per os*          | 140 мг/кг<br>+ 70 мг/кг на всеки 4 часа x 17 пъти                                                                                                                                                                                                  | 1 330 мг/кг | 72 часа                        |

\* - при липса на повръщане или интравенозни лекарствени форми

Таб. 1 – схеми за прилагане на NAC.

Относно протоколите за перорално и интравенозно приложение на антидота могат да се посочат следните положения:

- минималният риск от развитие на хепатотоксични ефекти е има при прилагането на NAC чрез 10 часа след приема на токсична доза парацетамол;<sup>20 21</sup>
- риска от хепатотоксичност се увеличава при пациенти, чието антидотно приложение е започнало между 10-ия и 24-ия час;<sup>20</sup>
- употребата на NAC след 24 часа не е в състояние да предотврати увреждане на черния дроб.<sup>21</sup>

Междувременно, наличните наблюдения показват, че използването на NAC, проведено до 36 часа от момента на отравяне, може да ограничи тежестта на токсичния хепатит.<sup>22 23</sup>

### 8.3. Синдромна (симптоматична) терапия.

- Лечение на чернодробно-бъбречната недостатъчност: глюкокортикоиди, есенциални фосфолипиди и др хепатопротектори, спазмолитици и витамини от група В.
- В комплексът от активни методи за детоксикация се включва “клетъчна” диализа при използване на ксеногенни хепатоцити, плазмаферез.
- Хипербарна оксигенация.
- Корекция на водно-електролитните нарушения, хипокоагулацията, хипоксемията.
- ИБДВ.
- Парентерално хранене.
- При бъбречна недостатъчност, изключване на нефротоксични лекарства, хемодиализа, хемодиалитация.
- Фуминатното протичане на токсичния хепатит може да бъде индикация за чернодробна трансплантация, извършвана в специализирани центрове.

## 9. ПРОГНОЗА ПРИ ОТРАВЯНЕ С ПАРАЦЕТАМОЛ

<sup>20</sup> Dart R.C., Erdman A.R., Olson K.R., et al. Acetaminophen poisoning: an evidencebased consensus guideline for out of hospital management // Clin. Toxicol. – 2006. – Vol. 44. – P.1-18.

<sup>21</sup> Rumack B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. Vol. 40. P.3-20.

<sup>22</sup> Harrison P.M., Keays R., Bray G.P., Alexander G.J., Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P.1572-1573.

<sup>23</sup> Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial // B.M.J. – 1991. –Vol. 303. – P.10261029.

Прогнозата е благоприятна за деца под 6-годишна възраст, при които тежката интоксикация не се развива дори след прием на относително големи дози парацетамол. Няма ясна връзка между приетата доза парацетамол и тежестта на хепатотоксичния ефект. Прогностичната стойност има не само плазмената концентрация на самия парацетамол, но и съдържанието на неговите метаболити, които се определят едновременно. Друг значим прогностичен фактор, показващ неблагоприятен ход на отравяне, е повишаване на полуживота на парацетамола над 4 часа. Съмнителна прогноза при пациенти с чернодробни прояви, чернодробна недостатъчност, енцефалопатия, гърчове, бъбречна недостатъчност и метаболитна ацидоза, нарушения на коагулацията. В такива случаи може да се наложи спешна трансплантация на черен дроб.

Съществува риск от сериозно увреждане на черния дроб при пациенти с предишни чернодробни заболявания, при бременни жени, при хронични алкохолици, при изконсумирани пациенти, гладни или постещи, при пациенти, лекувани с лекарства-индуктори на микрозомални чернодробни ензими (барбитурати, аминазин, карбамазепин и др.).

След остро отравяне с парацетамол при бременни жени няма задължителни индикации за изкуствено прекъсване на бременността. В същото време проучванията показват, че ранното лечение с N-ацетилцистеин намалява риска от спонтанен аборт и смърт на плода. Увреждане на черния дроб и нарушения на хомеостазата на плода са възможни, ако има прояви на хепатотоксично действие у майката.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S (2006). "Paracetamol: new vistas of an old drug". 12 (3—4): 250—75. PMID 17227290.
- Bismuth Ch. Toxicologie Clinique, (2000) 5e édition.- Paris: Médecine-Science Flammarion, 2000.- P.92-102.
- Cahn, A; Hepp P (1886). "Das Antifebrin, ein neues Fiebermittel". Centralbl. Klin. Med. 7: 561—64.
- Chandrasekharan, N. V. Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Terry S. Elton, and Daniel L. Simmons, (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression // Proc Natl Acad Sci. — USA, 2002. — T. 99, № 21. — C. 13926—13931.
- Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. (2018) Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub3
- Danel V., Barriot P. (1993) Les Intoxications Aiguës. Collection Anesthésie et Réanimation d'aujourd'hui. Volume 9. - Paris: Arnette, 1993.- P.345-353.
- Davies N. M., Good R. L., Roupe K. A., Yáñez J. A. (2004) Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? — not as easy as 1, 2, 3. J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 2004; 7 (2): 217—226.
- Dart R.C., Erdman A.R., Olson K.R., et al. (2006) Acetaminophen poisoning: an evidencebased consensus guideline for out of hospital management // Clin. Toxicol. – 2006. – Vol. 44. – P.1-18.
- Ellenhorn M. (2003) Medical toxicology. Diagnostics and treatment of human poisoning.
- Femer R.E., Dear J.W., Bateman D.N. (2011) Management of paracetamol poisoning // BMJ. – 2011. – V. 342. – d2218.
- Harrison P.M., Keays R., Bray G.P., Alexander G.J., Williams R. (1990) Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine // Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P.1572-1573.
- Hoffman, R. S., Howland, M., Lewin, N.A., Lewis S. N., Lewis R. Goldfrank,(2010) Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies, 10e, The McGraw-Hill, 2010, ISBN 978-0-07-128740-1
- Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., et al. (1991) Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial // B.M.J. – 1991. –Vol. 303. – P.1026-1029.
- Larson AM; Polson J; Fontana RJ; et al. (2005) Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study // Hepatology. — 2005. — Vol. 42, № 6. — C. 1364-72.
- Prescott L. F. (2000) Paracetamol: past, present and future. Am. J. Ther. 2000; 7: 143—147.
- Rumack B.H. (2002) Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. Vol. 40. P.3-20.
- Ryder SD, Beekingham IJ (2001). "ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Other causes of parenchymal liver disease". BMJ. 322 (7281): 290—92.
- Silverman, M., Lydecker, M., Philip Randolph Lee. (1992) Bad Medicine: The Prescription Drug Industry in the Third World. — Stanford University Press, 1992. — P. 88–90. — ISBN 0804716692.
- Vergun O., Borisevich S., Kamyschnikov V., (2015) Acute paracetamol intoxication, diagnostics, Лабораторная диагностика. Восточная Европа, № 2 (14), 2015, с. 113-118.

- Ye. M. Shifman, A. L. Yershov, ( 2007) Paracetamol: Therapeutic Use and the Problem of Acute Intoxications, *общая реаниматология*, 2007, III; 1, с. 57
- Зобнин, Ю. (2002) Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение, Иркутск, 2002, ISBN 5-93219-060-4,
- Зобнин Ю.В., Калмансон М.Л., Брусин К.М. (2007) Этиологическая структура острых отравлений по данным трех токсикологических центров // *Сибирский мед. Журнал*, (Иркутск). – 2007. – № 8. – С.74\_77.
- Савьюк Ф., Данель В., Зобнин Ю.В, (2008) Острое Отравление Парацетамолом: Неотложная Помощь, *Сибирский Медицинский Журнал*, 2008, № 6, С 109