

# Ostre zatrucie paracetamolem — opis trzech przypadków

## Acute paracetamol poisoning — three cases description

### STRESZCZENIE

Paracetamol jest popularnym lekiem stosowanym w leczeniu różnego pochodzenia bólu, stanów gorączkowych oraz jest jedną z częstszych przyczyn zatruc prowadzących do ostrej niewydolności wątroby, do zgonu włącznie. W niniejszym artykule przedstawiono podstawy farmakokinetyki, przebieg ostrego zatrucia paracetamolem oraz sposoby jego leczenia. Przedstawiono również 3 przypadki celowego zatrucia paracetamolem u pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Szpitala Miejskiego w Bydgoszczy.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, tom 5, nr 5, 429–433

słowa kluczowe: paracetamol, zatrucie, wątroba

### ABSTRACT

Paracetamol is a popular medicine used in pain treatment of various origin as well as feverish states and is also one of the most common cause of poisoning leading to liver failure and, in consequence, even to death. In the article below the basics of pharmacokinetics, the course of acute paracetamol poisoning and ways of its treatment are presented. There are also three cases of paracetamol intoxication in patients hospitalized in an Internal Medicine and Nephrology Ward of City Hospital in Bydgoszcz presented in the article.

Forum Medycyny Rodzinnej 2011, vol. 5, no 5, 429–433

key words: paracetamol, poisoning, liver

### WSTĘP

Paracetamol jest popularnym lekiem stosowanym w leczeniu różnego pochodzenia bólu oraz stanów gorączkowych. Sprzedawany bez recepty i często reklamowany

w mediach jako lek „bezpieczny dla żołądka”, jest szeroko stosowany w każdej grupie wiekowej, również u osób obciążonych licznymi schorzeniami. Jest dostępny w wielu postaciach farmakologicznych (tabletki,

Natalia Hinz-Brylew<sup>1</sup>,  
Paweł Rajewski<sup>1</sup>,  
Piotr Rajewski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Neurologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Rajewski  
Oddział Chorób Wewnętrznych  
i Nefrologii WSM  
ul. Szpitalna 19, 85–826 Bydgoszcz  
tel./faks: (52) 370 92 91  
e-mail: rajson@wp.pl

Copyright © 2011 Via Medica  
ISSN 1897–3590

**Zatrucie paracetamolem jest jedną z częstszych przyczyn zatruc prowadzących do ostrej niewydolności wątroby, do zgonu włącznie**

**Do zatrucia paracetamolem dochodzi po przekroczeniu dawek terapeutycznych (spożycie > 10 g paracetamolu/d.) lub po wyczerpaniu ustrojowych zapasów siarczanów i glukuronianów**

zopki doodbytnicze, preparaty do podawania dożylnego) oraz pod wieloma nazwami preparatów handlowych [1–3].

Zatrucie paracetamolem jest jedną z częstszych przyczyn zatruc prowadzących do ostrej niewydolności wątroby, do zgonu włącznie. Obok zatruc przypadkowych, spowodowanych najczęściej nieświadomym zażywaniem jednocześnie kilku preparatów zawierających w swoim składzie paracetamol, do zatrucia dochodzi głównie w sytuacji zażycia nadmiernej dawki leku w celu samobójczym [3].

### CHARAKTERYSTYKA

Paracetamol — *acetaminophen*, łac. *paracetamolum*, nazwa systematyczna: *N*-(4-hydroksyfenilo)acetamid, jest lekiem przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz wykazuje słabe działanie przeciwzapalne. Dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po około 30–60 min. Wiąże się z białkami osocza w 25–50%. Jest w 95% metabolizowany w wątrobie na drodze reakcji sprzęgania (z glukuronianami i siarczanami) oraz utleniania, wydalany głównie z moczem w postaci glukuronianów i siarczanów po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym; 5% jest wydalane przez nerki w postaci niezmiennionej. W około 5% (maks. 20%) dochodzi do metabolizmu wątrobowego zależnego od układu enzymatycznego cytochromu P450. W wyniku reakcji utleniania przy udziale izoformy CYP2E1 dochodzi do powstania toksycznego metabolitu *N*-acetylo-4-benzochinoniminy (NAPQI) [3–5].

Jest to bardzo silny utleniacz (reagujący z grupami tiolowymi [-SH] w zredukowanym glutationie) — w przypadku zatrucia paracetamolem odpowiedzialny za rozwój ciężkiego uszkodzenia wątroby, a także uszkodzenia nerek, mięśnia sercowego, trzustki oraz do wtórnej niewydolności innych narządów. Do zatrucia paracetamolem dochodzi po przekroczeniu dawek terapeutycznych

(spożycie > 10 g paracetamolu/d.) lub po wyczerpaniu ustrojowych zapasów siarczanów i glukuronianów, gdyż wysycenie szlaku metabolicznego prowadzącego do powstawania siarczanów i glukuronianów paracetamolu prowadzi do wzmożonego metabolizowania paracetamolu na drodze utleniania i powstawania NAPQI [3, 4, 6].

Do neutralizacji NAPQI dochodzi poprzez nieenzymatyczną reakcję z grupami sulfhydrolowymi-glutationu bądź z innymi związkami zawierającymi grupę tiolową, do których zalicza się *N*-acetylocysteinę, dlatego jest ona swoistą odtrutką stosowaną w leczeniu zatrucia paracetamolem. W leczeniu ostrego zatrucia stosuje się również metioninę, ale charakteryzuje się ona mniejszą skutecznością w porównaniu z acetylocysteiną.

Jednorazowe przyjęcie ponad 6 g paracetamolu może prowadzić do uszkodzenia wątroby. Dawką śmiertelną może być przyjęcie ponad 200 mg paracetamolu/kg masy ciała (~15 gramów), chociaż według innych autorów dawka śmiertelna wynosi 20–25 g/dobę [4].

Dawka toksyczna jest niższa u osób z pierwotnie uszkodzoną wątrową, z zaburzeniami funkcji nerek, u osób niedożywionych i odwodnionych lub leczonych takimi lekami, jak: barbiturany rifampicyna, karbamazepina, fenytoina oraz innymi lekami metabolizowanymi za pomocą cytochromu P450.

Do lizy komórek wątrobowych pod wpływem NAPQI dochodzi już w pierwszych godzinach po przyjęciu toksycznej dawki paracetamolu, chociaż objawy kliniczne pojawiają się zwykle po około 24 godzinach. Dlatego tak ważne jest jak najszybsze wdrożenie leczenia *N*-acetylocysteiną, co może uchronić komórki wątrobowe przed rozpadem pod wpływem tego toksycznego metabolitu [3, 4, 6–9].

### ZATRUCIE

Przebieg naturalny zatrucia paracetamolem składa się z 4 okresów:

- okres I (0–24 godz.) — objawy wczesne w zatruciu paracetamolem występujące w 24 godziny po przyjęciu leku obejmują: złe samopoczucie, zaburzenia świadomości bez utraty przytomności, nudności i wymioty, bóle brzucha oraz osłabienie. U niektórych pacjentów okres ten jest bezobjawowy;
- okres II (24–72 godz.) — podczas tego okresu objawy kliniczne u pacjenta mogą ulec zmniejszeniu w przeciwieństwie do postępującego wzrostu aminotransferaz, bilirubiny, wydłużeniu czasu protrombinowego (INR, *international normalized ratio*), z objawami skazy krwotocznej, u 30% pacjentów dochodzi do hipoglikemii, wzrasta również stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) w surowicy krwi, pojawia się żółtaczka oraz świąd skóry, stopniowo pojawiają się zaburzenia świadomości, głównie sennaść;
- okres III (72–96 godz.) — rozwija się pełnoobjawowa niewydolność wątroby z objawami wtórnego uszkodzenia innych narządów — nasila się żółtaczka, kwasica metaboliczna, dochodzi do pogłębienia zaburzeń świadomości, narasta encefalopatia wątrobowa, prowadząc stopniowo do śpiączki wątrobowej, dochodzi do ostrej niewydolności nerek ze skąpomoczem, spada ciśnienie tętnicze, pojawiają się zaburzenia rytmu serca, może dojść do niewydolności krążeniowo-oddechowej;
- okres IV (96 godz.–2–4 tyg.) — jeśli pacjent przeżyje okres ostrej niewydolności wątroby, to wchodzi w okres zdrowienia, podczas którego stopniowo dochodzi do regeneracji i powrotu funkcji wątroby [5, 10, 11].

## LECZENIE

Podstawowym elementem postępowania w przypadku podejrzenia zatrucia paracetamolem jest ustalenie dawki i czasu, jaki

upłynął od przyjęcia leku. Jeśli od przyjęcia toksycznej dawki paracetamolu nie minęła więcej niż godzina należy zastosować płukanie żołądka z podaniem węgla aktywowanego, co może zapobiec dalszemu wchłanianiu się leku.

Leczenie należy rozpocząć natychmiast przy podejrzeniu przyjęcia dawki toksycznej paracetamolu. W tym celu podaje się pacjentowi N-acetylocysteinę (ACC) dożylnie lub doustnie — jeśli nie podano wcześniej węgla aktywowanego i stan pacjenta pozwala na tę drogę podania, nie czekając na potwierdzenie laboratoryjne zatrucia paracetamolem. Forma podania i czas podawania ACC są uzależnione od czasu jaki upłynął od zażycia paracetamolu oraz od jego stężenia we krwi. Według niektórych autorów zastosowanie ACC nawet 72 godziny po zatruciu paracetamolem może mieć korzystny wpływ na dalsze rokowanie.

W określaniu stężenia paracetamolu w surowicy krwi obowiązuje przynajmniej 2-krotne oznaczenie i dokonanie kalkulacji ryzyka hepatotoksycznego na podstawie normogramu Rumaca-Matthew. N-acetylocysteinę podaje się dożylnie najlepiej w ciągu 4–8 godz. od zatrucia początkowo 150 mg/kg mc. w 200 ml 5-procentowej glukozy przez 15 min, następnie 50 mg/kg mc. w 500 ml 5-procentowej glukozy przez 4 godz., kolejno 100 mg/kg mc. w 1000 ml 5-procentowej glukozy przez 16 godz. (łącznie 300 mg acetylocysteiny na kg/mc. przez pierwszych 20 godz. leczenia) [1, 5, 12].

W przypadku pacjentów źle rokujących leczenie powinno odbywać się w ośrodkach specjalistycznych dysponujących możliwościami przeprowadzenia przeszczepienia wątroby. W niektórych ośrodkach toksykologicznych istnieje również możliwość wspomaganie detoksykacyjnej funkcji wątroby przez zabieg tak zwanej „dializy wątrobowej” (MARS, *molecular adsorbents recirculating system*). Dializę albuminową typu MARS stosuje się u pacjentów, którzy są



**Jeśli od przyjęcia toksycznej dawki paracetamolu nie minęła więcej niż godzina należy zastosować płukanie żołądka z podaniem węgla aktywowanego**



**Leczenie należy rozpocząć natychmiast przy podejrzeniu przyjęcia dawki toksycznej paracetamolu. W tym celu podaje się pacjentowi N-acetylocysteinę dożylnie lub doustnie**

potencjalnymi kandydatami do przeszczepienia wątroby, w celu wydłużenia przeżycia do czasu znalezienia dawcy, gdy ich spontaniczne wyzdrowienie jest mało prawdopodobne [4, 10–12].

## OPISY PRZYPADKÓW

### ■ **Przypadek 1**

Pacjent, lat 19, przyjęty został na oddział chorób wewnętrznych i nefrologii kilka godzin po spożyciu 35 g paracetamolu w celu samobójczym. Przy przyjęciu pacjent podsympiał, był wydolny oddechowo i krążeniowo. W izbie przyjęć wykonano płukanie żołądka, nie uzyskując masy tabletkowej. Przy przyjęciu w badaniach laboratoryjnych stwierdzono AST: 25 j./l, ALT: 15 j./l, GGTP: 2 j./l, bilirubinę: 1,0 mg/dl, INR: 1,26, kreatynina: 0,80 mg/dl. Nie czekając na wyniki oznaczenia stężenia paracetamolu, zaczęto leczenie N-acetylocysteiną w dawce 150 mg/kg masy ciała w ciągu 20 min oraz kontynuowano wlew acetylocysteiny według zaleceń do 2. doby, a następnie kontynuowano leczenie doustną acetylocysteiną. Oznaczone stężenie paracetamolu we krwi wyniosło 376 µg/ml co potwierdziło zatrucie paracetamolem.

W trakcie hospitalizacji monitorowano wskaźniki wątrobowe, hematologiczne i parametry nerkowe, które nie uległy pogorszeniu. Pacjenta po konsultacji psychiatrycznej w 6. dobie leczenia przekazano w stanie ogólnym dobrym do szpitala psychiatrycznego w celu dalszego leczenia.

### ■ **Przypadek 2**

Pacjent, lat 27, został przyjęty na oddział 6 godzin po zatruciu 22 g paracetamolu (z czego 10 g w połączeniu z kofeiną), 4,8 g ibuprofenu oraz 2,4 g kwasu acetylosalicylowego. W izbie przyjęć wykonano płukanie żołądka, uzyskując obfitą masę tabletkową. Przy przyjęciu pacjent był przytomny, wydolny oddechowo i krążeniowo. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: ALT: 38,0 j./l, AST:

29,0 j./l, bilirubina: 1,2 mg/dl, INR: 1,09, kreatynina: 1,3 mg/dl. Wynik badania stężenia paracetamolu we krwi (95,60 µg/ml) potwierdził zatrucie i ryzyko uszkodzenia miąższu wątroby. Leczenie N-acetylocysteiną rozpoczęto przed uzyskaniem potwierdzenia zatrucia — zastosowano typowe leczenie 150 mg/kg mc. w ciągu 20 min. Po około 15 min od rozpoczęcia wlewu z ACC wystąpiła u pacjenta silna duszność spoczynkowa, tachykardia i świąd z zaczerwienieniem skóry. Pacjentowi podano 200 mg hydrokortyzonu dożylnie, tlen i przekazano na oddział intensywnej terapii w celu dalszego leczenia. Po około 24 godzinach pacjenta ponownie przekazano na tutejszy oddział, gdzie kontynuowano leczenie dożylnym preparatem N-acetylocysteiny. Po kilku godzinach pobytu na oddziale wypisał się na własne żądanie powiadomiony o stanie zagrożenia zdrowia i życia. Kontrolne parametry wątrobowe i nerkowe przed opuszczeniem szpitala przez pacjenta nie uległy pogorszeniu. Zalecono konsultację psychiatryczną i kontrolne badania laboratoryjne po 24 godzinach.

### ■ **Przypadek 3**

Pacjent, lat 19, został przyjęty na oddział w 5. dobie po spożyciu 24 g paracetamolu w celu samobójczym. Przy przyjęciu pacjent zachowywał kontakt logiczny, podsympiał, wymiotował, miał zażółcone powłoki skórne, bez cech jawnej skazy krwotocznej. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie bilirubiny: 11,4 mg/dl, AST: 184 j./l, Alt: 2884 j./l, GGTP: 205 j./l, INR: 6,06. Pacjenta w trybie pilnym przekazano do Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, gdzie był leczony zachowawczo z dobrym efektem. Po 10 dniach leczenia powrócił na tutejszy oddział w stanie poprawy.

## PODSUMOWANIE

W przedstawionych przypadkach 1. i 2. wczesne rozpoczęcie leczenia zapobiegło uszko-

dzeniu wątroby przez szkodliwe produkty przemiany paracetamolu. W przypadku 3. pacjent znalazł się w szpitalu z rozwiniętą pełnoobjawową niewydolnością wątroby spowodowaną hepatotoksycznym działaniem NAPQI. Z badań klinicznych wynika, że rozpoczęcie podawania N-acetylocysteiny w ciągu pierwszych 8–10 godzin od spożycia dawki hepatotoksycznej paracetamolu daje praktycznie 100-procentowe zabezpieczenie przed uszkodzeniem wątroby, natomiast rozpoczęcie leczenia po ponad 10–

24 godzinach od zatrucia nie daje już takiej pewności.

W razie podejrzenia zatrucia paracetamolem należy ustalić dawkę i czas, jaki upłynął od jego przyjęcia, w uzasadnionych przypadkach wykonać płukanie żołądka i podać węgiel aktywowany oraz niezwłocznie rozpocząć leczenie N-acetylocysteina, nie czekając na potwierdzenie badań toksykologicznych, gdyż opóźnienie leczenia może się wiązać z nieodwracalnością zmian hepatotoksycznych i zagrożeniem życia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. Wyd. XVII Wydawnictwo Split Trading Sp. z o.o. Warszawa 2005; 484–485, 6–7.
2. Mutschler E. Farmakologia i toksykologia: podręcznik. W: Geisslinger G., Kroemer H.K., Schaffer-Korting M. (red.). Andrzej Danysz. Wyd. 1. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2004; 248.
3. Stopiński M., Mrozińska M. Paracetamol (acetaminofen) — dawki skuteczne i bezpieczne. *Przew. Lek.* 2003; 6: 88–95.
4. Hydzik P., Drózdź M., Sułowicz W., Groszek B. Dializa albuminowa wątroby — zastosowanie w zatruciach acetaminofenem. *Przegląd Lekarski* 2004; 61: 4.
5. Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 1017–1020, 2295–2296.
6. Bray G.P., Mowat C., Muir D.F. i wsp. The effect of chronic alcohol intake on prognosis and outcome in paracetamol overdose. *Hum. Exp. Toxicol.* 1991; 10: 435.
7. Makin A., Williams R. The current management of paracetamol overdosage. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 48: 144.
8. Wright N., Prescott L.F. Potentiation by previous drug therapy of hepatotoxicity following paracetamol overdose. *Scott. Med. J.* 1973; 18: 56.
9. Grenda R. Dializa albuminowa (molecular adsorbent recirculating system, MARS): Problemy Lekarskie 2006; 45: 149–151.
10. Sen S., Mookerjee R.P., Davies N.A. i wsp. Review article: the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (supl. 5): 32.
11. Prescott L. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 291.
12. Prescott L.F., Illingworth R.N., Critchley J.A. i wsp. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Brit. Med. J.* 1979; 2: 098.