

**ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ПАРАЦЕТАМОЛОМ
ПО ДАННЫМ СВЕРДЛОВСКОГО ОБЛАСТНОГО
ЦЕНТРА ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ**

Кафедра токсикологии ФПК и ПП

Сенцов В.Г., Николаев И.А.

Актуальность

Парацетамол был впервые предложен к продаже в 1955 году в США компанией «McNeil Laboratories» под торговой маркой «Тайленон», как болеутоляющее и жаропонижающее лекарство для детей. По данным системы надзора за острыми отравлениями Американской ассоциации центров отравлений, ежегодно в США регистрируются более 100000 обращений по поводу отравления парацетамолом. В Великобритании парацетамол ежегодно становится причиной приблизительно 70 тыс. случаев отравления, достаточно часто с суицидальной целью, причем тенденции к снижению этого показателя не наблюдается. По данным Villa A. et.al. во Франции отравления парацетамолом занимали первое место в структуре отравлений медикаментами и составляли 9,8%.

Актуальность

В России, отравления парацетамолом встречаются значительно реже. В структуре медикаментозных отравлений Московского городского токсикологического центра НИИ СП им. Склифосовского в период 2000 – 2005 г. отравления парацетамолом составляли 0,1%. Отравления парацетамолом в детском токсикологическом отделении городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы выросли с 1,1% в 2000 г. до 2,6% в 2006 г. В центрах лечения отравлений в Иркутске, Санкт-Петербурге и Екатеринбурге отравления парацетамолом в 2003-2007 годах колебались от 1,1% до 8,8%. По данным Свердловского центра лечения отравлений в период с 2000 по 2010 год отравления парацетамолом увеличились в 9,4 раза, и число отравлений парацетамолом составили в структуре медикаментозных отравлений 9,6%.

Цель исследования

Анализ клинических и лабораторных проявлений отравлений парацетамолом, эффективность лечебных мероприятий и их исходов.

Материал и методы исследования

Ретроспективно, путем сплошной выборки изучена истории болезни 224 больных с отравлением парацетамолом, находящихся на лечении в Свердловском областном центре лечения отравлений в период с 2000 по 2010 год. Оценку стадии патологического процесса отравления парацетамолом проводили по Румак Б.Х. (1994). Клинические и лабораторные показатели изучали на этапе поступления, на 3 и последующие сутки лечения.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической величины (M), ошибки средней (m) с последующим расчетом достоверности различий по Стьюденту. Все математические расчеты по работе проводились на персональном компьютере IBM PC – Intel® Pentium® 4CPU с использованием программы Excel, пакета статистической программы Statistica 7.

МЕТАБОЛИЗМ ПАРАЦЕТАМОЛА



Метаболизм парацетамола

В случае передозировки накопление N-ацетил-p-бензохинонимина происходит быстрее, чем восстановление запасов глутатиона, и этот метаболит начинает ковалентно связываться с белками гепатоцитов, вызывая их арилирование. Это запускает ряд процессов, приводящих к гибели клеток. Ковалентное связывание и арилирование происходит сразу после истощения запасов глутатиона и в течение нескольких часов с момента приема парацетамола.

Метаболизм парацетамола

Токсическое поражение органов при передозировке парацетамолом в большинстве случаев обусловлено местным образованием его метаболитов. Вероятная причина острого некроза проксимальных почечных канальцев при остром отравлении парацетамолом — образование N-ацетил-p-бензохинонимина в почках. Патогенез поражения других органов (сердца, поджелудочной железы, ЦНС) аналогичен. На ранних стадиях тяжелой передозировки парацетамола может развиваться метаболический ацидоз с повышенным анионным интервалом (иногда, но не всегда сопровождающийся гиперлактатемией), обычно с угнетением сознания.

Гепатотоксичность парацетамола

Парацетамол является безопасным препаратом в дозе 4 г/сутки. Однократный прием большой дозы (15 г и более; токсическая доза парацетамола составляет >150 мг/кг) приводит к развитию гепатотоксичности с образованием центрлобулярных некрозов и печеночной недостаточности.

Результаты исследования

Под наблюдением находилось 224 пациента, из них мужчин – 52 человек (23,2%), женщин – 172 человек (76,8%). Бригадами скорой помощи г. Екатеринбурга доставлено 222 (99,1%) пациентов и 2 (0,9%) больных поступило бригадами центра медицины катастроф из ЛПУ области. Средний возраст пациентов составил 28,5 лет. У 95% пациентов отравления носили суицидальный характер.

В соответствии с классификацией Румак Б.Х. было выделено три группы пациентов в зависимости от стадии патологического процесса. Больных с первой стадией оказалось 186 (83,0%) человека, вторая стадия – 24 (10,7%) пострадавших и третьей стадией – 14 (6,3%).

Доза принятого яда у пациентов первой, второй и третьей группы составили соответственно $6,2 \pm 0,4$ г., $15,9 \pm 5,8$ г. и $21,0 \pm 4,5$ г. Больные первой группы были доставлены в больницу через $3,5 \pm 0,3$ часа после отравления, при этом у 40 пострадавших в этой группе экспозиция не была установлена. У пациентов второй и третьей группы экспозиция составила $5,9 \pm 1,1$ и $17,0 \pm 2,2$ часов соответственно, при этом во второй группе экспозиция превышала 24 часа у 4 пациентов, а в третьей группе – у 3 пациентов.

Концентрация парацетамола в крови пациентов первой, второй и третьей группы составили соответственно $4,0 \pm 1,0$ / $72,7 \pm 8,4$ / $92,3 \pm 13,4$ мкг/мл.

Стадии патологического процесса при отравлениях парацетамолом (Румак Б.Х. 1994)

Стадия	Время в часах, после приема парацетамола	Клинические и лабораторные проявления отравления
I	До 24	Поражение печени еще не развилось, клинические проявления отсутствуют или неспецифичны (тошнота, рвота, недомогание). Лабораторные показатели функции печени в пределах нормы.
II	24-48	Исчезновение перечисленных симптомов. Появление болей в правом подреберье. Повышение уровня билирубина, Клиническая картина зависит от тяжести поражения печени. Определение активности АсАТ в сыворотке - наиболее чувствительный метод ранней диагностики поражения печени. Иногда активность АсАТ превышает 1000 МЕ/л. Хотя некоторое повреждение печеночной ткани отмечается и при более низкой активности АсАТ, оно редко имеет клиническое значение.

Стадии патологического процесса при отравлениях парацетамолом (Румак Б.Х. 1994)

Стадия	Время в часах, после приема парацетамола	Клинические и лабораторные проявления отравления
III	72-96	Пик гепатотоксичности - острый некроз печени (энцефалопатия, кома, кровотечения), обычно через 72-96 ч от момента приема препарата. Данные лабораторных исследований различны: активность АсАТ и АлАТ зачастую превышает 10 000 МЕ/л, даже когда у больного нет других проявлений печеночной недостаточности. Повышается уровень билирубина, протромбинового времени, МНО. Смерть от острого некроза печени обычно наступает на 3-5-е сутки после отравления.
IV	4 дня — 2 недели	Нормализация функции печени

Клинические формы отравления парацетамолом

- **Бессимптомная**. Отсутствие клинических симптомов и лабораторных сдвигов возможно при концентрации парацетамола в крови ниже кривой вероятной гепатотоксичности или при своевременном проведении антидотной терапии.
- **Легкая**. Возможны тошнота, рвота, боли в животе в первые сутки. Лабораторно на 2-3 сутки выявляются какие-либо из следующих отклонений: снижение мочевины крови, незначительное повышение билирубина (не более 25 мкмоль/л), повышение МНО не более 1,5. Нет повышения активности аминотрансфераз. Показатели приходят к норме за 2-3 дня.
- **Средней тяжести**. Кроме симптомов, описанных для легкой формы – активность аминотрансфераз выше 100 ЕД/л. Возможны явления энцефалопатии 1 стадии. Выздоровление в течение 10 дней.

- **Тяжелая.** В первые сутки повторная рвота, боли в животе, декомпенсированный метаболический ацидоз, лактат сыворотки >3 ммоль/л, в наиболее тяжелых случаях – кома. На 2-3 сутки активность аминотрансфераз выше 1000 ЕД/л, МНО > 2 . Печеночная энцефалопатия 2 – 4 стадии. При условии адекватной антидотной терапии, начатой в первые 8 ч. после отравления, высока вероятность быстрого регресса симптомов и полного выздоровления.
- **Крайне тяжелая.** Как правило, развивается, если антидотная терапия требовалась, но не проводилась, проводилась после 24 ч. с момента отравления или не в полном объеме. Развивается острая печеночная или печеночно-почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия 4 стадии с отеком мозга. Возможны кровотечения. При этом в первые сутки симптомов может и не быть. Варианты:
 - А) молниеносный** (фульминантный) – без трансплантации печени смерть в течение первой недели.
 - Б) длительный** – кома длительностью до 1,5 мес., ОППН. Высокая летальность, но возможно выздоровление без трансплантации печени.

Показания к госпитализации

- Больные с отравлением парацетамолом, имеющие какие-либо клинические симптомы (повторная рвота, боли в животе, правом подреберье, нарушение сознания).
- Больные в возрасте до 6 лет, принявшие неизвестную дозу парацетамола или дозу 150 мг/кг и выше (при меньшей дозе рекомендуется наблюдение участковым педиатром на дому). Прием парацетамола в течение 2х и более дней в дозе 150 мг/кг в сутки или 3х и более дней 100 мг/кг в сутки.
- взрослые и дети в возрасте 6 лет и старше, принявшие одномоментно 6 г или 125 мг/кг парацетамола (что меньше). Прием парацетамола в течение 2х и более дней в дозе 6 г или 125 мг/кг в сутки.

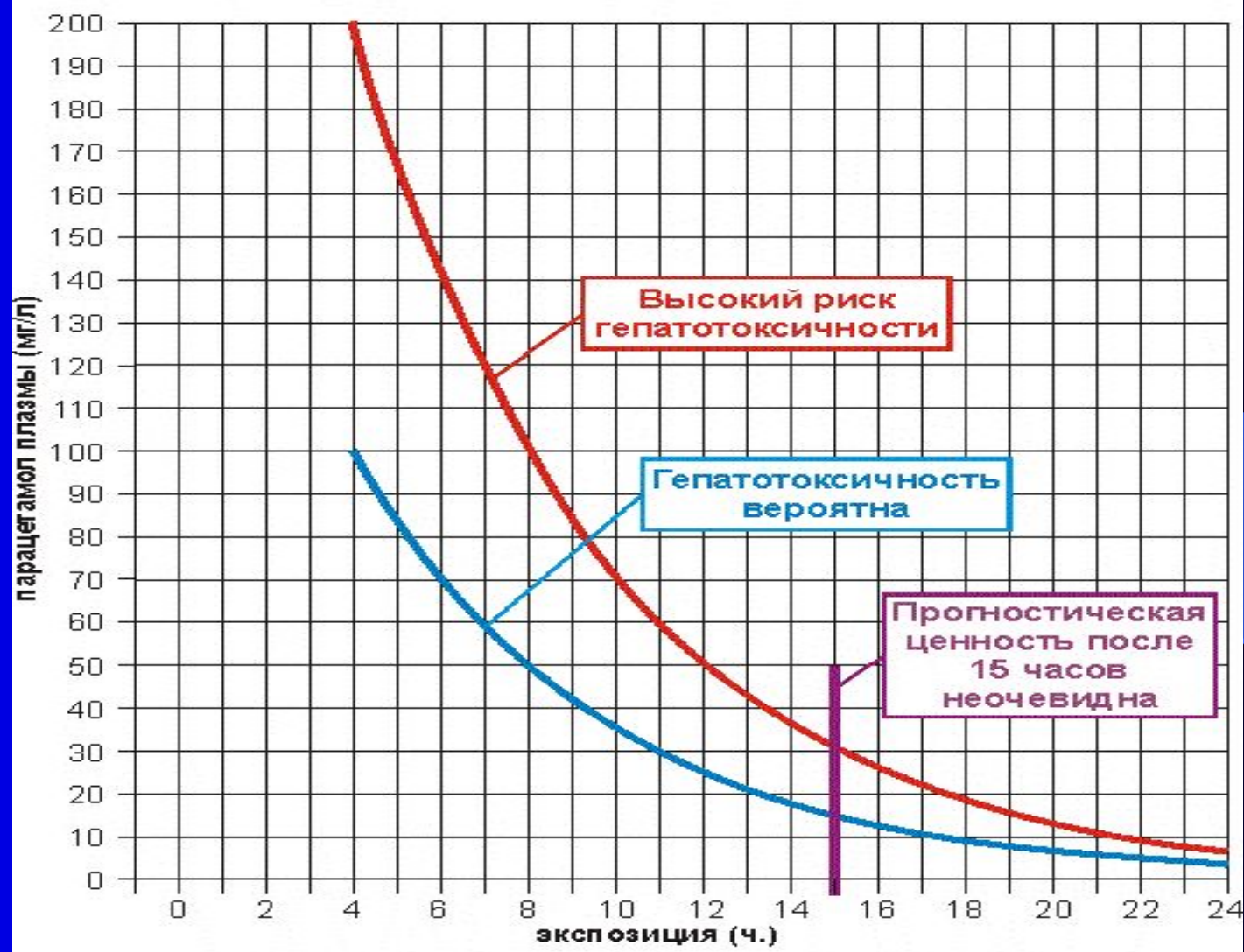
Клинические симптомы отравления

Клинические проявления	Первая группа (n=186)		Вторая группа (n=24)		Третья группа (n=14)	
	абс	%	абс	%	абс	%
Головная боль	12	6,4	4	16,7	1	7,1
Головокружение	20	10,7	11	45,8	1	7,1
Слабость	51	27,4	18	75	3	21,4
Сонливость	2	1,1	2	8,3	1	7,1
Сопор	-	-	-	-	1	7,1
Энцефалопатия	-	-	-	-	2	14,3
Шум в ушах	5	2,7	4	16,7	1	7,1
Сухость во рту	3	1,6	2	8,3	5	35,7
Анорексия	12	6,4				
Тошнота	23	12,3	20	83,3	10	71,4
Рвота	9	4,8	19	79,2	10	71,4
Боли в животе	13	7	9	37,5	1	7,1
Боли в правом подреберье	-	-	3	12,5	5	41,7
Увеличение печени	-	-	2	8,3	4	28,6
Желтушность кожных покровов	-	-	-	-	2	14,3

Лечение больных с отравлением парацетамолом.

- **Токсикогенная фаза отравления**
 1. Промывание желудка
 2. Энтеросорбция
 3. Форсированный диурез
 4. Специфическая антидотная терапия (ацетилцистеин)
- **Методы хирургической детоксикации (гемосорбция, гемодиализ)**
- **Соматогенную фазу отравления**
 - а) консервативная терапия
 - б) плазмоферез
 - в) молекулярно адсорбционная рециркуляционная система (МАРС – терапия)
 - г) гемодиализ

Номограмма оценки риска гепатотоксичности при остром отравлении парацетамолом



Внимание! Номограмма может быть использована только в случае однократного приема парацетамола

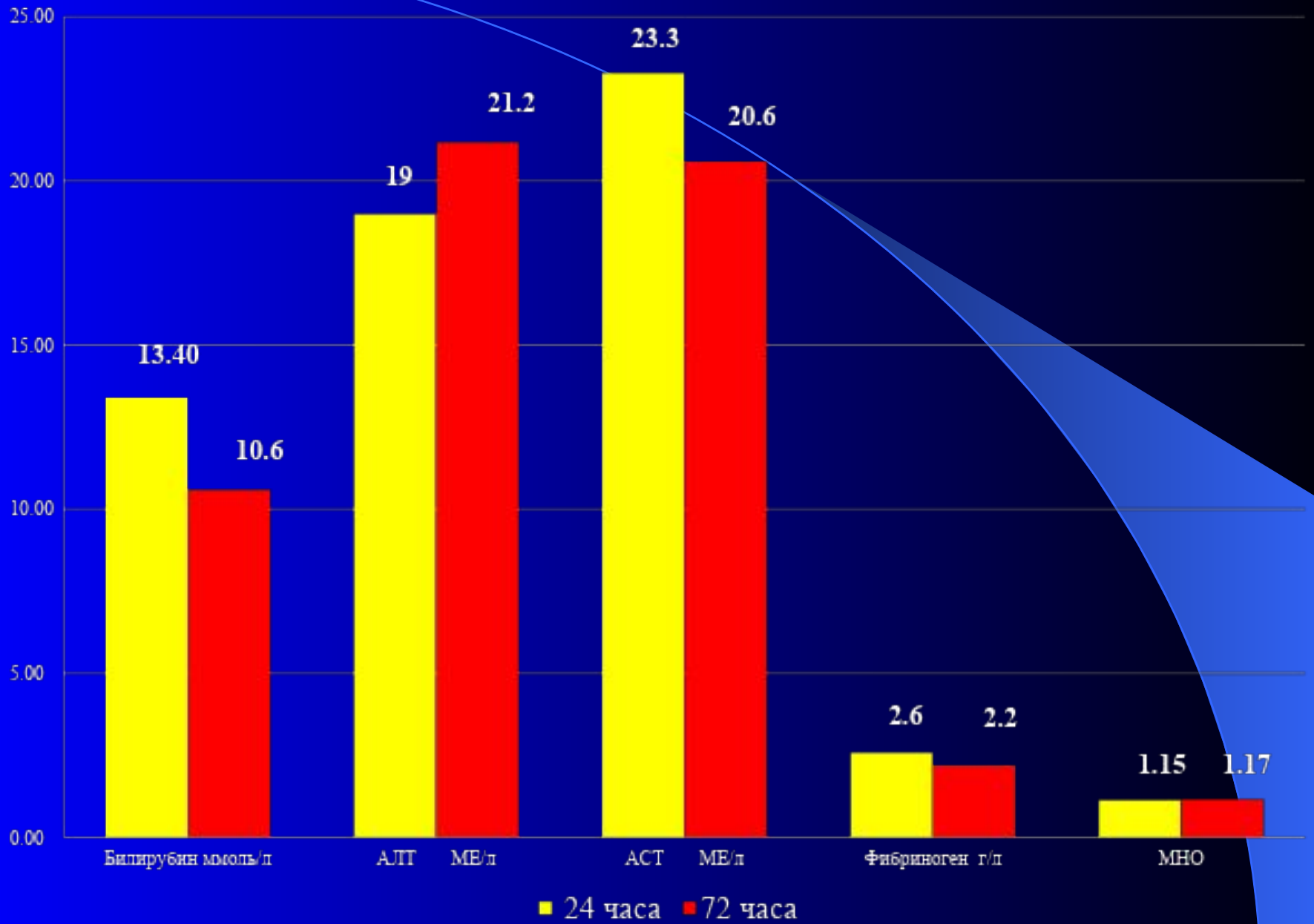
Показания к назначению специфической антидотной терапии ацетилцистеином

- При экспозиции менее 4 ч. АЦЦ следует назначить не дожидаясь определения его концентрации в крови, если имеются симптомы или анамнестические указания на высокую дозу принятого парацетамола.
 - Концентрация парацетамола в крови, измеренная в интервале 4 – 15 часов после однократной передозировки, выше кривой вероятной гепатотоксичности.
 - Доза однократно принятого парацетамола более 125 мг/кг или 6 г для взрослого, 150 мг/кг для ребенка до 12 лет, 75 мг/кг при наличии факторов риска.
- Наилучший эффект достигается при начале антидотной терапии в первые 8 ч. с момента отравления, однако, даже если больной поступает на вторые сутки и имеется повышение активности трансаминаз, показано проведение полного 21-часового протокола.

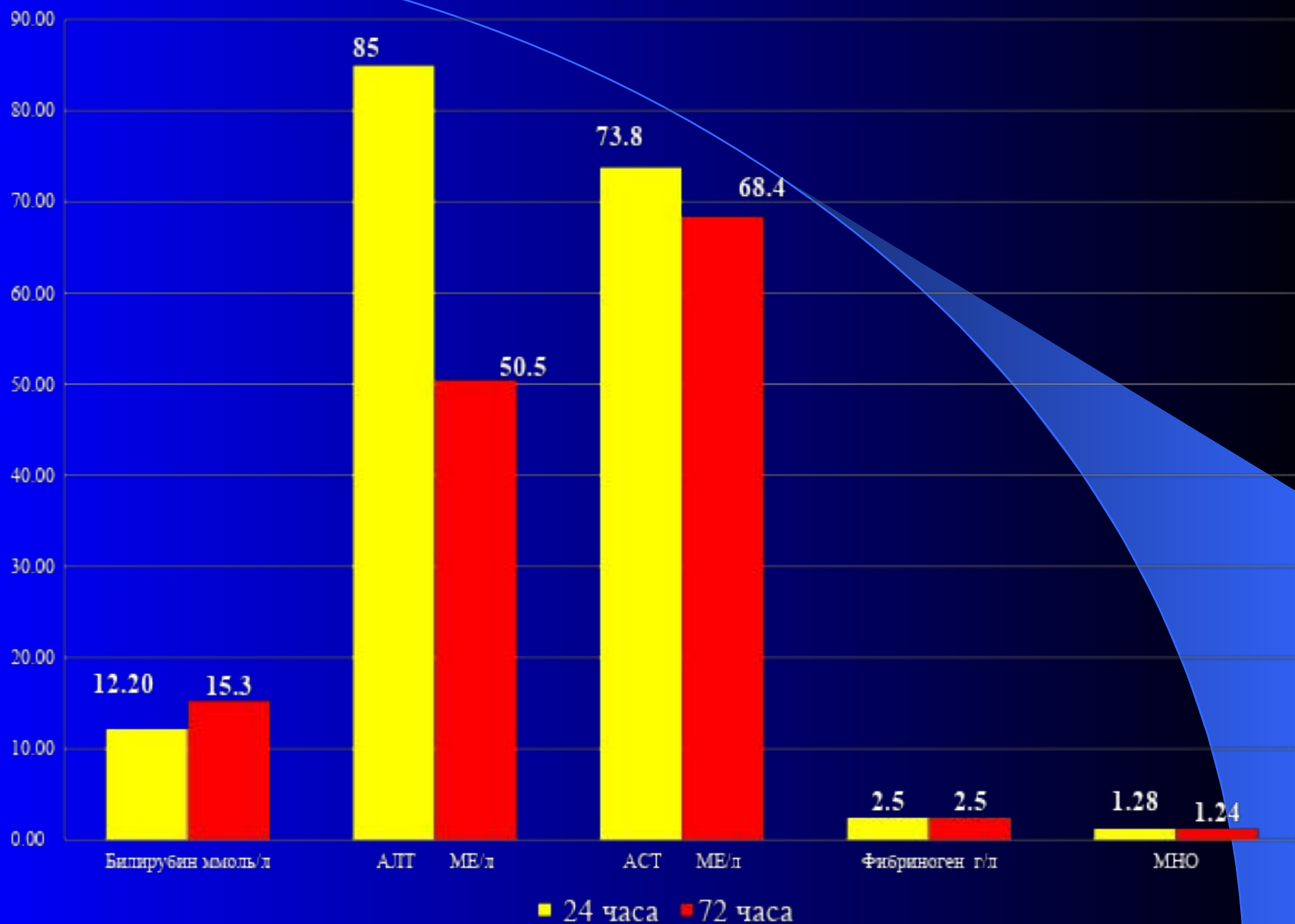
Схема проведения специфической антидотной терапии

- Больным первой группы ацетилцистеин не вводился. Пациентам второй и третьей группы вводился ацетилцистеин (использовали 21-часовую схему введения)
- насыщающая доза ацетилцистеина вводилась в течении 60 минут в дозе 150 мг/кг в 200 мл 5% раствора глюкозы,
- поддерживающая доза: 50 мг/кг в 500 мл 5% глюкозы в течении 4 часов,
- поддерживающая доза 100 мг/кг в 1000 мл 5% глюкозы в течении 16 часов.

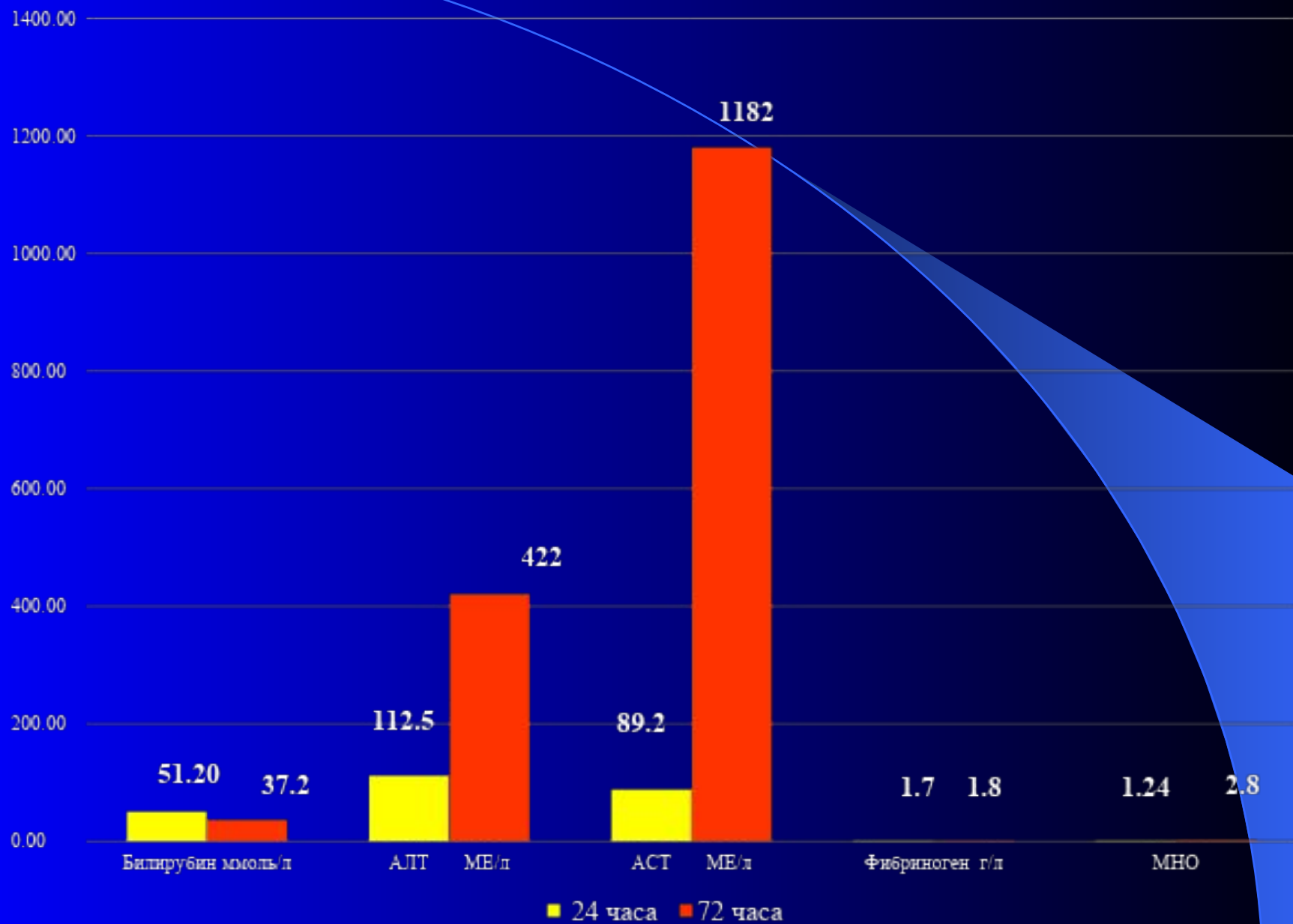
Первая группа



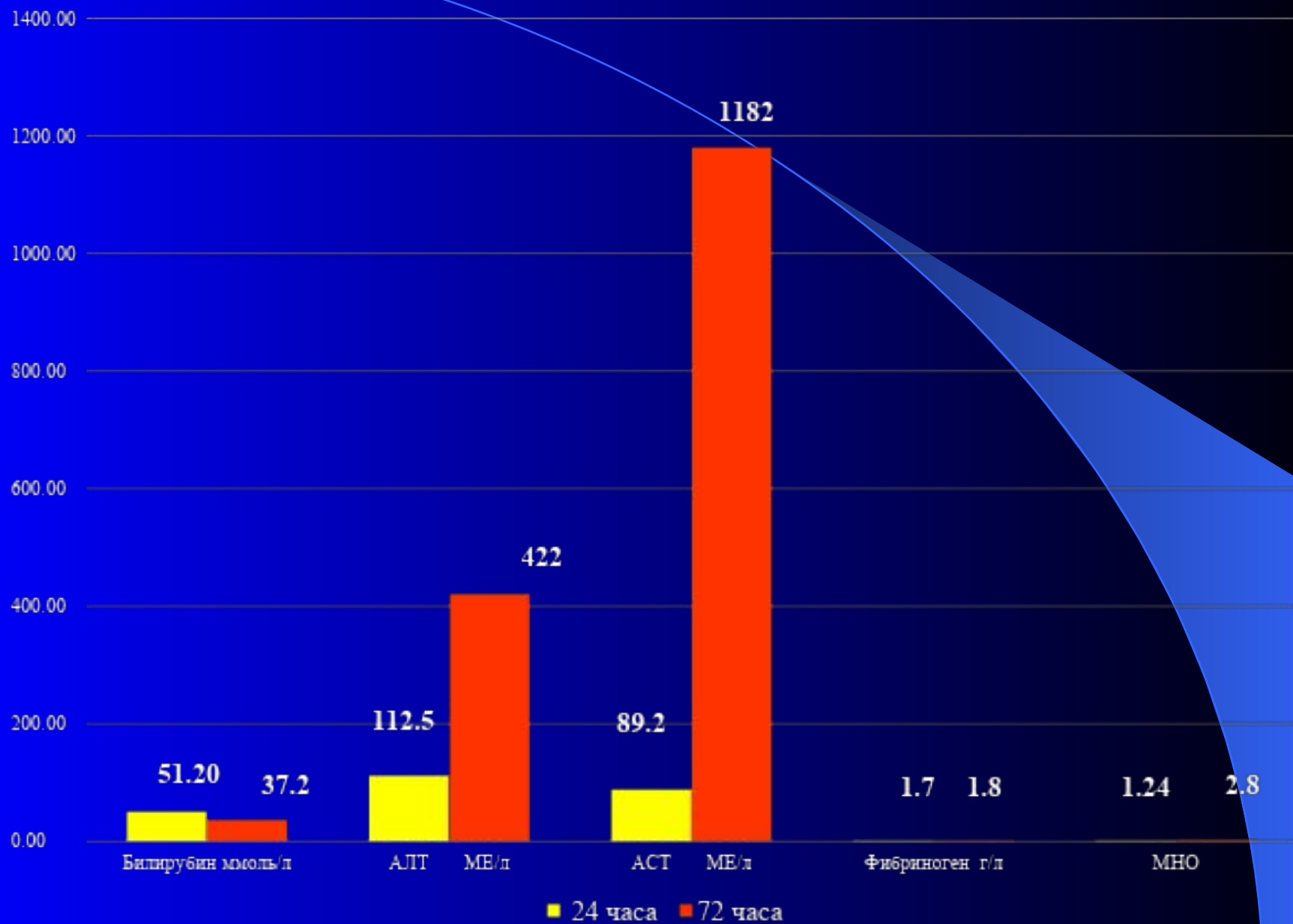
Вторая группа



Третя група



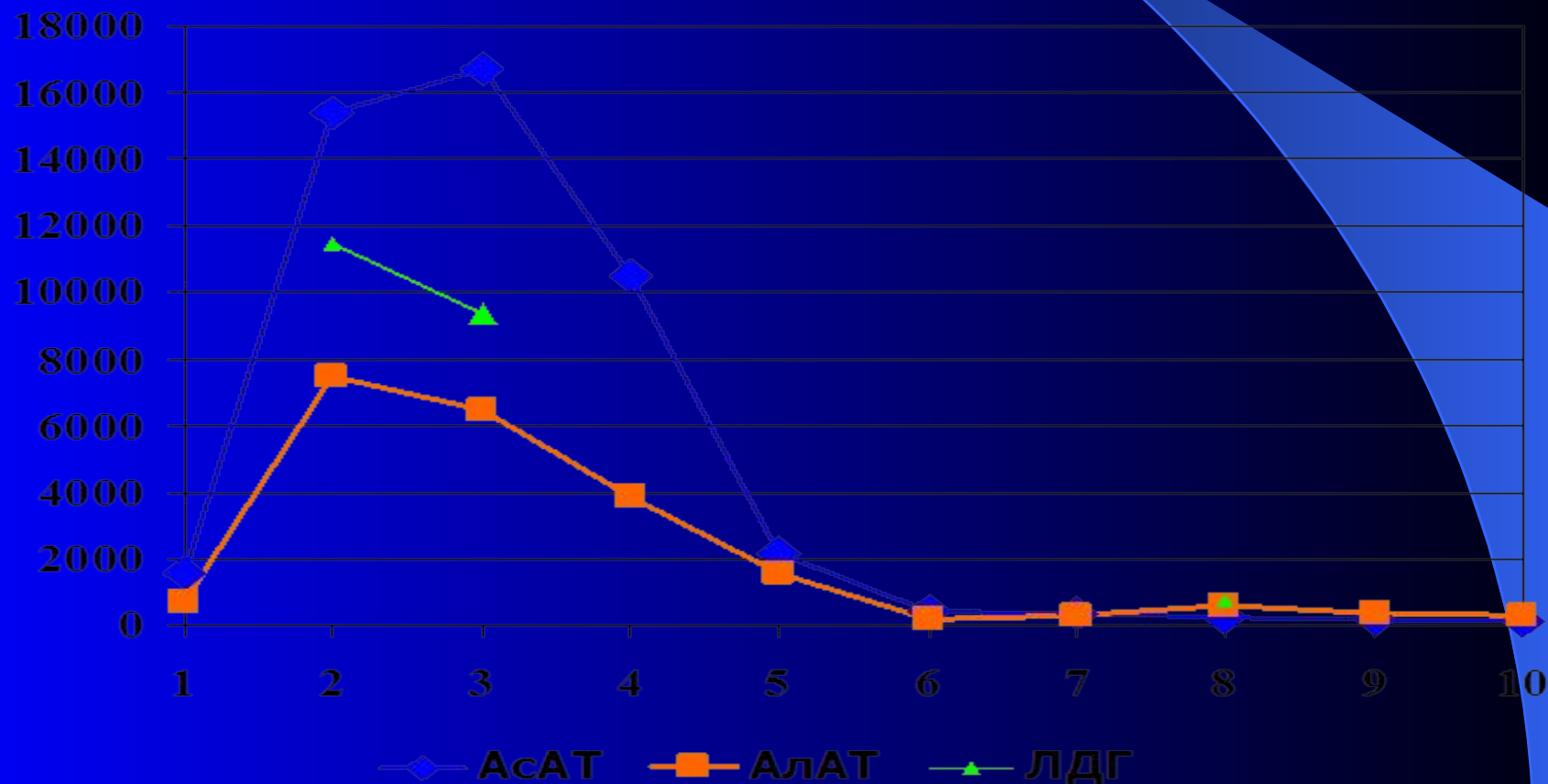
Третя група



Клинический пример

Больная 42 года приняла 7 грамм парацетамола в течение суток. В ОЦОО была доставлена с экспозицией 12 часов с жалобами на тошноту и слабость. Концентрация парацетамола в крови при поступлении 22,3 мкг/мл. Была проведена антидотная терапия. Больная умерла на 18 сутки, на вскрытии – токсический очаговый панкреонекроз, некротические изменения печени, некротические изменения нефротелия.

Динамика активности ферментов в течении болезни



Гемодиализ

Гемодиализ проводился 13 больным на аппарате фирмы Fresenius искусственная почка 4008 S. Диализатор F-7. Показанием к гемодиализу явились заведомо токсичные дозы принятого яда, клинические проявления отравления, концентрация парацетамола через 4 часа принятого яда – $136,6 \pm 18,0$ мкг/мл, предыдущие аллергические реакции на введение N – ацетилцистеина. Средние значения клиренса парацетамола составили $89,7 \pm 9,6$ мин/мл. К концу гемодиализа купировались клинические симптомы отравления. Остаточная концентрация парацетамола составила – $18,3 \pm 3,3\%$. Эффективность гемодиализа в последующие 4 суток не сопровождалась повышением билирубина, активности АСТ и АЛТ, изменением показателей гемостаза. Все больные поправились. Средний койко/ день составил $7,2 \pm 0,3$.

Выводы

- Острые отравления парацетамолом встречается часто в группе больных лекарственными препаратами и составляет – 9,6%. Количество больных с отравлением парацетамолом нарастает. Отравления парацетамолом носят преимущественно суицидальный характер.
- Среди больных с отравлением парацетамолом преобладают больные с первой стадией патологического процессе (83,0%) и значительно реже отмечаются пациенты второй (10,7%) и третьей (6,3%) стадией отравления.
- Своевременное назначение ацетилцистоина позволяет снизить риск тяжелого поражения печени.
- Гемодиализ показан при токсических концентрациях парацетамола в крови и риске проведения антидотной терапии.

**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ**