

PRACE KAZUISTYCZNE

Dorota Owsianik ^{1(B,F,G)}, Elżbieta Mach-Lichota ^{2(A,B,D)}, Marek Wojtaszek ^{2,3(B,D,G)}

Toksyczne uszkodzenie wątroby u pacjenta zatrutego paracetamolem i nadużywającego alkoholu etylowy – opis przypadku

Toxic liver failure in paracetamol poisoned patient abusing ethyl alcohol – case study

¹ Apteka otwarta, Rzeszów

² Oddział Intensywnej Terapii i Anestezjologii z Pododdziałem Ostrych Zatruc, Szpital Wojewódzki nr 2 w Rzeszowie

³ Instytut Położnictwa i Ratownictwa Medycznego, Uniwersytet Rzeszowski

STRESZCZENIE

Paracetamol jest lekiem powszechnie stosowanym w terapii bólu i gorączki, wchodzącym w skład zarówno preparatów jednoskładnikowych, jak i złożonych. Przyjmowany w dawkach terapeutycznych jest lekiem stosunkowo bezpiecznym. Jednak powszechna dostępność tego preparatu oraz niska świadomość społeczna dotycząca ryzyka przedawkowania stwarza możliwość niekontrolowanego przyjmowania tego leku i prowadzi do występowania zatruc powikłanych ciężkim uszkodzeniem wątroby. Paracetamol przekształcany jest w wątrobie w około 4% przez CYP2E1 do toksycznego metabolitu, jakim jest N-acetylo-p-benzochinonoimina (NAPQI). U osób zdrowych metabolit ten jest wychwytywany przez grupy sulfhydrylowe glutationu i wydalany z organizmu. Alkohol etylowy jest również metabolizowany przy udziale CYP2E1, indukuje jego aktywność. Regularne spożywanie alkoholu zwiększa ilość aktywnego enzymu. Kiedy podaż alkoholu zostanie zakończona, poziom CYP2E1 jest znacznie podwyższony. Podanie wówczas paracetamolu powoduje

ABSTRACT

Paracetamol is a drug which is commonly used in pain and fever therapy. Its composition includes many single and multiple ingredient medications. When used in therapeutic doses, it is considered to be quite safe. However, its common availability and low public awareness concerning the risk of overdose can be the reason of uncontrolled ingestion and may lead to poisoning resulting in severe liver failure. About 5% of paracetamol is metabolized in the liver by CYP2E1 into a toxic metabolite called N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI). In healthy organisms, this metabolite is caught by sulfhydryl groups of hepatic glutathione and removed from the body. Ethyl alcohol is also metabolized by CYP2E1, ethanol induces its activity. Chronic ingestion of ethanol increases the level of this enzyme. When the ingestion of ethanol is stopped, the level of CYP2E1 is significantly increased. In such cases, the dosage of paracetamol results in increased level of NAPQI that cannot be removed by hepatic glutathione. NAPQI creates a covalent bond with

Udział współautorów / Participation of co-authors: A. autor koncepcji i założeń pracy / author of the concept and objectives of paper; B. zbieranie materiału / collection of data; C. realizacja badań / implementation of research; D. opracowanie, analiza i interpretacja wyników / elaborate, analysis and interpretation of data; E. analiza statystyczna danych / statistical analysis; F. przygotowanie manuskryptu / preparation of a manuscript; G. opracowanie piśmiennictwa / working out the literature; H. pozyskanie funduszy / obtaining funds

wzrost stężenia NAPQI ponad poziom, który może być usunięty przez glutation wątrobowy. NAPQI łączy się wówczas kowalencyjnie z makrocząsteczkami hepatocytów, co prowadzi do martwicy tych komórek [1]. Stosując paracetamol, nie należy spożywać alkoholu ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby. Dotyczy to przede wszystkim osób regularnie pijących alkohol. Alkoholizm w krajach Europy Środkowej i Wschodniej opiera się na tradycji picia dużych ilości mocnych trunków. Ból głowy spowodowany nadużyciem alkoholu staje się przyczyną przedawkowania środków przeciwbólowych. Coraz częściej jednak zdarzają się przypadki zatrucia paracetamolem w celach samobójczych u osób uzależnionych od alkoholu.

Słowa kluczowe: paracetamol, hepatotoksyczność, zatrucie

Wstęp

Paracetamol (acetaminofen, N-acetylo-p-aminofenol) po raz pierwszy został zsyntetyzowany w 1878 r. przez Morse [2], jednak wprowadzenia do powszechnego użycia doczekał się dopiero w roku 1955, wtedy to w USA zarejestrowano go pod nazwą *Tylenol Elixir for children* [3]. Od tego momentu rozpoczęła się kariera tego najczęściej stosowanego w terapii bólu środka.

Paracetamol wykazuje działanie przeciwgorączkowe, przeciwbólowe oraz bardzo słabe przeciwzapalne.

Mechanizm jego działania przeciwgorączkowego polega na hamowaniu podwzgórzowej syntezy prostaglandyn E_1 i E_2 (powstających w podwzgórzach pod wpływem pirogenów endogennych). Prowadzi to do ograniczenia stymulacji przedniej części ośrodkowej termoregulacji (odpowiedzialnej za zatrzymywanie ciepła) i wyrównania temperatury ciała. Co istotne, nie powoduje on obniżenia prawidłowej temperatury ciała [4]. Natomiast, mimo tego że paracetamol jest stosowany już od wielu lat, mechanizm jego działania przeciwbólowego wciąż pozostaje niejasny. Postuluje się, że może być on związany z ośrodkowym (wpływ na COX-3) lub obwodowym hamowaniem syntezy prostaglandyn. Wydaje się także możliwy jego wpływ na układ endokannabinoidowy. Uważa się, że jego metabolit AM404 jest agonistą receptora CB1 oraz receptorów waniloidowych TRPV1 w strukturach nerwowych odpowiedzialnych za przewodzenie i odczuwanie bólu. Wykazano także, że acetaminofen zmniejsza odczuwanie bólu nocycyptynowego poprzez wpływ na receptory opioidowe μ_1 i κ . Podanie paracetamolu powoduje także wzrost stężenia serotoniny (5-HT) w strukturach CUN, co także przyczynia się do zmniejszenia odczuwania bólu.

Istotne jest, że większość z tych mechanizmów jest zlokalizowana w CUN [5, 6].

W Polsce zarejestrowanych jest kilkadziesiąt preparatów zawierających w swoim składzie paracetamol. Dostępny jest w postaci czopków (Efferalgan, Codipar), tabletek (Panadol, Acenol, Apap), zawiesin i kropli dedykowanych dzieciom (Panadol, Calpol, Pedicetamol) a także roztworów do podania dożylnego (Perfalgan).

hepatocyte macromolecules which may end in the demise of these cells. During paracetamol treatment, drinking alcohol is not allowed because of the higher risk of hepatotoxicity. It especially concerns people who drink alcohol regularly (chronic alcohol addicts). Alcoholism in Central and Eastern European countries is based on the tradition of drinking large amounts of strong liquors. A headache caused by misuse of alcohol often becomes the reason of painkillers overdose. However, paracetamol poisonings linked to suicide attempts have become commonplace.

Key words: paracetamol, hepatotoxicity, poisoning

Introduction

Paracetamol (acetaminophen, N-acetyl-p-aminophenol) was synthesized for the first time in 1878 by Morse [2], but it was introduced to the market in 1955, under the trade name *Tylenol Elixir for children* [3]. From that moment, the career of this most popular analgesic medication has started.

Paracetamol demonstrates antipyretic, analgesic and mild antiphlogistic effects. Its antipyretic effect is due to inhibiting the synthesis of prostaglandins E_1 and E_2 in hypothalamus (whose production in the hypothalamus is raised because of endogenous pyrogens' activity). This mechanism leads to the limited stimulation of posterior hypothalamus (heat generation center) which results in equalizing body temperature. It is essential that paracetamol does not decrease normal body temperature [4]. However, despite the fact the medication has been in use for many years, its analgesic mechanism of action still remains unclear. It is postulated that it can be associated with central (effect on COX-3) or peripheral inhibition of prostaglandin synthesis. Its effect on opioidergic system also appears to be possible. It is considered that paracetamol metabolite AM404 is a CB1 receptor and a vanilloid type TRPV1 receptors agonist in the pain control pathway. It was demonstrated that acetaminophen decreases the nociceptive pain sensation because of its impact on opioid receptors μ_1 and κ . Administration of paracetamol also causes an increase in serotonin (5-HT) level in Central Nervous System (CNS) which also contributes to pain relief. What is important, the predominant mechanisms of paracetamol's analgesic effects are in the central nervous system (CNS) [5, 6].

In Poland, several dozen medications containing paracetamol are approved for usage. It is available in multiple formulations including suppositories (Efferalgan, Codipar), tablets (Panadol, Acenol, Apap), suspensions and children-friendly drops (Panadol, Calpol, Pedicetamol) as well as intravenous solution (Perfalgan). Paracetamol is also included in multiple-ingredient medications. It is available in combination with codeine

Wchodzi także w skład preparatów złożonych. Łączy się go z kodeiną (Antidol, Efferalgan Codeine), tramadolem (Doreta, Zaldiar, Padolten), witaminą C (Apap Przeziębienie Max), fenylefryną (Choligrip Hot, Coldrex), dekstrometorfanem (Gripex) [7]. Większość z wymienionych preparatów posiada kategorie dostępności OTC (*over the counter*), czyli dostępnych bez recepty, co stwarza ryzyko niekontrolowanego przyjmowania paracetamolu i sprzyja nieumyślnym zatruciom tym lekiem.

Przeciętna zawartość paracetamolu w preparatach jednoskładnikowych to 80–500 mg dla form doodbytniczych, 500–1000 mg dla postaci doustnych, 120 mg/ml dla zawiesin pediatrycznych, natomiast w preparatach złożonych waha się między 250 a 650 mg.

Zaleca się stosowanie paracetamolu w dawce 325–500 mg co 3 h lub 650 mg co 4 h u dorosłych, natomiast u dzieci doustnie 10–15 mg na kg mc. 4x na dobę lub pierwsza dawka 30 mg na kg mc., potem 10 mg na kg mc., nie przekraczając 60 mg na kg mc. na dobę, doodbytniczo 15–20 mg na kg mc. maksymalnie do 5 razy na dobę [8, 9].

Paracetamol, o ile stosowany jest w dawkach terapeutycznych, uważany jest za lek bezpieczny. Zaleca się jego stosowanie w różnych grupach wiekowych, jest jedynym lekiem przeciwgorączkowym rekomendowanym u noworodków. Bezpiecznie, przez krótki okres czasu, można stosować go u ciężarnych [10, 11]. Karmienie piersią również nie stanowi przeciwwskazania do stosowania tego środka, jednak należy mieć na uwadze, że przenika on do mleka matek karmiących i po przyjęciu dawki 650 mg w mleku matki występuje ok. 1015 µg/ml po 1–2 h od zastosowania [8]. Oprócz tego, wskazany jest w terapii bólu u osób z często występującymi schorzeniami współistniejącymi, tj.: choroba wrzodowa, schorzenia nerek (nie wpływa na syntezę PGE₂ w układzie pokarmowym i nerkach), astma oskrzelowa (nie wywołuje ataku tzw. astmy aspirynozależnej), a także nadciśnieniem tętniczym. Paracetamol nie wpływa również na czas krwawienia oraz agregację płytek, gdyż nie hamuje płytkowej syntezy tromboksanu [3].

Acetaminofen, stosowany w dawkach terapeutycznych (4 g/dobę u osób dorosłych oraz 60 mg/kg mc./dobę u dzieci), nie wywołuje zbyt wielu działań niepożądanych. Najczęściej obserwuje się: odczyny alergiczne (świąd, pokrzywka, wysypka), zaburzenia ze strony układu pokarmowego (pieczenie w nadbrzuszu, nudności, wymioty), oprócz tego sporadycznie może wywoływać agranulocytozę, niedokrwistość, trombocytopenię. Spożycie większych dawek może spowodować uszkodzenie wątroby [12].

Paracetamol po podaniu doustnym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i osiąga swoje T_{max} (czas konieczny do osiągnięcia stężenia terapeutycznego) w czasie 5 min (saszetki) – 30 min (tabletki). Dla form doodbytniczych T_{max} ulega wydłużeniu do 120–240 min,

(Antidol, Efferalgan Codeine), tramadol (Doreta, Zaldiar, Padolten), vitamin C (Apap Przeziębienie Max), phenylephrine (Choligrip Hot, Coldrex) and dekstrometorpan (Gripex) [7]. Most of these drugs are available OTC (*over the counter*), which can be the reason of uncontrolled ingestion of paracetamol which may result in inadvertent poisoning.

An average dose of paracetamol in single ingredient medications ranges between 80–500 mg for rectal formulations, 500–1000 mg for oral formulations, 120 mg/5 ml for pediatric suspensions and between 250 mg and 650 mg for combination products. The recommended dose is 325–500 mg every 3 h or 650 mg every 4 h in adults and children; orally - 10–15 mg/kg 4 times a day, or a first dose of 30 mg/kg and another of 10 mg/kg, but should not exceed 60 mg/kg/day, rectally - 15–20 mg/kg, not to exceed 5 times a day [8,9].

Paracetamol, when used in therapeutic doses, is considered to be quite safe.

Its usage is recommended in various age groups and it is the only antipyretic drug recommended for newborns. For a short administration period, it can be safely used in pregnant women [10,11]. Breastfeeding is not a contraindication either, but we should be aware that it penetrates to breastfeeding mother's milk, and after 1–2 h from an administration of a dose of 650 mg, its level in milk equals 10–15 µg/ml [8]. Besides, it can also be used as a pain killer in patients with co-existing illnesses such as peptic ulceration, renal disfunction (it does not disturb PGE₂ synthesis in the digestive system and kidneys) asthma (it does not cause the attack of "aspirin-induced asthma") and hypertension. Paracetamol also does not affect the length of bleeding and platelet aggregation because it does not impair thromboxane synthesis.

Acetaminophen, when used in therapeutic doses (4 g/day in adults and 60 mg/day in children) does not reveal many side effects. The most common symptoms are allergic reactions (pruritus, urticaria, rash), gastrointestinal adverse events (heartburn, nausea, vomiting) and sometimes it can trigger agranulocytosis, anaemia and thrombocytosis.

Ingestion of higher doses can cause a liver failure [12]. Paracetamol, penetrates well from the digestive system after oral administration and reaches T_{max} (time necessary to reach maximum plasma concentration) in 5 min (sachets) – 30 min (tablets). For rectal formulation T_{max} is prolonged to 120–240 min, which means that therapeutic effect of medication appears 2–4 h after administration. Paracetamol does not bind with blood proteins [13].

95 % is metabolized in the liver by conjugation and oxidation and the remaining 5 % is eliminated unaltered by kidneys. As a result of conjugation, non-toxic sulfates and glucuronide conjugates are formed, while N-oxidation catalyzed by P-450 cytochrome leads to the formation of toxic metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine

co oznacza, że działanie leku pojawia się po 2–4 h od zastosowania. Jego działanie utrzymuje się przez 3–4 h. Lek praktycznie nie wiąże się z białkami krwi [13].

W większości (95%) ulega biotransformacji wątrobowej poprzez reakcję sprzęgania oraz utleniania, pozostałe 5% jest wydalane w postaci niezmienionej przez nerki. W wyniku reakcji sprzęgania powstają nietoksyczne siarczany i glukuroniany, natomiast w reakcji utleniania dochodzi do katalizowanej cytochromem P-450 N-oksydacji, której produktem jest toksyczny metabolit – *N-acetylo-4-benzochinonoimina* (NAPQI). Jeśli powstaje on w ograniczonych ilościach, jest wychwytywany przez grupy sulfhydrylowe glutationu, a następnie sprzęgany z kwasem merkapturowym. Powstałe w wyniku tych przemian nietoksyczne produkty zostają wydalone wraz z moczem.

Sytuacja ulega zmianie w przypadku stosowania wysokich dawek paracetamolu, wówczas dochodzi do wyczerpania glutationu, a aktywny NAPQI łączy się kowalencyjnie z makrocząsteczkami hepatocytów, co prowadzi do martwicy tych komórek [14, 15, 16, 17].

Za jednorazową dawkę toksyczną dla ludzi uważa się przyjęcie > 150 mg/kg lub > 7,5 g paracetamolu u osób dorosłych i > 200 mg/kg u dzieci. W przypadku wielokrotnego podawania tzw. dawek ponadterapeutycznych (RSI – *Repeated Supratherapeutic Ingestion*) jest to odpowiednio: dla pacjentów < 6 roku życia: > 200 mg/kg mc. w ciągu jednej doby, lub > 150 mg/kg mc. dziennie przez 48 h, lub > 100 mg/kg mc. dziennie przez 72 h, lub dłużej; dla pacjentów > 6 roku życia – przy wadze > 50 kg – > 4g/dobę oraz przy wadze < 50 kg – > 75 mg/kg mc./dobę.

Na zatrucie paracetamolem podatni są szczególnie pacjenci ze schorzeniami wątroby oraz osoby nadużywające alkohol (dla nich dawka toksyczna wynosi 6 g). U osób z wyrównaną niewydolnością wątroby i zdrowych okres półtrwania paracetamolu jest podobny. W ciężkiej niewydolności wątroby może się wydłużyć. Kliniczne znaczenie wydłużenia okresu półtrwania paracetamolu u pacjentów z chorobami wątroby nie jest znane, lecz nie obserwowano kumulacji, hepatotoksyczności ani zaburzeń sprzęgania z glutationem. Podawanie 4 g paracetamolu na dobę przez 13 dni pacjentom z przewlekłą wyrównaną niewydolnością wątroby nie spowodowało pogorszenia czynności wątroby. Jednak wg charakterystyki, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Ryzyko wzrasta również u cukrzyków, osób stosujących głodówki, a także przyjmujących leki indukujące metabolizm z udziałem cytochromu P-450, np.: ryfampicyna, izoniazyd, zidowudyna, barbiturany.

Zatrucie paracetamolem najczęściej przebiega w 4 fazach:

- **Faza 1** – 0,5 h do 24 h od przyjęcia leku – obserwuje się nudności, wymioty, bóle brzucha, wzmożoną potliwość, błądź i osłabienie.

(NAPQI). In presence of small amounts of NAPQI, it is quickly combined with sulfhydryl groups of the hepatic glutathione and conjugated with mercapturic acid. Inactive metabolites are then eliminated in the urine.

However, in case of an overdose, when the hepatic glutathione is depleted, an active NAPQI creates a covalent bond with hepatocyte macromolecules which may end in the demise of these cells [14,15,16,17].

It is considered that a single toxic dose of paracetamol is > 150 mg/kg or > 7,5 g in adults and > 200 mg/kg in children. In case of repeated administration of supratherapeutic doses (RSI – *Repeated Supratherapeutic Ingestion*), it is respectively; for patients under 6 years: > 200 mg/kg during twenty four hours, or > 150 mg/kg daily in the space of 48 h; alternatively, > 100 mg/kg daily for 72 h or longer. For patients over 6 years old weighing > 50 kg - > 4 g/d and for patients weighing < 50 kg - > 75 mg/kg/24 h.

Patients with liver disease or alcohol abusers (toxic dose of acetaminophen is 6 g) are especially vulnerable to paracetamol poisoning. Patients with chronic liver failure and healthy people demonstrate almost the same paracetamol half-life. In acute liver failure, it can be prolonged. The clinical significance of increased acetaminophen half-life is unclear, but accumulation, hepatotoxicity, disturbance in glutathione conjugation have not been observed. Administration of 4 g of paracetamol per day during 13 days for patients with chronic liver failure did not cause liver function impairment. In line with the drug's characteristic, it should be used carefully in patients with liver and renal dysfunction. The risk is also higher among diabetics, people on fasting diets, and patients treated with medications which induce cytochrome P-450 metabolism, e.g. rifampicine, isoniazid, zidovudine, barbiturates.

Paracetamol poisoning most often occurs in four phases:

- **Phase 1** – 0.5 h to 24 h from drug ingestion – nausea, vomiting, abdominal pain, excessive sweating, paleness and weakness are observed.
- **Phase 2** – from 24 h to 72 h from drug ingestion – pain in upper right abdominal quadrant, increased transaminases and bilirubin concentration, increased INR and sometimes oliguria.
- **Phase 3** – from 72 h to 96 h from ingestion – peak increase in transaminases and INR values, progressing liver failure, liver encephalopathy, yellowing of the skin, renal tubular dysfunction, renal failure, heart muscle damage.
- **Phase 4** – from 2 to 4 weeks – regeneration/transplantation of the liver (if demise does not occur in 4 days, the third phase symptoms are slowly reversed which leads to recovery) or patient's demise. Some cases of coma with co-existing hyperglycemia and lactic acidosis in first 24 h after drug administration

- **Faza 2** – od 24 h do 72 h od czasu spożycia leku – występuje ból w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej, wzrost transaminaz, INR, bilirubiny i rzadko oliguria.
- **Faza 3** – od 72 h do 96 h od chwili przyjęcia – szczytowy wzrost transaminaz i INR, postępująca niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa, zażółcenie powłok skórnych, uszkodzenie cewek nerkowych, niewydolność nerek, uszkodzenie mięśnia sercowego.
- **Faza 4** – od 4 dni do 2 tygodni – regeneracja wątroby/przeszczep (jeżeli w ciągu 4 dni nie dojdzie do zgonu pacjenta, to objawy 3 fazy powoli cofają się i dochodzi do wyzdrowienia) lub zgon chorego.

W pojedynczych przypadkach opisywano przypadki śpiączki z towarzyszącą hiperglikemią i kwasicą mleczanową już w pierwszej dobie po przyjęciu leku. Takie ciężkie objawy zatrucia występują w przypadku przyjęcia bardzo dużych dawek paracetamolu tj.: 75–100 g.

Ze względu na to, że aktywna *N-acetylo-4-benzochinonoimina* wiąże się ze związkami zawierającymi grupę tiolową, specyficzną odtrutką stosowaną w przypadku zatrucia paracetamolem jest **N-acetylocysteina**. Najczęściej podaje się ją dożylnie (Zmodyfikowany Protokół Prescottta) w trzech dawkach:

1. 150 mg/kg mc. po rozpuszczeniu w 5% glukozie w ciągu 15–60 min.
2. 50 mg/kg mc. podajemy bezpośrednio po pierwszej we wlewie trwającym 4 h.
3. 100 mg/kg mc. podajemy w ciągu 16 h bezpośrednio po zakończeniu drugiej.

Całkowita dawka N-acetylocysteiny to 300 mg/kg mc. [18, 19].

Opis przypadku

Opisywany przypadek dotyczy 32-letniego pacjenta przyjętego do ośrodka ostrego zatrucia Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie z powodu zatrucia paracetamolem w celach samobójczych.

Chory, do czasu przyjęcia, nie leczył się z powodu chorób przewlekłych ani nie przejawiał zaburzeń psychicznych. Od kilkunastu lat nadużywał alkohol etylowy, upijając się okazjonalnie lub pijąc ciągami. Uzależnienie od alkoholu i awantury rodzinne na tym tle były przyczyną podjęcia próby samobójczej i zażycia kilkunastu tabletek APAP-u.

Pacjent został przyjęty do szpitala ok. 5 godzin od spożycia tabletek, dlatego też odstąpiono od płukania żołądka. W badaniu toksykologicznym krwi stwierdzono obecność paracetamolu w dawce 357 µg/ml [norma dla tego okresu po spożyciu wg nomogramu Rumacka wynosi 30 µg/ml]. Alkoholu etylowego i innych leków, oznaczanych w laboratorium szpitala, w tym salicylanów oraz barbituranów nie stwierdzono w próbkach moczu i krwi. Enzymy wątrobowe: aminotransferaza alaninowa, asparginowa, gamma glutamylotranspeptydaza i biliru-

have been described. Those severe symptoms occur after ingestion of large doses of paracetamol, i.e. 75-100 g.

Considering that active *N-acetyl-p-benzoquinone imine* binds to compounds with thiol group, a specific antidote in case of paracetamol poisoning is N-acetylcysteine. Most often it is administered intravenously (modified Prescott nomogram) in three doses:

1. 150 mg/kg diluted in 5 % glucose infused over 15-60 min.
2. 50 mg/kg, right after initial infusion, in continuous infusion over the next 4 hours.
3. 100 mg/kg in continuous infusion over the next 16 hours, administered right after the second infusion.

Total dose of N-acetylcysteine is 300 mg/kg [18,19].

Case study

The described case concerns a 32 year old patient admitted to the Department of Toxicology at Regional Hospital No. 2 in Rzeszów as a result of suicidal paracetamol poisoning.

Before the admission, the patient had not been treated for any chronic diseases or psychiatric disorders. For several years he has been abusing ethyl alcohol, getting drunk occasionally or because of binge drinking. Alcohol dependence and domestic violence in the family have become the reason of a suicide attempt by ingesting numerous APAP tablets. The patient was admitted to the hospital 5 hours after drug ingestion, so gastric lavage was abandoned. Toxicological blood test revealed that paracetamol serum level was 357 µg/ml (according to Rumack nomogram, the norm for this time after ingestion is 30 µg/ml). Ethyl alcohol or other drugs, tested in hospital laboratory, including salicylates and barbiturates, were not detected in either blood or urine samples. Levels of liver enzymes: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamylotranspeptidase and bilirubin were in normal range. Metabolic acidosis, electrolyte imbalance and renal failure symptoms also were not observed. Fibrinogen level, prothrombin time and INR were also in normal range. The patient's physical examination did not reveal any abnormalities. The patient was in a low mood, feeling anxious, but he did not demonstrate psychotic symptoms. The infusion of N-acetylcysteine was started, according to Prescott nomogram, 5 % glucose and Ringeri solution. Activated charcoal, Ranigast and Furosemid were also administered. Because of a co-existing alcohol dependence syndrome, vitamin B₁ and Relanium in dose 20 mg/d was administered. Neither vomiting nor skin allergic reactions were observed during N-acetylcysteine infusion. On the second day of treatment, increased levels of alanine aminotransferase (to 216 U/l), aspartate aminotransferase (to 437 U/l), INR to 1,37, bilirubin (to 2,3 mg%) were observed. Fibrinogen level was 1,63 g/l

bina były w normie. Nie stwierdzono również kwasicy metabolicznej, zaburzeń elektrolitowych oraz objawów niewydolności nerek. Poziom fibrynogenu, czas protrombinowy i INR były również w normie. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyień od normy. Chory był w nastroju obniżonym, pod wpływem lęku, lecz nie miał objawów psychiatrycznych. Rozpoczęto wlew N-acetylocysteiny wg protokołu Prescottta, 5% glukozy i płynu Ringera, podano węgiel aktywowany, Ranigast, Furosemid. Ze względu na współistniejący zespół zależności alkoholowej, choremu podano witaminę B₁ oraz Relanium w dawce 20 mg/dobę. Podczas wlewu N-acetylocysteiny nie obserwowano wymiotów ani skórnych reakcji alergicznych. W drugiej dobie leczenia stwierdzono wzrost aminotransferazy alaninowej do 216 U/l, asparaginowej do 437 U/l, INR do 1,37, bilirubiny do 2,3 mg%, poziom fibrynogenu wynosił 1,63 g/l, a poziom gamma glutamylotranspeptydazy wynosił 110 U/l. Chory nie zgłaszał dolegliwości i nie obserwowano objawów zespołu abstynencyjnego. W badaniu USG nie stwierdzono zmian w obrazie wątroby. Parametry nerkowe i enzymy trzustkowe utrzymywały się w normie. Wyrównywano poziom potasu ze względu na hipokaliemię. Nadal nie obserwowano kwasicy metabolicznej, a poziom kwasu mlekowego pozostawał w normie. W badaniach kontrolnych po 12 godzinach poziom transaminaz znacząco zwiększył się: ALAT 2244 u/l, ASPAT 6536 U/l, GGTP nadal wynosiło 110 U/l a INR wzrósł do 2,07. Ze względu na tak znaczną progresję uszkodzenia wątroby, przedłużono wlew N-acetylocysteiny przez kolejną dobę w dawce 100 mg/kg, podano Dexaven 8 mg/dobę, oraz Hepa-Mertz 15 g/dobę we wlewach dożylnych. W badaniu równowagi kwasowo-zasadowej nie stwierdzono kwasicy metabolicznej, a poziom kwasu mlekowego pozostawał w normie. Stan kliniczny chorego pozostawał dobry, w badaniu USG nadal nie stwierdzano zmian w wątrobie i płynu w jamie otrzewnej. W kolejnej dobie leczenia obserwowano spadek poziomu aminotransferaz, bilirubiny i INR, poziom fibrynogenu wrócił do normy, wzrósł natomiast poziom gamma glutamylotranspeptydazy do 237 U/l. Poziom fosfatazy zasadowej nadal pozostawał w normie. Nie rozpoznawano kwasicy metabolicznej, chociaż poziom kwasu mlekowego wzrósł do górnej granicy normy. U chorego nie obserwowano zaburzeń świadomości i ubytków neurologicznych, chociaż poziom amoniaku wzrósł do 147 µm/dl. Utrzymano wcześniejsze leczenie, uzupełniając je Laktulozą w dawce 30 mg/dobę. W kolejnych dobach leczenia obserwowano spadek poziomu aminotransferaz, normalizację bilirubiny, INR, amoniaku. Fosfataza alkaliczna pozostawała do końca leczenia w normie, a poziom gamma glutamylotransferazy czterokrotnie przekroczył normę (237 U/l). Na zakończenie leczenia badanie USG jamy brzusznej było nadal bez zmian. Sedacja Relanium, 15 mg na dobę, w pełni zabezpieczyła chorego przed rozwinięciem się

and the level of gamma-glutamylotranspeptidase equaled 110 U/l. The patient was not suffering from any alcohol withdrawal syndrome symptoms. There were no changes in the ultrasound liver image. Renal function parameters and pancreatic enzymes levels were in normal range. Potassium was supplemented because of hypokalaemia. Metabolic acidosis still has not been observed and lactic acid level remained within the normal range. Control laboratory tests, conducted after 12 h of treatment showed that transaminases' level was greatly increased: ALAT 2244 U/l, ASPAT 6536 U/l, GGTP still remained at 110 U/l and INR level increased to 2,07. Owing to substantial progression of liver failure, N-acetylcysteine infusion has been prolonged for another day in a dose of 100 mg/kg. Infusions of Dexaven (8 mg/d) and Hepa-Mertz (15 mg/d) were also administered. The examination of acid-base balance did not reveal metabolic acidosis and the lactic acid level remained within the normal range. Patient's clinical status remained good. USG examination did not show changes in the liver image or fluid in the peritoneal cavity. On one of consecutive days of the treatment, a decrease in aminotransferases, bilirubin and INR levels was observed. The fibrinogen level returned to normal. The concentration of gamma-glutamylotranspeptidase rose to 237 U/l. Serum alkaline phosphatase remained in optimal range. Although metabolic acidosis was not diagnosed, the lactic acid level rose to the upper limit of normal. Consciousness disturbances and neurological deficits were not observed even though ammonia level elevated to 147 µm/dl. Former treatment was maintained and complemented with adding a dose of 30 mg/d of Lactulose. On consecutive days of the treatment, a decrease in the aminotransferases levels was observed. Bilirubin, ammonia, INR returned to optimal ranges. Serum alkaline phosphatase remained normal whereas gamma-glutamylotranspeptidase level exceeded the optimal range four times. The patient was subjected to a psychiatric examination. Alcohol dependence syndrome was diagnosed and a treatment in an alcoholism treatment center was recommended. The patient was discharged on the seventh day of treatment with a recommendation to continue treatment in a liver disease clinic and an alcoholism treatment center. Maintaining liver disease diet and suspended alcohol consumption were recommended.

Conclusions

In Great Britain, paracetamol poisoning constitutes 35-45% of total drug poisoning. In the USA, almost 50% cases of acute liver failure is due to paracetamol poisoning or/and chronic acetaminophen usage. Toxicological data in Poland only shows that the number of paracetamol poisonings is continually increasing. In 2012, 1300 patients were treated at the Department of Toxicology at Regional Hospital No 2 in Rzeszów, 15 due to paracetamol poisoning. The described case is the first completely

zespołu abstynencyjnego. Chory został poddany badaniu psychiatrycznemu. Rozpoznano zespół zależności alkoholowej i zalecono leczenie w poradni uzależnień. W siódmej dobie leczenia chorego w stanie dobrym wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji leczenia w poradni chorób wątroby i poradni uzależnień. Zalecono utrzymanie diety wątrobowej i zakaz spożywania alkoholu.

Omówienie i wnioski

Zatrucie paracetamolem w Wielkiej Brytanii stanowi 35–45% zatruć lekami. W USA blisko 50% przypadków ostrej niewydolności wątroby jest wynikiem zatrucia i/lub przewlekłego stosowania tego środka. Z danych toksykologicznych w Polsce wiemy jedynie, że zatrucie paracetamolem jest coraz więcej. W ośrodku Toksykologii Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w roku 2012 było leczonych 1300 pacjentów, 15 z powodu zatrucia paracetamolem. Przedstawiony powyżej przypadek jest pierwszym w pełni potwierdzonym zatruciem u pacjenta nadużywającego alkohol etylowy.

Zażyte paracetamolu i spożycie alkoholu etylowego może stać się przyczyną wystąpienia interakcji między obu substancjami. Interakcja przebiega inaczej, gdy paracetamol przyjmowany jest jednocześnie z etanolem, a inaczej, gdy zostanie zażyty kilka lub kilkanaście godzin po spożyciu alkoholu.

W przemianie tej znaczącą rolę odgrywa cytochrom P450, a szczególnie jego izoforma 2E1 (CYP2E1). Metabolizm etanolu i paracetamolu jest powiązany. Z jednej strony alkohol etylowy zwiększa hepatotoksyczność paracetamolu, a z drugiej, hipotetycznie, może działać ochronnie na hepatocyty po podaniu paracetamolu. Działanie to zależy od ilości spożytego alkoholu i przedziału czasowego między podaniem paracetamolu i etanolu. Prace Ben-Shachar et al. [16] oraz polska; Kujawska, Murias [20] sugerują, że podanie dużej dawki etanolu po zatruciu paracetamolem hamuje wytwarzanie hepatotoksycznego metabolitu NAPQI, gdyż etanol działa tu jako konkurencyjny inhibitor reakcji utleniania katalizowanej przez CYP2E1, co w praktyce oznacza zmniejszenie toksyczności paracetamolu. Wnioski płynące z badań eksperymentalnych muszą przejść etap dokładnych badań klinicznych, aby mogły stać się podstawą postępowania. Przedstawione wyniki badań wskazują na złożony wpływ etanolu na zatrucia wywołane preparatami paracetamolu.

Wydaje się uzasadniona sugestia, aby wszystkie preparaty zawierające paracetamol były zaopatrzone w specjalne ostrzeżenie o niebezpieczeństwie związanym z przyjęciem leku po spożyciu napojów alkoholowych.

confirmed in a chronic alcohol abuser.

The combination of paracetamol and ethyl alcohol may cause the two substances to interact. The outcome of the interaction is different if paracetamol and alcohol are ingested at the same time than if paracetamol is taken several hours after alcohol consumption. Cytochrome P450, especially its isoform 2E1 (CYP2E1), plays an essential role in this interaction. The metabolism of paracetamol and ethyl alcohol is combined. However, ethyl alcohol increases paracetamol's hepatotoxicity and can also, hypothetically, manifest hepatoprotective activity after paracetamol ingestion. It depends on the amount of ingested alcohol and the interval between alcohol and paracetamol ingestion. The research of Ben Shachar et al. [16] and Kujawska, Murias [20], suggests that administration of big amounts of alcohol after paracetamol poisoning inhibits production of hepatotoxic metabolite NAPQI, because ethanol acts as competitive inhibitor of oxidation reaction catalysed by CYP2E1, so it decreases paracetamol's toxicity. The conclusions from the experimental study should undergo thorough clinical study to become a basis for the procedure.

Data shows the complex influence of ethanol on poisonings caused by the overdose of paracetamol-based medication.

It seems reasonable that labels of paracetamol-based medication should include safety information about the risk associated with the ingestion of the drug after alcohol consumption.

Piśmiennictwo / References

1. Gómez-Moreno G, Guardia J, Cutando A. Interaction of paracetamol in chronic alcoholic patients. Importance for odontologists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(4): 235-238.
2. Morse HN. Uber eine neue Darstellungsmethode der Acetylamidophenole. *Ber Deutscher Chem Ges* 1878;11: 232-233.
3. History of Tylenol. <http://www.nancywest.net/pdfs/McNeil-ConsumerHealthcareCompany.pdf> (24.11.2013)
4. Janiec W, Śliwiński L, Nowińska B. Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe oraz leki przeciwgorączkowe. W: Janiec W. *Kompendium farmakologii*, PZWL, Warszawa 2008, 264-265.
5. Smith HS. Potential Analgesic Mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys* 2009;12: 269-280.
6. Mattia C, Colluzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiol* 2009;75: 644-653.
7. Nazwy handlowe preparatów pochodzą z serwisu: <http://pharmindex.pl/>
8. Janiec W, Czarnecki R. Niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i leki przeciwreumatyczne. W: Janiec W. *Farmakodynamika*, PZWL, Warszawa 2008, 960-962.
9. James L, Sullivan J, Roberts D, The proper use of acetaminophen. *Paediatr Child Health* 2011;16(9): 544-547.
10. Burdan F, Starosławska E, Szumiło J. Prenatal tolerability of acetaminophen and other over-the-counter non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2012;64: 512-527.
11. Black RA, Hill AD. Over the counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003;67(12): 2517-2524.
12. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlowska A. Leki Współczesnej Terapii. *Medical Tribune*, Warszawa 2009, 592-594.
13. Mrozińska M, Stopiński M. Paracetamol (acetaminofen) – dawki skuteczne i bezpieczne. *Przew Lek* 2003;6: 88-95.
14. Korzeniowska K, Szałek E, Kaźmierczak E, Jabłeczka A. Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu. *Farm Współ.* 2010; 3: 153-156.
15. Szymańska J. Zatrucia lekami. W: Seńczuk W. *Toksykologia Współczesna*. PZWL, Warszawa 2005, 288-289.
16. Ben-Shachar R, Chen Y, Luo S, Hartman C, Reed M, Nijhout HF. The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theor Biol Med Model* 2012;9: 5.
17. Hinson J, Roberts D, James L. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;196: 369-405.
18. Postępowanie w ostrych zatruciach paracetamolem - Stanowisko Sekcji Toksykologii Klinicznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. Gdańsk 2012.
19. Woodhead JL, Howell BA, Yang Y i wsp. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a system model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342: 529-540.
20. Kujawska M, Murias M. Paracetamol-etanol – złożona interakcja. *Adv Clin Exp Med* 2004;13(3): 497-501.

Adres do korespondencji / Mailing address:

Dorota Owsianik
ul. A. Gromskiego 1/23
35-233 Rzeszów
tel: 721-302-288
dorotaowsianik@gmail.com