

Δηλητηριάσεις με παρακεταμόλη και η αντιμετώπισή τους με χορήγηση αντιδότου

Η παρακεταμόλη (ακεταμινοφαίνη) είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο αναλγητικό στον κόσμο και ένα από τα συχνότερα αίτια δηλητηριάσεων που οφείλονται σε φαρμακευτικούς παράγοντες. Η πρωταρχική κλινική εκδήλωση της δηλητηρίασης με παρακεταμόλη είναι η ηπατοτοξικότητα, που εκδηλώνεται λόγω της συσσώρευσης του τοξικού ενδιάμεσου μεταβολίτη Ν-ακετυλο-ρ-βενζοκινονιμίνης (ΝΑΡQΙ), όταν εξαπλώνονται τα ηπατικά αποθέματα γλουταθειόνης. Η Ν-ακετυλοκουστεΐνη (ΝΑC) αποτελεί το φάρμακο επιλογής για τη δηλητηρίαση από παρακεταμόλη και είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν χορηγείται στη διάρκεια των 8 πρώτων ωρών. Εντούτοις, όψιμη χορήγησή της (15 ώρες μετά την υπερδοσολογία παρακεταμόλης) έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής, ενώ ωφέλιμα αποτελέσματα μπορεί να επιτευχθούν με χορήγηση του φαρμάκου μέχρι ή πιθανώς και μετά από 24 ώρες. Επιπρόσθετα, η αγωγή με ΝΑC σε ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια ελαττώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε μια μικρή αναλογία ασθενών μετά από τη χορήγηση της ΝΑC. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρακεταμόλη ή η ΝΑC είναι τερατογόνες κατά την κύηση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρακεταμόλη είναι το ευρύτερα διαδεδομένο αναλγητικό και αντιπυρετικό στον κόσμο.^{1,2} Παρόλο που είναι εξαιρετικά ασφαλής σε θεραπευτικές δόσεις, πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρατηρηθούν σε υπέρβαση της δοσολογίας της. Η συνθηθέστερη τοξική της δράση αφορά στο ήπαρ, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει οξεία σωληναριακή νέκρωση, παγκρεατίτιδα και νέκρωση μυοκαρδίου.

2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗΣ

Η παρακεταμόλη απορροφάται από το στόμαχο και την ανώτερη μοίρα του εντέρου. Μετά από λήψη θεραπευτικής δόσης σκευάσματος άμεσης αποδέσμευσης του φαρμάκου, τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα παρατηρούνται σε 1–2 ώρες, ενώ μετά από λήψη τοξικής δόσης τα μέγιστα επίπεδα παρατηρούνται σε 2–4 ώρες.²

Χ. Βαδάλα,
Π. Βλάχος

Κέντρο Δηλητηριάσεων,
Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού»,
Αθήνα

Paracetamol poisoning
and its management
with antidote administration

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δηλητηρίαση με παρακεταμόλη
Ν-ακετυλοκουστεΐνη

Υποβλήθηκε 27.9.2001
Εγκρίθηκε 26.11.2001

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ποσοστό 96%, ενώ σε ποσοστό 2–4% αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα.³ Οι δύο κύριες οδοί μεταβολισμού της οδηγούν στην παραγωγή ανενεργών γλυκουρονικών και θειικών εστέρων, που αποβάλλονται με τα ούρα. Ένα μικρό ποσοστό της (5%) μεταβολίζεται στο ήπαρ από το σύστημα του κυτοχρώματος Ρ450 και σχηματίζει τον τοξικό ενδιάμεσο μεταβολίτη Ν-ακετυλ-ρ-βενζοκινονιμίνης (ΝΑΡQΙ).^{2,4} Σε θεραπευτικές δόσεις, η ποσότητα του ΝΑΡQΙ που παράγεται είναι μικρή και συνδέεται με γλουταθειόνη, σχηματίζοντας το μη τοξικό μερκαπτουρικό οξύ. Σε υπερδοσολογία, οι δύο πρώτες μεταβολικές οδοί κορέννυνται και μεγαλύτερο ποσοστό παρακεταμόλης μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος Ρ450,^{1,4} οδηγώντας σε παραγωγή μεγάλων συγκεντρώσεων ΝΑΡQΙ και σε εξάντληση των αποθεμάτων γλουταθειόνης.

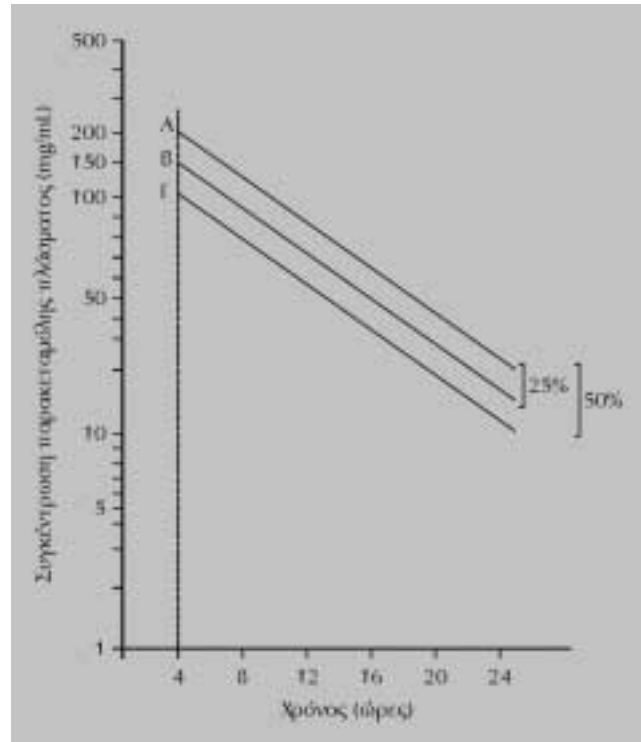
Πιθανοί μηχανισμοί τοξικότητας του φαρμάκου είναι (α) η σύνδεση του ΝΑΡQΙ με τις σουλφυδρυλικές ομάδες ηπατικών πρωτεϊνών, που οδηγεί σε καταστροφή οργανουλίων, ενζυμική διαρροή και τελικώς ηπατική νέ-

κρωση και κυτταρικό θάνατο,⁴⁻⁷ (β) η οξείδωση από το NAPQI σουλφυδρυλικών ομάδων ενζύμων που σχετίζονται με το μεταβολισμό του ασβεστίου, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου και τον κυτταρικό θάνατο,⁸ (γ) η παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου και οξυγόνου, που προκαλούν κυτταρική βλάβη⁹ και (δ) δευτεροπαθείς διαταραχές της μικροκυκλοφορίας (ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, μικροαγγειακές θρομβώσεις), που επιτείνουν την αρχική ηπατική βλάβη και επεκτείνουν τη νέκρωση με σχηματισμό ισχαιμικών εμφράκτων.¹⁰

3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΝΤΙΔΟΤΟ

3.1. Ενδείξεις χορήγησης αντιδότου

Μετά από λήψη παρακεταμόλης, για τον προσδιορισμό της πιθανότητας ηπατικής βλάβης, λαμβάνονται οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα τουλάχιστον μετά από 4 ώρες, ώστε να καταγραφούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος. Αυτές συγκρίνονται με σταθερές γραμμές αναφοράς (εικόνες 1, 2). Όταν οι συγκεντρώ-

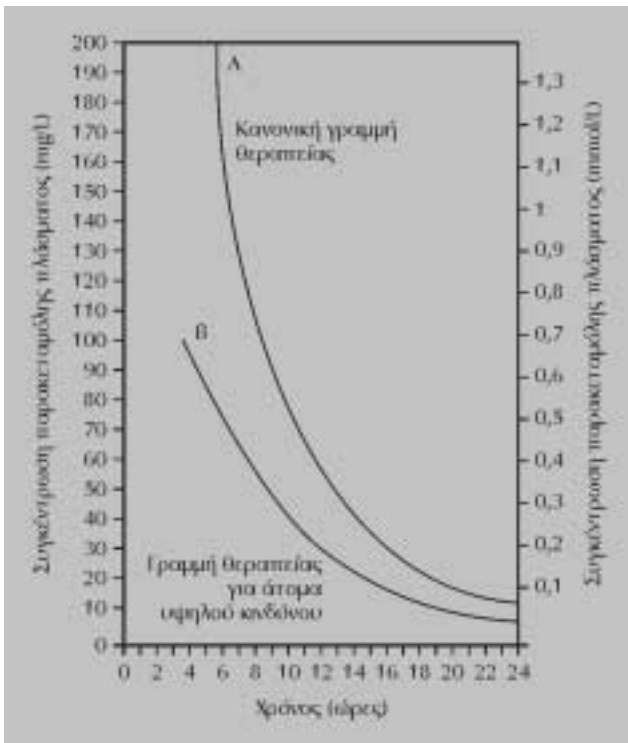


Εικόνα 2. Γραμμικό διάγραμμα των συγκεντρώσεων παρακεταμόλης σε σχέση με το χρόνο μετά τη λήψη. (α) Χορήγηση αντιδότου: Σε συγκεντρώσεις πάνω από τη γραμμή Α. (β) Χορήγηση αντιδότου σε αλκοολισμό, υποθρεψία, λήψη φαρμάκων που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα: Σε συγκεντρώσεις πάνω από τη γραμμή Β.

σεις του φαρμάκου βρίσκονται στις γραμμές αναφοράς ή πάνω από αυτές, θεωρείται ότι ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης είναι μεγάλος και έχει ένδειξη η χορήγηση αντιδότου. Το νομόγραμμα που χρησιμοποιείται περισσότερο είναι αυτό των Rumack-Matthew (εικ. 1), σύμφωνα με το οποίο, όταν τα αρχικά επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος βρίσκονται πάνω από την κατώτερη γραμμή αναφοράς, ο ασθενής πρέπει να λάβει αντιδότο.

Προϋποθέσεις χρησιμοποίησης των νομογραμμάτων είναι η λήψη εφάπαξ μεγάλης δόσης παρακεταμόλης (και όχι δηλητηρίαση με πολλαπλές δόσεις) και ο γνωστός χρόνος λήψης.¹¹

Οι χρόνιοι αλκοολικοί, όπως επίσης και τα άτομα με ψυχογενή ανορεξία, καχεξία, HIV-λοίμωξη και χρόνια ηπατοπάθεια, έχουν ελαττωμένα αποθέματα γλυταθειίνης και μπορεί να παρουσιάσουν ηπατοτοξικότητα με μικρότερες δόσεις παρακεταμόλης.¹² Ομοίως, τα άτομα που λαμβάνουν φάρμακα που επάγουν το κυτόχρωμα P450 (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ομεπραζόλη), με αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NAPQI, έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην παρακεταμόλη.^{13,14} Για τις παραπάνω ο-



Εικόνα 1. Νομόγραμμα των Rumack-Matthew. Ημιλογαριθμικός χάρτης των συγκεντρώσεων παρακεταμόλης σε σχέση με το χρόνο μετά τη λήψη. Η γραμμή Β συμπεριλαμβάνεται για εκτίμηση των πιθανών λαθών (α) των μετρήσεων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και (β) του χρόνου που εκτιμάται ότι παρήλθε από τη δηλητηρίαση. Η γραμμή Γ συμπεριλαμβάνεται για εκτίμηση της πιθανής ηπατοτοξικότητας σε αλκοολισμό, υποθρεψία ή λήψη φαρμάκων που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα.

μάδες υψηλού κινδύνου, μερικοί συγγραφείς προτείνουν ότι οι συγκεντρώσεις παρακεταμόλης που καθορίζουν την έναρξη αντιτοξικής θεραπείας πρέπει να μειωθούν στο 50–70%.^{15,16}

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση εξετάζονται μόνο τα αρχικά επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος. Τα δεύτερα ή τρίτα επίπεδα δεν προσδιορίζουν αν η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί ή όχι. Σε περιπτώσεις όμως παράλληλης λήψης και άλλων φαρμάκων που επηρεάζουν τη γαστρική κένωση (αντιχολινεργικών, οπιοειδών), μπορεί να χρειαστεί να ληφθούν επιπρόσθετα επίπεδα παρακεταμόλης, για να διευκρινιστεί η ανάγκη χορήγησης αντιδότη.^{17,18}

Αν υπάρχει αμφιβολία σχετικά με το χρόνο λήψης και υπολογιστεί ότι η λήψη υπερβαίνει τα 7,5 g στους ενήλικες ή τα 150 mg/kg στα παιδιά (οι οποίες είναι οι δυνητικά τοξικές δόσεις παρακεταμόλης),^{2,11,19} είναι αποδεκτή η χρήση αντιδότη.²⁰ Κι ενώ σε υγιείς ενήλικες λήψη φαρμάκου πάνω από 7,5 g μπορεί να οδηγήσει σε βαριά ηπατοτοξικότητα, σε υποσιτισζόμενα άτομα έχει βρεθεί ότι αυτή αναπτύσσεται μετά από λήψη 4 g παρακεταμόλης κι όχι σε μικρότερες ποσότητες του φαρμάκου.²¹

Αν είναι αδύνατη η λήψη επιπέδων του φαρμάκου μέσα σε 8–10 ώρες, συνιστάται επίσης η χορήγηση αντιδότη, που μπορεί να τερματιστεί αν γίνει εφικτή η μέτρηση των επιπέδων και βρεθεί ότι βρίσκονται σε μη τοξικό εύρος.^{11,22}

Αν τα επίπεδα του φαρμάκου βρίσκονται κάτω από τη γραμμή αναφοράς και η παρακεταμόλη που έχει ληφθεί περιλαμβάνεται σε σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης, δεν χρειάζεται περαιτέρω εκτίμηση ή θεραπεία. Αν όμως το σκεύασμα δεν είναι γνωστό ή είναι βραδείας αποδέσμευσης, λαμβάνονται επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος 4 ή και περισσότερες ώρες μετά τη δηλητηρίαση και εξετάζεται η θέση την οποία καταλαμβάνουν σε σχέση με τη γραμμή αναφοράς στο νομόγραμμα που χρησιμοποιείται. Κατόπιν, λαμβάνονται πάλι επίπεδα 4–6 ώρες μετά την πρώτη λήψη και επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία. Αν οποιοδήποτε από τα δύο επίπεδα βρίσκεται πάνω από τη γραμμή αναφοράς, πρέπει να χορηγηθεί πλήρης κύκλος αντιδότη, κάτι που δεν χρειάζεται εφόσον και τα δύο επίπεδα βρεθούν κάτω από αυτή.²³

Όταν η υπερδοσολογία ήταν αποτέλεσμα περισσοτέρων της μίας λήψεων, έχει προταθεί η χορήγηση αντιδότη μέχρι την παρέλευση 24 ωρών από την τελευταία λήψη παρακεταμόλης. Κατόπιν, αν δεν ανιχνεύεται φάρμακο στο πλάσμα και αν δεν υπάρχουν κλινικές ή βιοχημικές ενδείξεις ηπατοτοξικότητας, το αντίδοτο μπορεί να διακοπεί.²⁴

Χρονία έκθεση σε παρακεταμόλη είναι η χρονία λήψη του φαρμάκου σε ημερήσια δοσολογία πάνω από τη συνιστώμενη, δηλαδή για ενήλικες μεγαλύτερη από 4 g αλλά μικρότερη από 7,5 g και για παιδιά μεγαλύτερη από 60–65 mg/kg αλλά μικρότερη από 150 mg/kg, κι αυτό για 24 ώρες ή περισσότερο. Θεωρητικά, η χρονία έκθεση μπορεί να οδηγήσει σε εξάντληση των αποθεμάτων γλουταθειόνης και ηπατοτοξικότητα. Η προτεινόμενη προσέγγιση τότε είναι η εξέταση των ηπατικών ενζύμων, του χρόνου προθρομβίνης (PT), του INR και των επιπέδων παρακεταμόλης. Αν υπάρχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα παρακεταμόλης στα αρχικά δείγματα πλάσματος ή τα ηπατικά ένζυμα είναι αυξημένα, συνιστάται θεραπεία με αντίδοτο.²³

Παιδιά μικρότερα των 6 ετών είναι ανθεκτικά σε μεγάλες δόσεις παρακεταμόλης.²⁵ Συνιστάται όμως, ακόμη και σ' αυτές τις περιπτώσεις, η χορήγηση αντιδότη, όταν τα επίπεδα πλάσματος είναι τοξικά με βάση το χρησιμοποιούμενο νομόγραμμα.²¹

3.2. Επιλογή αντιδότη – Μηχανισμοί δράσης σε πρώιμη (<15 ώρες) χορήγηση

Όταν οι βιοχημικοί μηχανισμοί της ηπατοτοξικότητας από παρακεταμόλη έγιναν κατανοητοί, ενώσεις με σουλφυδρυλικές ομάδες στα μόριά τους δοκιμάστηκαν ως πιθανά αντίδοτα. Επειδή η γλουταθειόνη δεν εισέρχεται εύκολα στα ηπατικά κύτταρα όταν χορηγηθεί εξωγενώς, χρησιμοποιήθηκαν ουσίες που έχουν αυτή τη δυνατότητα, όπως η κυστεαμίνη, η L-μεθειονίνη και η NAC, από τις οποίες φάνηκε ότι υπερέχει η τελευταία.²⁶ Παρατηρήθηκε επίσης ότι η L-μεθειονίνη, η L-κυστεΐνη, η διμερκαπρόλη, η D-πενικιλαμίνη και η σιμετιδίνη αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450, αλλά ουσία επιλογής θεωρήθηκε η NAC, αφού είναι η περισσότερο καλά ανεκτή και η τοξικότητά της είναι μικρότερη της αντίστοιχης των άλλων.

Η L-μεθειονίνη και η NAC, χορηγούμενες σε 8–10 ώρες μετά από τη δηλητηρίαση με παρακεταμόλη, δρουν κυρίως αναπληρώνοντας τα αποθέματα γλουταθειόνης, που έχουν εξαντληθεί από το NAPQI, χρησιμοποιούμενες ως πρόδρομες ουσίες για τη σύνθεσή της.^{2,4,14,27,28} Η NAC δρα επίσης ως υποκατάστατο της γλουταθειόνης, παρέχοντας σουλφυδρυλικές ομάδες που συνδέονται με τους τοξικούς μεταβολίτες της παρακεταμόλης, όπως το NAPQI.^{2,4,14} Η NAC, ακόμη, χρησιμεύει ως πηγή ανόργανου θείου, για το σχηματισμό θειικών μεταβολιτών, με αποτέλεσμα τον περιορισμό του σχηματισμού άλλων τοξικών μεταβολιτών.² Επιπροσθέτως, η NAC ελαττώνει τις οξειδωμένες σουλφυδρυλικές ομάδες σε ένζυμα-κλειδιά, επιτρέποντας την αποκατάσταση του μεταβολισμού του ασβεστίου.

Εκτός του ότι η μεθειονίνη δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική με τη NAC, μπορεί να επιτείνει ή να επισπεύσει την εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Γι' αυτό, η χορήγησή της αντενδείκνυται σε βαριά ηπατική βλάβη.^{14,26,29} Αλλά και η αποτελεσματικότητα άλλων παραγόντων στην προστασία από ηπατική και νεφρική βλάβη είναι αβέβαιη, ενώ αμφιβολίες υπάρχουν ακόμη και για την ασφάλεια της χορήγησής τους.²⁶

3.3. Χρόνος χορήγησης NAC

Η NAC προστατεύει αποτελεσματικά από ηπατική βλάβη, εφόσον χορηγηθεί μέσα σε 8 ώρες από τη δηλητηρίαση με παρακεταμόλη,^{26,30} ενώ, όταν χορηγηθεί αργότερα, η προστασία ελαττώνεται προοδευτικά καθώς το διάστημα δηλητηρίασης έναρξης θεραπείας αυξάνει.^{19,26}

Παλαιότερα, είχε επικρατήσει η άποψη ότι δεν υπήρχε καμία ωφέλεια αν η χορήγηση NAC άρχιζε 15 ώρες μετά τη δηλητηρίαση^{8,26} και, ακόμα, ότι η όψιμη χορήγηση αντιδότη οδηγούσε στην αύξηση του κινδύνου ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.^{29,31} Από πρόσφατες μελέτες αλλά και από την κλινική πράξη φάνηκε ότι η χορήγηση της NAC μπορεί να είναι ασφαλής³² και αποτελεσματική και μετά από 24 έως 36 ή και περισσότερες ώρες από τη δηλητηρίαση και ιδιαίτερος σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια³²⁻³⁵ ή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη βαριάς ηπατικής βλάβης. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, από πολλά κέντρα συνιστάται η θεραπεία με NAC σε ασθενείς που παρουσιάζονται ακόμα και μετά από 24 ώρες από τη λήψη, αν ανιχνεύεται παρακεταμόλη στο πλάσμα ή υπάρχει ένδειξη ηπατικής βλάβης. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης για εγκατάσταση ηπατοτοξικότητας σ' αυτούς τους ασθενείς είναι ο χρόνος προθρομβίνης (PT). Παρατεταμένη χορήγηση αντιδότη μπορεί να επιχειρηθεί, μέχρις ότου ο PT βελτιωθεί.³⁶ Τα νομογράμματα δεν έχουν ισχύ στην περίπτωση της όψιμης προσέλευσης των ασθενών.²

3.4. Μηχανισμοί δράσης της NAC

κατά την όψιμη (>15 ώρες) χορήγησή της

Η χρήση της NAC σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια (ΚΗΑ) βασίζεται σε μια ποικιλία πιθανών μηχανισμών δράσης, συμπεριλαμβανομένων αιμοδυναμικών³⁷⁻³⁹ και ανοσολογικών δράσεων.⁴⁰

Εκτός από μια πιθανή συστηματική αιμοδυναμική ευεργετική δράση από τη χορήγηση NAC σε ασθενείς με ΚΗΑ, ένας άλλος μηχανισμός που έχει προταθεί περιλαμβάνει τη βελτίωση της τοπικής μικροκυκλοφορίας, που μπορεί να οφείλεται στην αποκατάσταση της δρα-

στικότητας του παράγοντα χαλάρωσης του ενδοθηλίου (endothelium derived relaxing factor, EDRF).³⁷

Ο EDRF, επιπρόσθετα, αναστέλλει τη συσώρευση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων^{41,42} κι έτσι η NAC προλαβαίνει τις μικροαγγειακές θρομβώσεις, που επεκτείνουν την ισχαιμία γύρω από τη ζώνη της βλάβης.¹⁴

Το οξειδωτικό stress, που οφείλεται στις ελεύθερες ρίζες O₂ και υδροξυλίου ή στην άμεση οξειδωτική δράση ενεργών μεταβολιτών της παρακεταμόλης, προκαλεί βλάβη του κυτταρικού ενδοθηλίου⁴³ και συμβάλλει σε κάποιες από τις επιπλοκές, όπως το εγκεφαλικό οίδημα. Η NAC δρα ως εκκαθαριστής ελευθέρων ριζών O₂,⁴⁴ εμποδίζοντας έτσι την επιβλαβή δράση τους.

Άλλος προτεινόμενος μηχανισμός δράσης της NAC είναι η αποκατάσταση ενζύμων που σχετίζονται με το μεταβολισμό του ασβεστίου, τα οποία είχαν οξειδωθεί από το NAPQI. Το γεγονός αυτό επιτρέπει την εξομάλυνση της ομοιόστασης του ασβεστίου και την πρόληψη του κυτταρικού θανάτου.⁴⁵

Τέλος, έχει φανεί ότι η NAC μπορεί να ελαττώσει τις συγκεντρώσεις κυτταροκινών, όπως η IL1 και ο TNF, προλαβαίνοντας έτσι τη μετανάστευση ουδετεροφίλων στο ηπατικό παρέγχυμα και μειώνοντας τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης.⁴⁶

3.5. Πρωτόκολλα χορήγησης NAC

Τα 3 επικρατέστερα πρωτόκολλα είναι (α) από του στόματος χορήγηση NAC, διάρκειας 72 ωρών, που χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ,^{19,30} (β) ενδοφλέβια χορήγηση διάρκειας 48 ωρών, που χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ ερευνητικά, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά δεν είναι ακόμη διαδεδομένη,^{47,48} (γ) ενδοφλέβια χορήγηση διάρκειας 20 ωρών, που χρησιμοποιείται στην Ευρώπη και στον Καναδά.²⁶ Τα πρωτόκολλα αυτά περιγράφονται στον πίνακα 1.

Περιορισμός στην από του στόματος χορήγηση NAC είναι οι έμετοι, που αποτελούν ένα από τα πλέον πρώιμα συμπτώματα της δηλητηρίασης με παρακεταμόλη,^{2,26} μπορεί όμως να οφείλονται και στο ίδιο το αντίδοτο. Σε περίπτωση εμέτου έως και 1 ώρα μετά τη χορήγηση αντιδότη, η δόση πρέπει να επαναληφθεί. Εφόσον οι έμετοι συνεχίζονται, μπορεί να χορηγηθεί μετοκλοπραμίδη ενδοφλεβίως, γιατί μόνο μικρό ποσοστό της μεταβολίζεται στο ήπαρ, ενώ εάν δεν σταματήσουν, η χορήγηση της NAC μπορεί να γίνει με ρινοδωδεκαδακτυλικό σωλήνα.^{2,21} Σε per os λήψη, η NAC πρέπει να χορηγείται έως 1 ώρα μετά από τη χορήγηση ενεργού άνθρακα, γιατί αλλιώς δεσμεύεται απ' αυτόν.^{4,11}

Τα πλεονεκτήματα της ενδοφλέβιας χορήγησης NAC είναι η ευχέρεια στη χορήγηση, η μικρότερη συχνότη-

Πίνακας 1. Πρωτόκολλα χορήγησης NAC.

Διάρκεια	Οδός χορήγησης	Δόση φόρτισης	Υπόλοιπες δόσεις	Συνολική δόση
72 ώρες	PO	140 mg/kg	70 mg/kg μετά από 4 ώρες Επανάληψη ανά 4 ώρες Σύνολο 17 δόσεις	1300 mg/kg
48 ώρες	IV	140 mg/kg σε D/W 5% με αναλογία 1:5 Διάρκεια έγχυσης 1 ώρα	70 mg/kg μετά από 4 ώρες σε D/W 5% με αναλογία 1:5 Διάρκεια έγχυσης 1 ώρα Επανάληψη ανά 4 ώρες Σύνολο 12 δόσεις	980 mg/kg
20 ώρες	IV	150 mg/kg σε 200 mL D/W 5%* Διάρκεια έγχυσης 15 min	50 mg/kg σε 500 mL D/W 5% με διάρκεια έγχυσης 4 ώρες 100 mg/kg σε 1000 mL D/W 5% με διάρκεια έγχυσης 16 ώρες	300 mg/kg

* Σε παιδιά που ζυγίζουν >20 kg, ο όγκος των υγρών περιορίζεται κατά το ήμισυ. Σε παιδιά που ζυγίζουν <20 kg, ο όγκος των υγρών καθορίζεται από τον παιδίατρο

PO: Από του στόματος, IV: Ενδοφλεβίως, D/W 5%: Διάλυμα δεξτρόνης 5%

τα ναυτίας και εμετών και η έλλειψη αρνητικής επίδρασης του ενεργού άνθρακα στην απορρόφησή της. Εντούτοις, σε ποσοστό 10% των ασθενών παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις.⁴⁹

Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα υπάρχουν ενδείξεις ότι τα πρωτόκολλα των 48 και 72 ωρών υπερέχουν του πρωτοκόλλου των 20 ωρών, όταν η θεραπεία αρχίζει μετά τις 10 ώρες από τη δηλητηρίαση.^{47,50} Ωστόσο και τα τρία πρωτόκολλα φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικά, όταν η NAC χορηγηθεί τις 10 πρώτες ώρες.^{19,26,30} Απαιτούνται, πάντως, προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για τον καθορισμό της καταλληλότερης θεραπείας, ιδίως όταν αυτή έχει καθυστερήσει.¹⁹

3.6. Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από χορήγηση NAC

Συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από per os χορήγηση αντιδότη είναι η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια. Σπανιότερα περιγράφηκαν γενικευμένη κνίδωση⁵¹ και αγγειοοίδημα.⁵² Αναφέρθηκε επίσης μία περίπτωση ορονοσίας, που αντιμετωπίστηκε με διακοπή της NAC και χορήγηση διφαινυδραμίνης.⁵³

Μικρός αριθμός περιπτώσεων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν αναφερθεί κατά την πρώιμη (<15 ώρες) ενδοφλέβια χορήγηση NAC, οι οποίες περιλαμβάνουν status epilepticus,⁵⁴ φλοιώδη τύφλωση, βήχα, συσφικτικό άλγος στο στήθος, βρογχόσπασμο, υπερθερμία, αγγειοοίδημα, υπόταση και, σπανιότερα, υπέρταση, ταχυκαρδία και θρομβοπενία. Σπάνια παρατηρήθηκαν ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως εφίδρωση, κακουχία, ανησυχία, άλγος στο πρόσωπο ή τους οφθαλμούς, αρθραλγίες.⁴⁹ Ηπιότερες αντιδράσεις σε ενδοφλέβιες εγχύσεις (οι οποίες αποκαλούνται αναφυλα-

κτοιδείς) αναφέρθηκαν σε μικρό ποσοστό ατόμων και περιελάμβαναν ναυτία, έμετο, έξαψη, κνίδωση, κνησμό,⁵⁵ αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης και σε μία περίπτωση πτώση του διαστήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα.⁵⁶

Απώτερο ανεπιθύμητο αποτέλεσμα της χορήγησης NAC είναι η ελάττωση των συστηματικών αγγειακών αντιοξείων⁵⁷ λόγω της επίδρασής της στα αγγεία.⁵⁸ Το γεγονός αυτό δεν είναι πάντα επιθυμητό σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια, που ήδη έχουν αγγειοδιαστολή⁵⁹ και μπορεί να χρειάζονται ινóτροπα για να διατηρήσουν τη μέση αρτηριακή τους πίεση. Σ' αυτές τις περιπτώσεις απαιτούνται αιμοδυναμικές μετρήσεις και παρακολούθηση των παραμέτρων παροχής και χρησιμοποίησης O₂ από τους ιστούς.

4. ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

Η παρακεταμόλη διέρχεται μέσω του πλακούντα στο έμβρυο.⁶⁰ Τα ηπατοκύτταρα εμβρύου 18 εβδομάδων βρέθηκε ότι μπορούν να τη μεταβολίσουν και να σχηματίσουν παράγωγα γλουταθειόνης με ρυθμό 10 φορές βραδύτερο απ' ό,τι τα ηπατοκύτταρα των ενηλίκων.⁶¹

Μελέτες της έκβασης κύσεων δείχνουν πιθανή συσχέτιση μεταξύ δηλητηρίασης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης και αποβολών μέσα στις επόμενες 2–3 εβδομάδες.⁶² Επίσης, έχει φανεί ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ του χρόνου έναρξης της θεραπείας με NAC και της έκβασης της κύησης, με αυξημένη συχνότητα αυτόματων αποβολών και εμβρυϊκών θανάτων όταν η θεραπεία αρχίζει καθυστερημένα.⁶³ Γι' αυτό, οι έγκυες γυναίκες που έχουν τοξικά επίπεδα παρακεταμόλης πλά-

σματος θα πρέπει να θεραπεύονται με αντίδοτο όσο το δυνατόν νωρίτερα.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρακεταμόλη προκαλεί τερατογένεση^{62,63} και η υπερδοσολογία της δεν αποτελεί από μόνη της λόγο διακοπής της κύησης. Από

την κλινική εμπειρία δεν υπάρχουν ενδείξεις για πιθανή τερατογόνο δράση της ΝΑC,^{62,63} αλλά το ενδεχόμενο αυτό δεν έχει διερευνηθεί ακόμη με προοπτικές κλινικές μελέτες. Έτσι, πριν από τη χορήγησή της κατά την κύηση, θα πρέπει να σταθμίζονται οι δυνητικοί κίνδυνοι σε σχέση με τα οφέλη.

ABSTRACT

Paracetamol poisoning and its management with antidote administration

H. VADALA, P. VLACHOS

Poisoning Information Center, "P. & A. Kyriakou" Children's Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(2):153-160

Paracetamol (acetaminophen) is the most widely used analgesic in the world and is one of the most frequent causes of poisoning due to pharmaceutical agents. The primary clinical effect of paracetamol poisoning is hepatotoxicity which occurs through accumulation of the toxic intermediate metabolite N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) when hepatic glutathione stores are depleted. N-acetylcysteine (NAC) is the treatment of choice for paracetamol poisoning and it is most effective when administered during the first 8 hours. However, late administration (15 hours after paracetamol overdose) has now been shown to be safe, while beneficial results may be obtained up to and possibly beyond 24 hours. Furthermore, administration of NAC to patients who have already developed fulminant hepatic failure has been shown to reduce morbidity and mortality. Adverse effects have been reported in a small proportion of patients after NAC administration, many of which are dose dependent. There is no evidence that either paracetamol or NAC are teratogenic when administered in pregnancy.

Key words: N-acetylcysteine, Paracetamol intoxication, Paracetamol poisoning

Βιβλιογραφία

- SCHUELER L, HARPER JL. Acetaminophen toxicity: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1995, 53: 1208-1212
- TUCKER JR. Late presenting acute acetaminophen toxicity and the role of N-acetylcysteine. *Ped Emerg Care* 1998, 14:424-426
- LEWIS RK, PALOUCEK FP. Assessment and treatment of acetaminophen overdose. *Clin Pharm* 1991, 10:765-774
- SALGIA ADT. When acetaminophen use becomes toxic. *Postgrad Med* 1999, 105:81-90
- JOLLOU DJ, MITCHELL JR, POTTER WZ, DAVIS DC, GILLETE JR, BRODIE BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis: II. Role of covalent binding *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 1973, 187:195-202
- POTTER WZ, DAVIS DC, MITCHELL JR, JOLLOU DJ, GILLETE JR, BRODIE BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis: III. Cytochrome P-450-mediated covalent binding *in vitro*. *J Pharmacol Exp Ther* 1973, 187:203-210
- BRUNO MK, COHEN SD, KHAIRALLAH EA. Antidotal effectiveness of N-acetylcysteine in reversing acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1988, 37:4319-4321
- MOORE M, THOR H, MOORE G, NELSON S, MOLDENS P, ORRENIUS S. The toxicity of acetaminophen and N-acetyl-p-benzoquinoneimine in isolated hepatocytes is associated with thiol depletion and increased cytosolic Ca⁺⁺. *J Biol Chem* 1985, 260:13035-13040
- KYLE ME, MICCADEI S, NAKAE D, FARBER JL. Superoxide dismutase and catalase protect cultured hepatocytes from the cytotoxicity of acetaminophen. *Biochem Biophys Res Commun* 1987, 149: 889-896
- JAESCHKE H, MITCHELL JR. Neutrophil accumulation exacerbates acetaminophen-induced liver injury. *FASEB J* 1989:A920 (Abstract 4031)
- LARSEN LC, FULLER SH. Management of acetaminophen toxicity. *Am Fam Phys* 1996, 53:185-190
- BENSON GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. *Am J Med* 1983, 75:85-93
- VALE JA, PROUDFOOT AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995, 345:547-552
- JANES J, ROUTLEDGE PA. Recent developments in the management of paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Drug Safety* 1992, 7:170-177

15. SMITH JAE, HINE ID, BECK P, ROUTLEDGE PA. Paracetamol toxicity: is enzyme induction important? *Hum Toxicol* 1986, 5:383-385
16. MINTON NA, HENRY JA, FRANKEL RJ. Fatal paracetamol poisoning in an epileptic. *Hum Toxicol* 1988, 7:33-34
17. GESSEL LB, STEPHAN M. Delayed acetaminophen peak and toxicity in combination products. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996, 34:568
18. TIGHE TV, WALTER FG. Delayed toxic acetaminophen level after initial four hour non toxic level. *Clin Toxicol* 1994, 32:431-434
19. SMILKSTEIN MJ, KNAPP GL, KULIG KW, RUMACK BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Engl J Med* 1988, 319:1557-1562
20. THOMAS SHL. If in doubt use the antidote. *Br Med J* 1998, 317:1655-1656
21. WHITCOMB DC, BLOCK GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994, 272:1845-1850
22. RUMACK BH. Acetaminophen overdose in children and adolescents. *Pediatr Toxicol* 1986, 33:691-701
23. POISINDEX EDITORIAL STAFF. Paracetamol (monitoring parameters/treatment). In: *POISINDEX System*. Micromedex Inc, Englewood Colorado, Edition Expires 2001
24. DONOVAN JW. Medical fortune-telling: predicting acetaminophen toxicity (Commentary). *Acad Emerg Med* 1999, 6:1079-1082
25. MILLER RP, ROBERTS RJ, FISCHER LF. Acetaminophen elimination kinetics in neonates, children and adults. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 19:284-294
26. PRESCOTT LF, ILLINGWORTH RN, CRITCHLEY JAJH, STEWART MJ, ADAM RD, PROUDFOOT AT. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979, ii:1097-1100
27. LAUTERBURG BH, CORCORAN GB, MITCHELL JR. Mechanism of action of N-acetylcysteine in the protection against the hepatotoxicity of acetaminophen in rats *in vivo*. *J Clin Invest* 1983, 71:980-991
28. MINERS JO, DREW R, BIRKETT DJ. Mechanism of action of paracetamol protective agents in mice *in vivo*. *Biochem Pharmacol* 1984, 33:2995-3000
29. Analgesics, anti-inflammatory drugs and antipyretics: Paracetamol. In: Parfitt (ed) *Martindale: The Complete Drug Reference*. 32nd ed. BSc Pharms, London, 1999:72-74
30. RUMACK BH, PETERSON RC, KOCH GC, AMARA IA. Acetaminophen overdose: 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981, 141:380-385
31. BANDA PW, QUART BD. The use of N-acetylcysteine long after an acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Lett* 1987, 36:89-94
32. PARKER D, WHITE JP, PATON D, ROUTLEDGE PA. Safety of late acetylcysteine treatment in paracetamol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990, 9:25-27
33. ANKER AL, SMILKSTEIN MJ. Acetaminophen. Concepts and controversies. *Emerg Med Clin North Am* 1994, 12:335-349
34. KEAYS RT, GOVE C, FORBES A, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Use of late N-acetylcysteine in severe paracetamol overdose. *Gut* 1989, 30:A1512
35. HARRISON PM, KEAYS R, BRAY GP, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990, 335:1572-1573
36. JONES AL. Recent advances in the management of late paracetamol poisoning. *Emerg Med* 2000, 12:14-21
37. HARRISON PM, WENDON JA, GIMSON AE, ALEXANDER GJ, WILLIAMS R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1991, 324:1852-1857
38. WALSH TS, HOPTON P, LEE A. The beneficial hemodynamic effects of N-acetylcysteine are short lived in patients with fulminant hepatic failure. *Intens Care Med* 1996, 22:S313
39. WALSH TS, HOPTON P, LEE A. Oxygen consumption is independent of oxygen delivery following N-acetylcysteine in fulminant hepatic failure. *Intens Care Med* 1996, 22:S436
40. BLAZKA ME, WILMER JL, HOLLADAY SD, WILSON RE, LUSTER MI. Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995, 133:43-52
41. RADOMSKI MW, PALMER RM, MONCADA S. Comparative pharmacology of endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide and prostacyclin in platelets. *Br J Pharmacol* 1987, 92:181-187
42. STAMLER J, MANDELSON ME, AMARANTE P, SMICK D, ANDON N, DAVIES PF ET AL. N-acetylcysteine potentiates platelet inhibition by endothelium-derived relaxing factor. *Circ Res* 1989, 65:789-795
43. DE LEVE LD, KAPLOWITZ N. Hepatic endothelial cells as a target for acetaminophen (APAP) toxicity. *Hepatology* 1990, 12:A1009
44. ARUOMA OI, HALLIWELL B, HOEY BM, BUTLER J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide hydroxyl radical, superoxide and hydrochlorous acid. *Free Rad Biol Med* 1989, 6:593-597
45. TEE LGB, BOOBIS AR, DAVIES DS. N-acetylcysteine for paracetamol overdose. *Lancet* 1986, i:331-332
46. GRESSIER B, CABANIS A, LEBEGUE S, BRUNET C, DINE T, LUYCKX M ET AL. Comparison of *in vitro* effects of two thiol containing drugs on human neutrophils hydrogen peroxide production. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1993, 15:101-105
47. SMILKSTEIN MJ, BRONSTEIN AC, LINDEN C, AUGENTIN WL, KULIG KW, RUMACK BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991, 20:1058-1063
48. BRONSTEIN AC, LINDEN CH, HALL AH, KULIG DW, RUMACK BH. Intravenous N-acetylcysteine for acute acetaminophen poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1985, 27:316
49. MANT TGK, TEMPOWSKI JH, VOLANS GN, TALBOT JCC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *Br Med J* 1984, 289:217-219
50. BUCKLEY NA, WHYTE IM, O'CONNELL DL, DAWSON AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *Clin Toxicol* 1999, 37:759-767
51. BATEMAN DN, WOODHOUSE KW, RAWLINS MD. Adverse reactions to N-acetylcysteine. *Hum Toxicol* 1984, 3:393-398
52. MROZ LS, BENITEZ JG, KRENZELOK EP. Angioedema with oral N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 1997, 30:240-241
53. MOHAMMED S, JAMAL AZ, ROBINSON LR. Serum sickness-like illness associated with N-acetylcysteine therapy. *Ann Pharmacother* 1994, 28:285 (Letter)
54. HERSHKOVITZ E, SHORER Z, LEVITAS A, TAL A. Status epilepticus following intravenous N-acetylcysteine therapy. *Isr J Med Sci* 1996, 32:1102-1104
55. FLANAGAN RJ, MEREDITH TJ. Use of N-acetylcysteine in clinical toxicology. *Am J Med* 1991, 91:1315-1395
56. Acetylcysteine. In: Parfitt (ed) *Martindale: The Complete Drug Reference*. 32nd ed. BSc Pharms, London, 1999:1052-1054

57. JONES AL, BANGASH IH, BOUCHIER IA, HAYES PC. Portal and systemic haemodynamic action of N-acetylcysteine in patients with stable cirrhosis. *Gut* 1994, 35:1290–1293
58. JONES AL, HAYNES W, MCGILCHRIST AJ, WEBB DJ, HAYES PC. N-acetylcysteine acts as a potent peripheral vasodilator. *Gut* 1994, 35: S10, W40
59. ELLIS A, WENDON J. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangement in acute liver failure: Pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996, 16:379–388
60. ROBERTS I, ROBINSON MJ, MUGHAL MZ, RATCLIFFE JG, PRESCOTT LF. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1984, 18:201–206
61. ROLLINS DE, VON BAHR C, GLAUMANN H, MOLDENS P, RANE A. Acetaminophen: Potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science* 1979, 205:1414–1416
62. McELHATTON PR, SULLIVAN FM, VOLANS GN, FITZPATRICK R. Paracetamol poisoning in pregnancy: an analysis of the outcomes of cases referred to the Teratology Information Service of the National Poisons Information Service. *Hum Exp Toxicol* 1990, 9: 147–153
63. RIGGS BS, BRONSTEIN AC, KULIG K, ARCHER PG, RUMACK BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989, 74:247–253

Corresponding author:

H. Vadala, 30–32 Veletinou street, GR-115 23 Athens, Greece