

Η φαρμακευτική δηλητηρίαση με παρακεταμόλη και η αντιμετώπισή της (Με την ευκαιρία μιας περίπτωσης)

Θ.Γ. Βασιλειάδης, Ν. Ευγενίδης, Ν. Νικολαΐδης, Κ. Μπουντάς,
Ο. Γιουλεμέ, Α. Νταρμπούκ, Π. Κατσινέλος, Ι. Τριαντόπουλος

Β' Προπ. Παθολογική Κλινική Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Η δηλητηρίαση (συνήθως απόπειρα αυτοκτονίας) με παρακεταμόλη θεωρείται διεθνώς ως μια από τις κυριότερες αιτίες σοβαρής ηπατοτοξικότητας, η οποία δυνητικά μπορεί να εξελιχθεί σε θανατηφόρα. Στη χώρα μας δεν είναι γνωστή η συχνότητα, αλλά θα πρέπει να υπάρξει ευαισθητοποίηση ιδιαίτερα στο σύνδρομο αλκοόλ-ακεταμινοφαίνης. Έχει μεγάλη σημασία να δοθεί NAC οποιαδή-

ποτε στιγμή ο άρρωστος φτάσει στο νοσοκομείο. Ασφαλώς η NAC είναι πλέον αποτελεσματική όταν χορηγηθεί τις πρώτες 10h. Στις περιπτώσεις που η βλάβη είναι μη αναστρέψιμη, οι άρρωστοι θα πρέπει έγκαιρα να καθοδηγούνται σε ειδικά κέντρα για μεταμόσχευση του ήπατος.

Ιπποκράτεια 1997, 1: 50-55.

Γυναίκα ηλικίας 20 ετών διακομίστηκε σε μέρα γενικής εφημερίας από επαρχιακό Νοσοκομείο στη Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική (Β' Π.Π.) του Ιπποκρατειού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, λόγω φαρμακευτικής δηλητηρίασης με παρακεταμόλη (απόπειρα αυτοκτονίας). Η νεαρή αυτή γυναίκα έλαβε από το στόμα σαράντα (40) tabl Deron (20 g παρακεταμόλης) στις 9.7.95, στις 12 περίπου το μεσημέρι. Μετά 5h περίπου παρουσίασε ναυτία, χωρίς εμετό και οκτώ h μετά τη λήψη προσήλθε, συνοδευόμενη από τη μητέρα της στα εξωτερικά ιατρεία του επαρχιακού νοσοκομείου. Παρέμεινε στο νοσοκομείο για 1-2h και απεχώρησε οικειοθελώς και με την συγκατάθεση και της μητέρας.

Κατά τη δίωρη αυτή νοσηλεία της δεν υποβλήθηκε σε πλύση στομάχου, ενώ παρουσίασε 4-5 επεισόδια εμέτων, με τους οποίους απέβαλε ελάχιστα υπολείμματα αποσαθρωμένων δισκίων. Έγινε εργαστηριακός έλεγχος τα αποτελέσματα του οποίου δεν είναι γνωστά. Χορηγήθηκαν 2 l γλυκόζη 5% και ως αντιεμετικό, μετοκλοπραμίδη.

Μετά την αποχώρησή της από το νοσοκομείο (9.7.95 περί τις 10 το βράδυ) παρέμεινε στο

σπίτι της με τη συνοδεία της μητέρας της μέχρι τις απογευματινές ώρες της Τρίτης 11.7.95. Στο διάστημα αυτό η άρρωστη παρουσίαζε συνεχή ναυτία και εμετούς με γαστρικό περιεχόμενο, ενώ βαθμιαία προστέθηκε αίσθημα ζάλης, αιμωδίες στα άκρα και ελαφρά υπνηλία.

Το απόγευμα της Τρίτης (11.7.95) μετά από πρόσκληση των γιατρών του νοσοκομείου, η άρρωστη επανήλθε για εργαστηριακό έλεγχο. Διαπιστώθηκε υψηλή τρανσαμινασαιμία (ALT >1000 IU/L) και υπερχολερυθριναιμία (>4 mg/dl). Κατόπιν συνεννόησης, διακομίστηκε στη Β' Π.Π. τις πρώτες πρωινές ώρες (01.00-01.30) στις 12.7.95, δηλαδή αφού πέρασαν 60-62h από τη λήψη 20 g παρακεταμόλης.

Από το ατομικό αναμνηστικό σημειώνεται χρήση μικρής ποσότητας αλκοόλ (100-120 g την εβδομάδα) από 2ετίας, ενώ προ 5ετίας είχε παρόμοιο επεισόδιο απόπειρας αυτοκτονίας με 20 δισκία ασπιρίνης (10 g ακετυλοσαλικυλικού οξέος).

Κατά την κλινική εξέταση η άρρωστη εμφάνιζε ίκτερο και διατηρούσε καλό επίπεδο συνείδησης. Η ΑΠ: 90/50 mmHg, οι σφύξεις: 90/min και η θερμοκρασία: 37°C. Στην ψηλάφηση του δ. υποχονδρίου υπήρχε ελαφρά ευαισθησία, ενώ, τα

όρια του ήπατος και του σπλήνα ήταν φυσιολογικά. Η νευρολογική εξέταση έδειξε φυσιολογικά ευρήματα, όσον αφορά το επίπεδο συνείδησης, τον προσανατολισμό στο χώρο και στον χρόνο, την έπιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητα, καθώς και τα αντανακλαστικά.

Οι πρώτες εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, που έγιναν ήδη στο επαρχιακό νοσοκομείο, περίπου 50-55 h από τη λήψη της παρακεταμόλης έδειξαν: ουρία 24 mg/dl, AST > 1000 IU/L, ALT > 1000 IU/L, LDH 4974 IU/L, χολερυθρίνη 5 mg/dl, άμεση χολερυθρίνη 3,1 mg/dl και χρόνο προθρομβίνης (PT) 12"/27". Αμέσως μόλις προσήλθε στο νοσοκομείο, περίπου 60h από τη λήψη παρακεταμόλης, έγινε νέα αιμοληψία με τα εξής αποτελέσματα: Ht 44%, Αιμοπετάλια 139.000/mm³ και λευκά 10.300/mm³ (Π: 92% Λ: 8%), ου-

ρία 20 mg/dl, σάκχαρο 133 mg/dl, PT: 13"/32" και AST: 11584 IU/L (φτ < IU/L), ALT 12000 IU/L (φτ < 40 IU/L). Η ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος έδειξε pH 7,530 PO₂ 100,4 mmHg, PCO₂ 29,1 mmHg (χωρίς χορήγηση O₂). Η εξέταση των ούρων έδειξε ίχνη πρωτεΐνης, γλυκόζης και αίματος, ενώ στο ίζημα υπήρχαν 4-5 ερυθρά κατ' οπτικό πεδίο. Ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος κατά τη διάρκεια της παραμονής στην Β' Π.Π. (11-19.7.95) καθώς και 1 και 3 μήνες από τη λήψη της υπερβολικής δόσης παρακεταμόλης, φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 1.

Η άρρωστη μεταφέρθηκε αμέσως στη Μονάδα Εντατικής Παρακολούθησης (ΜΕΠ) και βρισκονταν υπό συνεχή καταγραφή της αιμοδυναμικής της κατάστασης και ωριαία καταμέτρηση των αποβαλλόμενων ούρων.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων

	62h από τη λήψη	3η μέρα 70h	4η μέρα	5η μέρα	6η μέρα	7η μέρα	8η μέρα	11η μέρα εξιτήριο	1ος μήνας	3ος μήνας
Ht	44	40	43	39				40	41	41
Αιμοπετάλια	139.000	143.000	187.000	185.000					180.000	200.000
Λευκά (Π/Λ)	10.300 (92%)	9.000	63.000	4.900					5.800	5.300
Χρόνος Προθρομβίνης	13/32	12/47	13/19	13/16	13/14	13/13		11/13		12/12.5
Ουρία mg/dl	20	21	8	5			38		35	32
Κρεατινίνη mg/dl		0,3	0,3	0,5			0,6			
Σάκχαρο mg/dl	100	85	90	80	95					105
Ca/P mg/dl	10/3	7,8/0,3	9/6	8,5/3,5			9/3,5			
AST IU/L	11.584	8.958	905	245	64	52	46	26	25	20
ALT IU/L	12.000	9.160	6.350	2.283	769	800	412	30	30	22
Χολερυθρίνη/αμ mg/dl		4/2,15	2,9/1,8	2,8/2				0,85/0,34		
Ολ. λευκώματα/λευκοματινή		6,4/4	6,4/3,8	5,8/3,5			6,4/3,7	6,7/3,9	8/3,8	
Αλκ. Φωσφατάση/γGT		76/56		75/73			80/82			
Αέρια αίματος										
pH	7.530	7,47	7,4	7,43						
PO ₂ mmHg	100,4	100	94,7	102						
PCO ₂ mmHg	28	32	38	38						

Χορηγήθηκε αμέσως, και παρά την παρέλευση 62 περίπου ωρών από τη λήψη της παρακεταμόλης, το ειδικό αντίδοτο N-Acetylcysteine (NAC) ενδοφλεβίως και σύμφωνα με τον αποδεκτό τρόπο χορήγησης¹, δηλαδή 150 mg/Kg σε 200 ml Dextrose 5% σε 15 min και στη συνέχεια 50 mg/Kg σε 500 ml/ Dextrose 5% σε 4h, ακολουθούμενο από 100 mg/Kg σε 1000 ml Dextrose 5% σε διάστημα 16h. Έλαβε δηλαδή, μέσα σε 20h συνολικά IV 300 mg/Kg N-Acetylcysteine (NAC). Στο ίδιο διάστημα καθώς και τις επόμενες 4 μέρες που παρέμεινε στη ΜΕΠ έπαιρνε IV διαλύματα γλυκόζης (5%, 3 l/ημέρα) με τις απαιτούμενες ημερήσιες ανάγκες K⁺, Na⁺. Την 3η μέρα σημειώθηκε σημαντική πτώση του επιπέδου του φωσφόρου και μικρή πτώση του ασβεστίου του ορού, οι οποίες και αποκαταστάθηκαν εύκολα με IV συμπλήρωσή τους.

Σε όλη τη διάρκεια της παραμονής της στη ΜΕΠ η άρρωστη διατηρούσε καλό επίπεδο συνείδησης και επικοινωνίας, με μικρά διαστήματα κατά τα οποία παρουσίαζε ζάλη ή και ελαφρά υπνηλία, ιδιαίτερα την 2η και 3η μέρα.

Η αιμοδυναμική της κατάσταση παρέμεινε σταθερή (ΑΠ: 90-100/60-70 mmHg, όση είχε πάντα και σφύξεις 80-100/min), ενώ δεν παρουσίασε πυρετό εκτός από ένα επεισόδιο 38°C κατά την πρώτη μέρα.

Η νεφρική λειτουργία διατηρήθηκε φυσιολογική (ουρία 20-38 mg/dl και κρεατινίνη ορού 0,3-0,5 mg/dl, ρυθμός διούρησης φυσιολογικός), όπως επίσης και η οξεο-βασική της ισορροπία.

Τα επίπεδα της γλυκόζης του ορού δεν επηρεάστηκαν.

Οι τρανσαμινάσες έδειξαν πτωτική τάση από την 3η μέρα, ενώ οι υψηλότερες τιμές σημειώθηκαν την 2η μέρα (ALT 12.000 IU/L). Πλήρης ομαλοποίηση των τρανσαμινασών σημειώθηκε περίπου 1 μήνα από το επεισόδιο.

Ο PT σημείωσε τη μεγαλύτερη παράταση την 3η μέρα (12"/47"), ενώ από την 4η μέρα παρουσίασε σαφή πτώση (12"/19") και αποκαταστάθηκε πλήρως την 6η μέρα.

Η άρρωστη αποχώρησε από το Νοσοκομείο τη 10η μέρα από τη λήψη της παρακεταμόλης με σχεδόν πλήρη την αποκατάσταση της ηπατικής της λειτουργίας στα φυσιολογικά πλαίσια.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

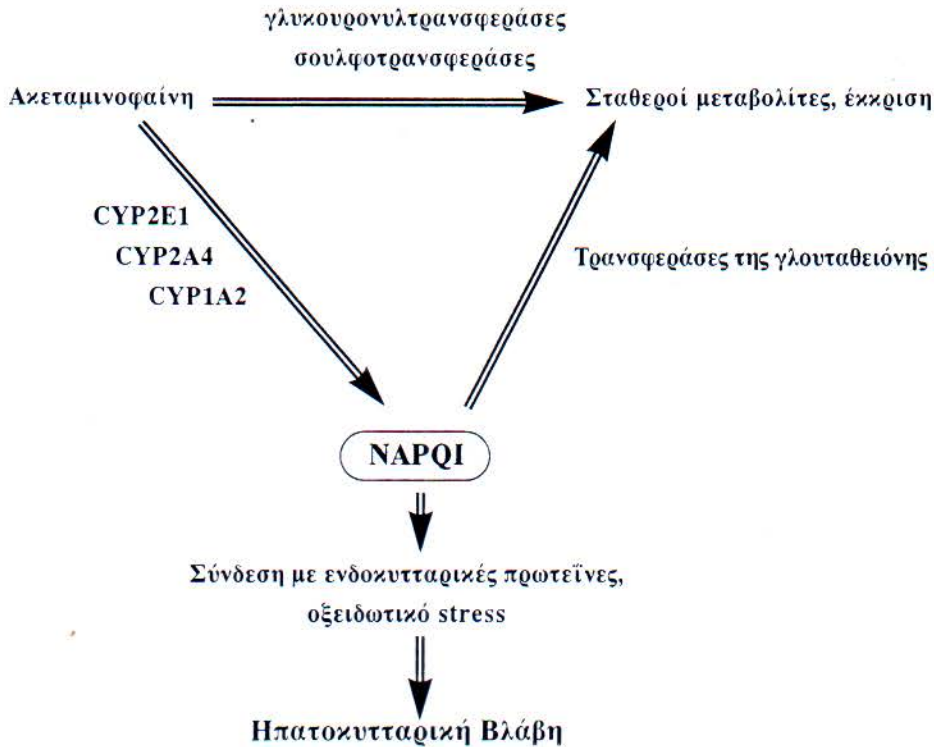
Παρουσιάζουμε περίπτωση ασθενή με φαρ-

μακευτική δηλητηρίαση (απόπειρα αυτοκτονίας) με λήψη εφάπαξ 20 g παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνης).

Η παρακεταμόλη είναι αναλγητικό και αντιπυρετικό φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως χωρίς ιατρική συνταγή. Θεωρείται ασφαλές, όταν χορηγείται στις συνιστώμενες δόσεις (<4 g/ημ.) σε άτομα που δεν κάνουν χρόνια κατανάλωση αλκοόλ² και δεν παίρνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα, όπως ριφαμπικίνη³, ισονιαζιδή⁴, ή αντιεπιληπτικά φάρμακα⁵, όπως φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοϊνη, καρβαμαζεπίνη, τα οποία επάγουν ένζυμα του κυτοχρώματος P-450. Τα ένζυμα αυτά καταλύουν αντιδράσεις μεταβολισμού και κάθαρσης των φαρμάκων. Δεν θεωρείται γενικά ως τοξικό φάρμακο.

Η πλειονότητα της χορηγούμενης δόσης συνδέεται με άλατα θειικού οξέος ή γλυκουρονικού οξέος για να σχηματίσει σταθερούς μεταβολίτες, οι οποίοι γρήγορα απεκκρίνονται στα ούρα (Σχ. 1).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, ελάχιστη μόνο ποσότητα (5-10%) της συνολικής δόσης, υφίσταται βιοενεργοποίηση (bioactivation) και σχηματίζει το δραστικό ενδιάμεσο μεταβολίτη (Reactive intermediate) N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)¹³. Αυτός ο μεταβολίτης είναι δυνατόν να συνδεθεί με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες και να οδηγήσει σε κυτταρική βλάβη και νέκρωση. Τα ένζυμα CYP2E1, CYP3A4, CYP1A2 του κυτοχρώματος P-450 είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό του NAPQI. Στις θεραπευτικές δόσεις της ακεταμινοφαίνης, δεν συμβαίνει συσσώρευση του NAPQI, επειδή συνδέεται με γλυταθειόνη (GSH) και απεκκρίνεται. Η GSH είναι ισχυρή αντιοξειδωτική ουσία. Επομένως, πλέον επιρρεπείς σε ηπατοτοξικότητα (άτομα υψηλού κινδύνου) από ακεταμινοφαίνη είναι εκείνοι που έχουν χαμηλά επίπεδα GSH, (αλκοόλ, κακή διατροφή, HIV λοίμωξη³) ή έχουν αυξημένη παραγωγή NAPQI, είτε ως αποτέλεσμα φαρμακευτικής δηλητηρίασης με υπερβολική δόση, είτε ως αποτέλεσμα επαγωγής των ενζύμων CYP2E1 (χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, θεραπεία με ισονιαζιδή) ή των ενζύμων CYP3A4 (ριφαμπικίνη, αντιεπιληπτικά) ή των ενζύμων CYP2A2 (ομπραζόλη)⁶⁻⁸. Η φαρμακευτική δηλητηρίαση (απόπειρα αυτοκτονίας) με ακεταμινοφαίνη οδηγεί σε εξάντληση των αποθεμάτων GSH, με αποτέλεσμα την συσσώρευση του NAPQI και την ηπατοκυτταρική νέκρωση, που είναι αποτέλεσμα είτε της σύνδεσης με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες (co-



Σχ. 1. Μηχανισμός ηπατοτοξικότητας της ακεταμινοφαίνης⁸.

valent binding) είτε οξειδωτικού stress (oxidative stress).

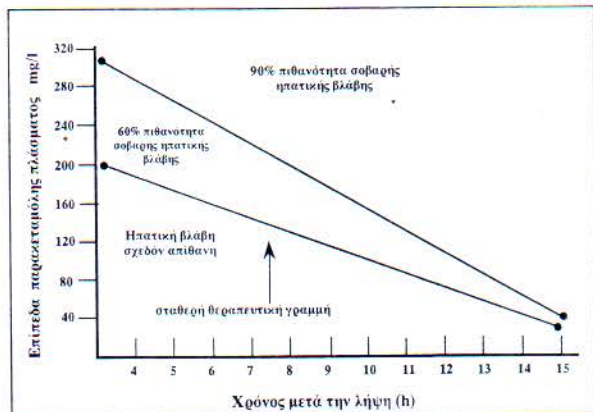
Αυτός ακριβώς είναι ο μηχανισμός με βάση τον οποίο χρησιμοποιούνται, ως αντιδότα στη υπερβολική δόση ακεταμινοφαίνης, ουσίες που μπορεί να αποκαταστήσουν ή και να εμπλουτίσουν τα αποθέματα της GSH. Τέτοιες ουσίες είναι η N-Acetylcysteine (NAC) ενδοφλεβίως ή από το στόμα και η μεθειονίνη από το στόμα⁶.

Η λήψη υπερβολικής δόσης παρακεταμόλης παραμένει η πιο συχνή αιτία (>60%) κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (Κ.Η.Α.) στη Μ. Βρετανία^{3,11}, προκαλώντας περί τους 100 (εκατό) θανάτους ετησίως από Κ.Η.Α. Στη χώρα μας δεν είναι γνωστή η ακριβής συχνότητα της οξείας ηπατικής βλάβης που προκαλείται από υπερβολική δόση παρακεταμόλης. Θα πρέπει να είναι σαφώς μικρότερη, κρίνοντας από το γεγονός ότι σε άλλες χώρες της Ευρώπης όπως η Γαλλία¹¹, το ποσοστό της Κ.Η.Α. που οφείλεται σε υπερβολική δόση παρακεταμόλης είναι περίπου 2%. Στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Αυστραλία η πιο συχνή μορφή οξείας ηπατικής ανεπάρκειας είναι το σύνδρομο αλκοόλ-ακεταμινοφαίνης¹⁴ (alcohol-acetaminophen syndrome), που συχνά ξεφεύγει της προσοχής ως αιτία, επειδή δεν είναι γνωστή ευρέως η ηπατοτοξική συνέργεια του αλκοόλ

ακόμα και με θεραπευτικές δόσεις ακεταμινοφαίνης («therapeutic misadventure»)². Το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να υποψιάζεται ο γιατρός, όταν σε χρόνια χρήση αλκοόλ παρατηρούνται πολύ υψηλά επίπεδα AST, ALT (>9000 IU/L). Η ελάχιστη ηπατοτοξική¹⁰ δόση της παρακεταμόλης είναι 250 mg/Kg (ισοδυναμούν σε 15 g σε άτομο βάρους 60 Kg). Δόσεις <125 mg/Kg δεν προκαλούν ηπατική βλάβη, ενώ δόσεις >350 mg/Kg οδηγούν σε σοβαρή ηπατική βλάβη (AST >1000 IU/L).

Η σοβαρότης της ηπατικής βλάβης¹⁸ και ίσως η πρόγνωση³ εξαρτάται από τον ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου και επομένως από τα επίπεδα της παρακεταμόλης στο πλάσμα, σε συνάρτηση με τον χρόνο από τη λήψη του φαρμάκου (Σχ. 2).

Από το διάγραμμα του σχήματος 2 είναι φανερό ότι, όταν τα επίπεδα της παρακεταμόλης του πλάσματος ξεπερνούν την «σταθερή θεραπευτική γραμμή»³ ή την «γραμμή 200»¹⁸, όπως αλλιώς λέγεται και η οποία παριστάνει γραμμή που συνδέει τα επίπεδα 200 mg/L στις 4h και 30 mg/L στις 15h, τότε η πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρής ηπατικής βλάβης (ALT ≥1000 IU/L) ξεπερνάει το 60%. Αντίστοιχα η πιθανότητα σοβαρής ηπατικής βλάβης υπερβαίνει το 90% στα άτομα που



Σχ. 2. Πρόγνωση σε σχέση με τα επίπεδα της παρακεταμόλης και σε συνάρτηση με τον χρόνο από την λήψη³.

είναι πάνω από την «γραμμή 300», δηλαδή 300 mg/L στις 4h και 75 mg/L στις 15h. Η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων συνοδεύεται και από οξεία νεφρική ανεπάρκεια και είναι θανατηφόρα. Στα άτομα υψηλού κινδύνου (όπως προσδιορίστηκαν σε προηγούμενη παράγραφο), ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας είναι εξίσου σοβαρός, ακόμα και με επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος κάτω από τα μισά του υπόλοιπου πληθυσμού.

Επίσης αξίζει να σημειωθεί ότι δυνητικά ηπατοτοξικές είναι ακόμα και δόσεις που λαμβάνονται ως υψηλές θεραπευτικές (7,5-10 g ημερησίως για 1-2 μέρες) ή πολλαπλές μικρές θεραπευτικές δόσεις σε βραχύ χρονικό διάστημα. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος δεν έχουν προγνωστική αξία.

Η πλύση στομάχου όταν εφαρμόζεται τις πρώτες 4-6h, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της παρακεταμόλης του πλάσματος^{3,18}. Για τον ίδιο σκοπό μπορεί να χορηγηθούν 50 g ενεργού άνθρακα σε αρρώστους που παρουσιάζονται μέσα σε 1h από τη λήψη υπερβολικής δόσης.

Η αποτελεσματικότητα της NAC ελαττώνεται μετά την παρέλευση 8h από τη λήψη της παρακεταμόλης. Γι' αυτό συνιστάται να αρχίζει αμέσως η θεραπεία, με την προσέλευση του αρρώστου, που μπορεί να έλαβε ηπατοτοξική δόση (>150 mg/Kg). Όλοι οι αρρώστοι με σοβαρή ηπατική βλάβη θα πρέπει να λαμβάνουν NAC, ανεξαρτήτως του χρόνου που παρήλθε από την λήψη του φάρμακου (policy of treatment for all)¹⁵. Μελέτες σε μεγάλο αριθμό αρρώστων στο King's College Hospital¹ απέδειξαν ότι ακόμη και η καθυστερημένη χορήγηση της NAC (μέχρι και 72h μετά) μειώνει σημαντικά την εξέλιξη σε

εγκεφαλοπάθεια III ή IV βαθμού, αλλά και την θνητότητα από Κ.Η.Α.¹⁶.

Γενικά, αν ο άρρωστος προσέλθει στο Νοσοκομείο, πριν παρέλθουν 15h από τη λήψη παρακεταμόλης, τότε αρχίζουμε αμέσως τη χορήγηση NAC και ταυτόχρονα παίρνουμε διαδοχικά αίμα για τον προσδιορισμό των επιπέδων πλάσματος της παρακεταμόλης. Αν τα επίπεδα είναι κάτω από την «σταθερή θεραπευτική γραμμή» ή «γραμμή 200», τότε διακόπτουμε τη χορήγηση NAC. Αν δεν μπορούμε να έχουμε επίπεδα παρακεταμόλης πλάσματος, τότε χορηγούμε NAC, εφόσον ο άρρωστος πήρε παρακεταμόλη >150 mg/Kg. Αν ο άρρωστος προσέλθει στο νοσοκομείο αφού παρέλθουν 15h από τη λήψη, τότε χορηγούμε αμέσως NAC εφόσον πήρε παρακεταμόλη >150 mg/Kg. Στα άτομα που εμφανίζονται στο νοσοκομείο με ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή και σοβαρή διαταραχή του ηπκτικού μηχανισμού (εκδηλώσεις κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας) η χορήγηση της NAC θα πρέπει να συνεχίζεται σε δόσεις 100 mg/Kg σε 1L γλυκόζης 5%, μέχρι να βελτιωθεί η εγκεφαλοπάθεια ή και να αποκατασταθεί ο ηπκτικός μηχανισμός (INR < 2)^{1,18}. Η NAC χορηγείται και από το στόμα αλλά η ενδοφλέβια χορήγηση είναι προτιμότερη¹⁸.

Παρενέργειες από τη χορήγηση NAC μπορεί να εμφανιστούν σε ποσοστό 15%, οι συχνότερες των οποίων είναι ναυτία, ερυθρότης δέρματος, κνίδωση, κνησμός. Υποχωρούν με την διακοπή της NAC ή και τη χορήγηση αντιισταμινικών.

Στην άρρωστή μας χορηγήσαμε NAC παρά την παρέλευση 62 περίπου ωρών από τη λήψη της παρακεταμόλης. Δεν προσδιορίσαμε τα επίπεδα παρακεταμόλης στο πλάσμα, επειδή παρήλθαν ήδη >15h.

Η ηπατοτοξικότητα με παρακεταμόλη μπορεί να είναι αρχικά ασυμπτωματική ή να εκδηλωθεί με ναυτία, εμέτους, κοιλιακά άλγη και ευαισθησία στην περιοχή του ήπατος⁷. Τα ηπατικά ένζυμα αυξάνονται μέσα στις πρώτες 12-24h, ενώ η μέγιστη αύξηση σημειώνεται την 3η μέρα (ALT μέχρι και >10.000 IU/L). Η σοβαρή ηπατική βλάβη εκδηλώνεται με παράταση του χρόνου προθρομβίνης, υπογλυκαιμία, μεταβολική οξέωση, νεφρική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια ή και εγκεφαλικό οίδημα. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της βαρύτητας με βάση τα κριτήρια του King's College Hospital^{9,12}, και προσεκτική επιλογή των αρρώστων εκείνων που έχουν πιθανότητα επιβίωσης <20% ώστε έγκαιρα να γίνει μεταμόσχευση ήπατος

(Πίν. 2). Η επιβίωση 1 έτους μετά από μεταμόσχευση¹⁶ προσεγγίζει το 65%, ενώ η 3ετής επιβίωση το 55%.

Τελευταία δημοσιεύθηκε εργασία¹⁷ που έγινε με σκοπό την αξιολόγηση της αιμοδιήθησης σε άνθρακα (charcoal haemoperfusion) ή και της πολύωρης αιμοδιύλισης σε μεμβράνη υψηλής διαπερατότητας (long-hours high flux dialysis) ως μεθόδου αφαίρεσης της παρακεταμόλης από την κυκλοφορία, ώστε να ελεγχθεί η εξέλιξη ή και σοβαρότητα της ηπατικής βλάβης. Χρησιμοποιήθηκε σε αρρώστους που δεν είχαν πάρει NAC μέσα στις πρώτες 15h από τη λήψη της παρακεταμόλης και είχαν μεταφερθεί στο νοσοκομείο πριν παρέλθουν 40h. Το αποτέλεσμα ήταν η ευνοϊκότερη εξέλιξη με χαμηλότερα επίπεδα PT, χολερυθρίνης, και κρεατινίνης καθώς και μικρότερη θνητότητα (11% αντί του 45%).

Πίνακας 2. Κριτήρια επιλογής του King's College Hospital¹² για μεταμόσχευση του ήπατος μετά από λήψη υπερβολικής δόσης παρακεταμόλης

pH < 7,30 (ανεξάρτητα από το βαθμό εγκεφαλοπάθειας)

PT > 100 S και κρεατινίνη ορού > 300 μmol/L (3,4 mg/dl) σε αρρώστους με εγκεφαλοπάθεια II ή IV βαθμού

ABSTRACT

Vasiliadis G.Th, Evgenidis N, Nikolaidis N, Mpountas K, Giouleme O, Darbouk A, Katsinellos P, Triantopoulos I. Paracetamol poisoning and its management. Case report. Hippokratia 1997, 1: 50-55.

Paracetamol poisoning, is thought internationally to be, as one of the most common reasons of drug-induced hepatotoxicity, potentially fatal. In our country the incidence of paracetamol-induced hepatotoxicity is not known. Nonetheless, sensitisation and vigilance about this condition and the relatively new one alcohol-acetaminophen syndrome would lessen the severity of liver damage. It is of great importance to administer NAC in the first 8-10 hours from the paracetamol overdose, but should be emphasized that NAC must be given in all patients, who have taken paracetamol more than 150 mg/Kg, regardless of the time of presentation in hospital. In cases of liver failure due to paracetamol, the patients should be guided to a special center for the possibility of liver transplantation.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991, 303: 1026-9.
2. Zimmerman HZ, Maddrey WC. Acetaminophen Hepatotoxicity with regular intake of Alcohol: Analysis of instance of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995, 22: 767-73.
3. Makin AJ, Wendon J, Williams R. Management of severe cases of paracetamol overdose. *Br J Hosp Medicine* 1994, 52: 210-3.
4. Murphy R, Swartz R, Watkins PB. Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 1990, 113: 799-800.
5. Bray GP, Harrison PM, O'Grady JG, et al. Long term anticonvulsant therapy. Worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Hum Exp Toxicol* 1992, 11: 165-70.
6. Jacob G, Farrel D. Drug-induced Liver Disease: In Gitnick G, editor: *Current Hepatology Vol 13*, St. Louis 1993, Mosby-Year Book, pp. 105-58.
7. Weltman M, Samarasinghe D, Farrel G. Drug Induced Liver Disease. In Gitnick G, editor: *Current Hepatology, Vol 15* St. Louis 1995, Mosby-Year Book, pp. 145-96.
8. Fontana RJ, Watkins PB. Genetic predisposition to drug-induced Liver Disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1995, 24: 811-38.
9. O'Grady JG, Wendon J, Tan KC, Potter D, et al. Liver transplantation after paracetamol overdose. *BMJ* 1991, 303: 221-3.
10. Prescott LF. Paracetamol overdose: Pharmacological consideration and clinical management: *Drugs*: 1983, 25: 290-314.
11. Βασιλειάδης ΓΘ. Ηπατική Ανεπάρκεια. Στο Π. Μεταξάς και Συνεργάτες, εκδότης: Θέματα Παθολογίας, Θεσσαλονίκη 1996, University Studio Press, σελ. 232-48.
12. O'Grady JG, Alexander GM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant Hepatic failure. *Gastroenterology* 1989, 97: 439-45.
13. Τριαντόπουλος Ι. Φαρμακευτική Ηπατίτις. Ομιλίες Συμπόσια, 15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 77-84 Θεσσαλονίκη 1995.
14. Lee MW. Durg-induced Hepatotoxicity: *NEJM* 1995, 333: 1118-27.
15. Murtmer DJ, Ayres RCS, Nenberger JM, et all. Serious paracetamol poisoning and the results of liver transplantation. *Gut* 1994, 35: 809-14.
16. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience with severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995, 109: 1907-16.
17. Higgins RM, Goldsmith DJA, et al. Treating paracetamol overdose by charcoal haemoperfusion and long-hours high-flux dialysis. *Q.J. Med* 1996, 89: 297-306.
18. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995, 346: 547-52.