

УДК 615.9

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>

<https://elibrary.ru/VCTFHD>



Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса)

Валентин Геннадьевич Сенцов^{1,2}, Кирилл Юрьевич Гусев^{1✉},
Надежда Степановна Давыдова¹, Андрей Владимирович Чекмарёв²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия

✉ gysev19972908@mail.ru

Аннотация

Введение. Парацетамол (ацетаминофен) — безрецептурный обезболивающий и жаропонижающий препарат; выпускается в моноформе и входит в состав более 200 комбинированных лекарственных препаратов. Сегодня парацетамол имеет широкое применение в медицине и отличается доступностью в разных возрастных категориях (детей от 0 до 18 лет, взрослых, пожилых), а также для беременных женщин.

Цель работы — на основании данных зарубежной и отечественной литературы систематизировать данные по эпидемиологии, диагностике и лечению отравлений парацетамолом.

Материалы и методы. Литературный поиск на платформах PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, CyberLeninka по ключевым словам «парацетамол, ацетаминофен, отравления, эпидемиология, гепатотоксичность, N-ацетилцистеин», а также “paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, N-acetylcysteine”. Критерии включения: оригинальные статьи (рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования) и обзоры (метаанализы и систематические обзоры), посвященные теме отравлений парацетамолом.

Результаты и обсуждение. В обзоре литературы представлены данные о токсических эффектах, эпидемиологии, метаболизме и клинической картине; современные исследования, методах диагностики и лечения при отравлениях парацетамолом.

Заключение. Современные методы диагностики отравлений парацетамолом позволяют нам ориентироваться не только на определение концентрации препарата в крови или дозы, принятой внутрь, в качестве инструмента принятия решений. Поиск новых биомаркеров повреждения печени представляет собой перспективный диагностический инструмент, который позволяет заблаговременно предупреждать о возможных изменениях и повреждениях печени.

Ключевые слова: парацетамол, ацетаминофен, отравления, эпидемиология, гепатотоксичность, N-ацетилцистеин

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Отравления парацетамолом: эпидемиология, диагностика, лечение (состояние вопроса) / В.Г. Сенцов, К.Ю. Гусев, Н.С. Давыдова, А.В. Чекмарёв // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 108–131. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>. EDN: <https://elibrary.ru/VCTFHD>.

Paracetamol Poisoning: Epidemiology, Diagnosis, Treatment (Status of the Issue)

Valentin G. Sentsov^{1,2}, Kirill Yu. Gusev^{1✉}, Nadezhda S. Davydova¹, Andrey V. Chekmarev²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia² Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russia

✉ gysev19972908@mail.ru

Abstract

Introduction. Paracetamol (acetaminophen) is an over-the-counter analgesic and antipyretic drug, available in monoform and included in more than 200 combined drugs. Today, paracetamol is widely used in medicine, and therefore available in different age categories, including children from 0 to 18 years old, adults, the elderly and pregnant women.

The aim is to systematize data on the epidemiology, diagnosis and treatment of paracetamol poisoning based on data from foreign and domestic literature.

Materials and methods. Literary search on the platforms PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, CyberLeninka by keywords “paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, *N*-acetylcysteine”. Inclusion criteria: original, review articles, randomized and non-randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews on the topic of paracetamol poisoning.

Results and discussion. The literature review presents data on toxic effects, epidemiology, metabolism, and clinical picture; modern research on methods of diagnosis and treatment of paracetamol poisoning.

Conclusions. Modern methods of diagnosing paracetamol poisoning allow us to focus not only on determining the concentration of the drug in the blood or the dose taken orally, as a decision-making tool. The development of new biomarkers of liver damage is a promising diagnostic tool, suggesting an “early warning” of potential liver damage.

Keywords: paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, *N*-acetylcysteine

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Sentsov VG, Gusev KYu, Davydova NS, Chekmarev AV. Paracetamol poisoning: Epidemiology, diagnosis, treatment (status of the issue). *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):108–131. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.108>. EDN: <https://elibrary.ru/VCTFHD>.

© Сенцов В. Г., Гусев К. Ю., Давыдова Н. С., Чекмарёв А. В., 2024

© Sentsov V. G., Gusev K. Yu., Davydova N. S., Chekmarev A. V., 2024

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

микроРНК — малые рибонуклеиновые кислоты

МНО — международное нормализованное отношение

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

СYP — цитохром P450

EXTRIP — экстракорпоральное лечение отравлений

FDA — Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (англ. United States Food and Drug Administration)

GSH — глутатион (англ. Glutathione)

HMGBl — белок 1 группы высокой мобильности (англ. High-Mobility Group Protein B1)

JNK — *N*-концевая киназа *c*-Jun (англ. *c*-Jun *N*-Terminal Kinase)

MT — Mito-Tempo

NAC — *N*-ацетилцистеин (англ. N-acetylcysteine)

NAPQI — *N*-ацетил-*p*-бензохинонимин (англ. N-Acetyl-*p*-Benzoquinone Imine)

SNAP — Шотландская и Ньюкаслская схема противорвотного предварительного лечения при отравлениях парацетамолом (англ. Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning Study Regimen)

Введение

Парацетамол (ацетаминофен) — безрецептурный обезболивающий и жаропонижающий препарат; выпускается в моноформе и входит в состав более 200 комбинированных лекарственных препаратов. Впервые синтезирован в Германии в 1878 г. Х. Н. Морзе (англ. H. N. Morse)¹ и применен в медицинской практике в 1893 г. Дж. фон Мерингом (англ. J. von Mering) как жаропонижающее и обезболивающее средство [1]. Первоначально он был отвергнут в пользу структурно родственного фенацетина, т. к. считался слишком токсичным. Только после повторного изучения в конце 1940-х гг. ацетаминофен был признан более безопасным, чем альтернативные агенты (нефротоксичный фенацетин) [1].

Парацетамол в медицинской практике применяется в США с 1955 г. и Великобритании с 1956 г. [2]. Впервые ацетаминофен продан как жаропонижающее и обезболивающее средство в США как «Тайленол» (англ. Tylenol) и Великобритании как «Панадол» (англ. Panadol) [3]. В дальнейшем парацетамол стал наиболее часто используемым анальгетиком во всем мире и легко доступным без рецепта в большинстве стран.

В настоящее время в России производится как монопрепарат (парацетамол, «Калпол», «Эффералган», «Панадол», «Цефекон» и др.), входит в состав многих поликомпонентных лекарственных средств («Пенталгин», цитрамон П, «Ибуклин», «ТераФлю», «Колдрекс», «Аскофен-П» и др.) и применяется в комбинации с опиоидными анальгетиками (парацетамол + трамадол) [4]. В России такая комбинация представлена препаратом «Залдиар», содержащим в своем составе трамадола гидрохлорид 37,5 мг и парацетамол 325 мг.

Парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко используемых классов лекарств у детей; ацетаминофен чаще применяется в педиатрии как антипиретическое и болеутоляющее средство первой линии при лечении легкой и умеренной боли [5]. Широко распространено применение парацетамола во время беременности (более 65 % женщин в США, более 50 % в Европе и 61,5 % в Северной Европе) [6]. Вместе с тем в последнее время появляется все больше исследований, авторы которых приходят к выводу, что применение парацетамола во время беременности может повлиять на развитие плода и увеличить риск некоторых нарушений развития нервной, репродуктивной и мочеполовой систем, что требует дополнительного пристального внимания и изучения [6–8]. Распространенность применения парацетамола во время беременности высока; пока мы ждем дополнительных доказательств влияния препарата на развитие плода, беременным женщинам следует применять его только для лечения состояний, которые могут нанести непосредственный вред ребенку [6].

Длительное время парацетамол был доступен только в виде пероральных форм (таблеток, жидких форм) и ректальных суппозиторий. Впоследствии сначала в Европе, а затем и в США в клиническую практику была внедрена внутривенная форма парацетамола (в США разрешена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (англ. United

¹ Токсикология в педиатрии: руководство для врачей / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова, Л. А. Коваленко, О. Л. Чугунова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 336 с. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfzfm>.

States Food and Drug Administration, FDA) в 2010 г.), затем быстро вошла в практическое применение по всему миру [9].

В настоящее время парацетамол широко применяется в России, он входит в перечень препаратов для симптоматической терапии многих нозологий, в частности при коронавирусной инфекции, согласно последним временным методическим рекомендациям¹. Широко применяется в онкологии на этапе паллиативной помощи, входит в стандарты лечения хронической боли, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Российским обществом клинической онкологии [10]. В хирургической практике отведена особая роль парацетамолу — доказано, что он имеет важное значение в системе мультимодальной защиты пациента от боли, расширяет возможности обеспечения эффективного и безопасного послеоперационного обезболивания в хирургии при значительном сокращении потребности в опиоидном анальгетике и снижении связанных с ним побочных эффектов, способных осложнить состояние пациента в послеоперационном периоде² [9]. Парацетамол также используется в терапии, ревматологии, педиатрии и многих других областях медицины, сталкивающихся с лечением острой и хронической боли. Препарат нашел свое применение в неонатологии и в последнее время представляет перспективную альтернативу индометацину и ибупрофену для закрытия открытого артериального протока с, возможно, меньшим числом неблагоприятных эффектов, по данным А. Ульссона и др. (англ. A. Ohlsson et al., 2020) [11]. Фетальная хирургия является быстроразвивающейся современной областью медицины, требующей в послеоперационном периоде проведение мультимодальной анальгезии, одним из компонентов которой является парацетамол [12]. Исходя из представленных выше данных, можно сделать вывод, что парацетамол имеет широкое применение в медицине, а также отличается доступностью в разных возрастных категориях (дети от 0 до 18 лет, взрослые и пожилые) и для беременных женщин.

Отравления ацетаминофеном могут быть обусловлены попыткой причинения себе вреда или непреднамеренным приемом повторных доз при лечении боли или лихорадки, а также ошибочным использованием лекарственных препаратов, в состав которых входит парацетамол [13]. Токсические эффекты препарата характеризуются повреждением гепатоцеллюлярной системы, что может привести к острому повреждению печени, острой печеночной недостаточности и смерти. Национальная электронная система наблюдения за травмами подсчитала, что с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2007 г. в США зарегистрировано 78 414 посещений отделений неотложной помощи по поводу передозировки препаратами, содержащими в своем составе ацетаминофен [14]. В Канаде ежегодно происходит около 4 500 госпитализаций, причиной которых является передозировка парацетамолом. Данные токсикологических центров США 2021 г. свидетельствуют о более 80 000 случаев, связанных с применением ацетаминофена [15, 16]. За последнее время произошли многочисленные изменения в отношении отравлений парацетамолом, такие как использование лекарственных препаратов, содержащих большее количество парацетамола, лекарственных средств пролонгированного действия и новых комбинированных препаратов [16, 17]. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований в рассматриваемом направлении на территории России и подготовки клинических рекомендаций по лечению отравлений парацетамолом.

¹ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Версия 18 (26.10.2023) / М-во здравоохранения РФ. URL: <https://clck.ru/3DzJER> (дата обращения: 21.03.2024).

² Анестезиология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Бунятяна, В. М. Мизикова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 656 с. EDN: <https://elibrary.ru/tyfzfb>.

Цель исследования — на основании данных зарубежной и отечественной литературы систематизировать информацию по эпидемиологии, диагностике и лечению отравлений парацетамолом.

Материалы и методы

Проведен поиск и анализ научных публикаций на русском и английском языках по ключевым словам «парацетамол, ацетаминофен, отравления, эпидемиология, гепатотоксичность, *N*-ацетилцистеин», а также “paracetamol, acetaminophen, poisoning, epidemiology, hepatotoxicity, *N*-acetylcysteine” на платформах PubMed, Google Scholar, eLibrary.ru, CyberLeninka. Критерии отбора публикаций: оригинальные статьи (рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования) и обзоры (метаанализы и систематические обзоры), соответствующие рассматриваемой тематике. Критерий включения — свободный доступ к полному содержанию публикаций. Критерии исключения: тезисы, клинические рекомендации, материалы конференций и редакционные письма, а также публикации, не индексируемые в профильных реферативных базах данных, содержащие малую информативность и устаревшие данные. За исключением описания истории анализируемой проблемы глубина поиска составила 20 лет. Во всех найденных исследованиях изучена библиография для выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Дата последнего поискового запроса — 22 марта 2024 г. По результатам литературного поиска идентифицировано 905 источников, отобрано по результатам скрининга — 231; после удаления комментариев к статьям, авторефератов, дублирующих исследований, пропущенных при проведении скрининга, включены в исследование 86 источников.

Результаты и обсуждение

Эпидемиология отравлений парацетамолом

По данным годового отчета Американской ассоциации токсикологических центров (2017), в мире зарегистрировано более 2 млн уведомлений о воздействии токсичных веществ на человека, среди которых более чем в 50 % случаев острой интоксикации зарегистрированы у детей (по данным Д. Д. Джумина и др. (англ. D. D. Gumin et al.¹)).

Отравления парацетамолом сегодня представляют серьезную проблему для клинической токсикологии в развитых странах как наиболее распространенные медикаментозные интоксикации в общей структуре. На их долю приходится порядка половины передозировок медикаментами (100 000 обращений в год в Великобритании против 10 000 в Австралии).

В США передозировки парацетамолом составляют 5 % посещений неотложной помощи, в среднем 60 000 пациентов ежегодно госпитализируется в стационар, а летальный исход, вызванный развитием молниеносной печеночной недостаточности отмечен у 500 человек. Острая печеночная недостаточность стала результатом передозировки парацетамолом в 53 % случаев в США [18, 19]. Действительно, 50 % случаев печеночной недостаточности в США и Европе обусловлены воздействием препарата, причем из них 80 % связаны с передозировкой парацетамолом [1].

В Австралии в период 2007–2017 гг. ежегодное число госпитализаций, связанных с отравлением парацетамолом, увеличилось на 44 % (на 3,8 % в год), по данным Р. Кэрнс и др.

¹ 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report / D. D. Gummin, J. B. Mowry, D. A. Spyker [et al.] // Clinical Toxicology. 2018. Vol. 56, Iss. 12. P. 1213–1415. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727>.

(англ. R. Cairns et al.¹). Более актуальные данные свидетельствуют о снижении числа случаев отравлений парацетамолом с 2017–2018 гг., что обусловлено, как считают авторы, переходом на рецептурную продажу кодеина, который входит в состав многих комбинированных лекарственных препаратов, содержащих парацетамол [20].

В 2007 г. в Испании частота отравлений парацетамолом среди детского населения составила 0,8 % на 10 000 жителей в возрасте до 18 лет. Наиболее частыми причинами отравления были попытка суицида (47,8 % у подростков в возрасте в среднем 15 лет) и непреднамеренные отравления (42,2 % у детей в возрасте 2–3 года) [21, 22]. Следует отметить, что вследствие возможной комбинации парацетамола с опиоидами необходимо иметь в виду вероятность присутствия препарата в крови у пациента с отравлением опиатами [23]. Установлено, что передозировка парацетамолом составляет 1/5 всех причин трансплантации печени в мире [17].

В Чили пациенты подросткового возраста составили 73 % от всех случаев преднамеренного приема парацетамола в целях суицида (из них лица мужского пола — 40 %, женского — 60 %).

Следует отметить, что преобладающее большинство пациентов с отравлением парацетамолом — это подростки старше 10–11 лет и молодые люди от 20 до 28 лет; представленные данные совпадают с результатами исследований других авторов² [24]. Отравления парацетамолом чаще отмечены среди женщин, однако доза принятого парацетамола в целях суицида выше среди мужчин [17, 18].

В России системных исследований по эпидемиологии острых отравлений парацетамолом не проводилось. Косвенно о частоте этих отравлений можно судить по удельному весу группы T39 Международной классификации болезней 10 пересмотра³ в годовых отчетах центров по лечению отравлений. Острые отравления парацетамолом в Свердловской области составляли в общей структуре отравлений и медикаментозных отравлений: в 2000 г. — 0,5 % и 1,2 %, в 2019 г. — 3,4 % и 10,4 % соответственно по данным Свердловского областного центра острых отравлений (К. Ю. Гусев и др.⁴).

Считается, что риск относительной передозировки и возникновения токсических эффектов парацетамола наиболее высок у лиц, страдающих заболеваниями печени, хронической сердечной, легочной, почечной недостаточностью, алкогольной болезнью, у принимающих лекарственные препараты-индукторы печеночных ферментов, а также истощенных и пожилых пациентов [25].

Параллельно с возможностью применения и популярностью парацетамола появляется достаточное количество публикаций о его токсичности. Первые задокументированные случаи токсического воздействия парацетамола на организм человека зафиксированы в Шотландии в 1966 г. [26].

Метаболизм парацетамола

Максимальная концентрация парацетамола в крови определяется через 30–120 мин. после приема внутрь. Связь с белками плазмы — до 15 %. Хорошо проникает через гема-

¹ Paracetamol Poisoning-Related Hospital Admissions and Deaths in Australia, 2004–2017 / R. Cairns, J. A. Brown, C. E. Wylie [et al.] // Medical Journal of Australia. 2019. Vol. 211, Iss. 5. P. 218–223. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.50296>.

² Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>.

³ T39 — Отравление неопиоидными анальгезирующими, жаропонижающими и противоревматическими средствами.

⁴ Структура и исходы отравлений парацетамолом по данным Свердловского областного центра острых отравлений / К. Ю. Гусев, Е. Ф. Смолихо, А. В. Чекмарёв [и др.] // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сб. ст. Екатеринбург : УГМУ, 2023. С. 230–235. EDN: <https://elibrary.ru/seazhc>.

тоэнцефалический, гематоплацентарный барьер. Период полувыведения составляет 60–240 мин.¹ Выводится почками в неизменном виде, около 1–2 % с мочой. Примерно 98 % препарата метаболизируется в печени: до 90 % вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола). Печеночные ферменты играют решающую роль в метаболизме препарата и последующем выведении из организма. Цитохром P450 (CYP) является изоферментом в печени, ответственным за метаболизм лекарственного средства [25, 27, 28]. Метаболизм парацетамола системой CYP450 осуществляется главным образом CYP2E1, CYP1A2 и CYP3A4, что приводит к образованию *N*-ацетил-*p*-бензохинонимина (англ. *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine, NAPQI). CYP2E1 отвечает за метаболизм 5–10 % парацетамола, что приводит к образованию реакционноспособного электрофильного метаболита NAPQI [28]. После передозировки парацетамолом повышенная выработка NAPQI быстро истощает запасы глутатиона (англ. Glutathione, GSH) в печени ниже 30 %, что приводит к интоксикации и развитию острой печеночной недостаточности, в тяжелых случаях развивается фульминантный (цетрлобулярный) некроз печени, в ряде случаев канальцевый некроз² [4, 18, 23].

Гепатотоксичность

Передозировка парацетамолом впервые была признана причиной острой печеночной недостаточности в 1960-х гг., по данным Д. Дж. Д. Дэвидсона и У.Н. Истхэма (англ. D. G. Davidson and W. N. Eastham³). С тех пор парацетамол стал ведущей причиной смерти и (или) трансплантации печени при острой печеночной недостаточности в Великобритании, США и других странах; показатели, свидетельствующие о повреждении печени при применении парацетамола, продолжают расти [25, 29].

Клинические особенности токсичности парацетамола описаны Т. Д. Бойером и С. Л. Роуффом (англ. T. D. Boyer and S. L. Rouff⁴) в 1971 г., тогда же определен ряд симптомов: тошнота и рвота в течение 2–3 ч. с последующей болью в животе, главным образом в верхнем правом квадранте. Дисфункция печени проявляется примерно в течение 24 ч. и достигает максимума через 4 дня после передозировки. Клиническая биохимия крови обобщена Л. Ф. Прескоттом и др. (англ. L. F. Prescott et al.⁵): резкое увеличение циркулирующих аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы; умеренная гипербилирубинемия; увеличение протромбинового времени и периода полувыведения парацетамола более чем до 4 ч. (когда период полувыведения превышал 12 ч., часто наступала печеночная кома).

В дополнение к прямой гепатотоксичности, индуцированной парацетамолом, внутриклеточные сигнальные механизмы ацетаминифениндуцированного повреждения печени, включая метаболическую активацию, митохондриальный окислительный стресс и провоспалительный ответ, влияют на прогрессирование и тяжесть повреждения печени [30]. Чрезмерное образование NAPQI истощает клеточный GSH, аддуцирует белки, включая

¹ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfм>.

² Там же.

³ Davidson D. G., Eastham W. N. Acute Liver Necrosis Following Overdose of Paracetamol // British Medical Journal. 1966. 27 August. P. 497–499. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5512.497>.

⁴ Boyer T. D., Rouff S. L. Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis and Renal Failure // JAMA. 1971. Vol. 218, Iss. 3. P. 440–441. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1971.03190160088021>.

⁵ Plasma-Paracetamol Half-Life and Hepatic Necrosis in Patients with Paracetamol Overdosage / L. F. Prescott, P. Roscoe, N. Wright, S. S. Brown // The Lancet. 1971. Vol. 297, Iss. 7698. P. 519–522. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91125-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91125-1).

митохондриальные, и индуцирует митохондриальный окислительный стресс и дисфункцию [30]. Это приводит к фрагментации ядерной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), некротической гибели клеток и последующей воспалительной реакции, включая высвобождение провоспалительных цитокинов и активацию иммунных клеток [30]. Асептическое воспаление печени является результатом множественных взаимодействий молекул клеточной гибели, цитокинов и хемокинов, полученных из иммунных клеток, а также сигналов, выделяемых поврежденными клетками, которые управляют инфильтрацией иммунных клеток печени [31]. Активированные иммунные клетки секретируют различные цитокины и хемокины, включая про- и противовоспалительные медиаторы, для модуляции баланса между повреждением печени и ее восстановлением (регенерацией) [30, 32]. Иммунорегуляторное взаимодействие этих медиаторов воспаления и переключение иммунных реакций во время ацетаминофениндуцированного повреждения печени приводят к различным исходам разрешения печеночной недостаточности [33]. Точное и подробное понимание активации иммунной системы и последовательности событий, опосредованных медиаторами воспаления, приводящих к повреждению печени, может обеспечить потенциальные терапевтические стратегии при гепатотоксичности, вызванной парацетамолом. Понимание роли иммунных клеток и медиаторов воспаления при ацетаминофениндуцированном повреждении печени обеспечит новый, современный подход к диагностике и лечению отравлений парацетамолом.

Токсическое действие парацетамола, как правило, наблюдается при значительном превышении рекомендованной максимальной суточной терапевтической дозы: 4 г в сутки и более для взрослых людей или 200 мг/кг для пациентов весом менее 50 кг, 120–150 мг/кг для детей. При острой передозировке может вызвать тяжелую гепатотоксичность, по данным А. Л. Чью и др. (*англ.* A. L. Chiew et al.; цит. по [34]) [27]. Минимальная токсическая доза парацетамола для взрослых — 4 г (может вызвать развитие печеночной недостаточности); минимальная летальная доза для взрослых — 8 г [35].

В настоящее время остается открытым вопрос о массивной дозе парацетамола. Некоторые авторы принимают за таковую одномоментный прием более 30 г препарата и (или) его концентрацию в плазме крови более 300 мкг/мл¹, другие (А. Л. Чью², П. Ламичхане и др. (*англ.* P. Lamichhane et al.³)) — аналогичное одномоментное употребление и (или) концентрацию в плазме крови выше 500 мкг/мл. Согласно Б. Марксу и др. (*англ.* B. Marks et al.⁴), массивной дозой является единовременное проглатывание парацетамола в упомянутом объеме и (или) его концентрация в плазме крови через 4 ч. с момента приема более 250 мкг/мл в сочетании с признаками митохондриальной дисфункции [36]. С. Госселин и др. (*англ.* S. Gosselin et al.) считают массивным прием парацетамола внутрь более 500 мг/кг [1, 37]. При массивной передозировке парацетамола происходит длительное

¹ Hart C. Massive Acetaminophen Overdose: Are We Giving Enough N-acetyl-cysteine? // REBEL EM blog. 2022. 30 May. URL: <https://clck.ru/3E2WiK> (date of access: 20.03.2024).

² Massive Paracetamol Overdose: An Observational Study of the Effect of Activated Charcoal and Increased Acetylcysteine Dose (ATOM-2) / A. L. Chiew, G. K. Isbister, K. A. Kirby [et al.] // Clinical Toxicology. 2017. Vol. 55, Iss. 10. P. 1055–1065. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>.

³ Successful Management of Delayed Presentation of Massive Paracetamol Overdose in a Resource-Limited Setting: A Case Report from Nepal / P. Lamichhane, K. M. Pokhrel, B. Bhandari [et al.] // Clinical Case Reports. 2022. Vol. 10, Iss. 12, Art. No. e6733. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.6733>.

⁴ Outcomes from Massive Paracetamol Overdose: A Retrospective Observational Study / D. J. B. Marks, P. I. Dargan, J. R. H. Archer [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. 2017. Vol. 83, Iss. 6. P. 1263–1272. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.13214>.

всасывание, отмечаются устойчивые концентрации препарата в крови и ее повторные пики после приема, согласно данным зарубежной литературы [38, 39].

Развитие гепатотоксичности зависит от многих факторов: дозы принятого парацетамола, времени экспозиции препарата, концентрации в плазме крови согласно номограмме Румака — Мэтью, особенностей анамнеза жизни, наличия хронических заболеваний, возраста пациента, эффективности и качества проведенных лечебных мероприятий на догоспитальном этапе, времени от начала проведения антидотной терапии и др. [13]. В европейских странах тяжелое повреждение печени, требующее трансплантации, при отравлении парацетамолом составляет порядка 20 %, в т. ч. в Ирландии — 52 %, Великобритании — 28 %, Франции — 18 %, Нидерландах — 8 %, Италии — 1 % [4, 24].

Нефротоксичность

Дисфункция почек с развитием острого почечного повреждения при отравлениях парацетамолом встречается редко, примерно в 1–2 % случаев. Нефротоксичность без гепатотоксичности встречается крайне редко, как правило, обратима¹. В последнее время все чаще встречаются в литературе случаи изолированного почечного повреждения без нарушения ее функции и в сочетании с гепатотоксичностью до 10–12 % [40, 41]. Наиболее вероятным механизмом потенциального увеличения числа новых случаев нефротоксичности, обусловленных применением парацетамола, является острый канальцевый некроз [41]. Приблизительно 5 % парацетамола метаболизируется в I фазу метаболизма (путь CYP) с образованием NAPQI. Путь CYP может быть обнаружен как в почках, так и в печени, умеренно различается в каждом органе. Этот процесс приводит к перекисному окислению липидов, что способствует апоптозу клеток и инициирует их запрограммированную гибель. По этой причине возникают некроз тканей и дисфункция органов. Авторы в своих исследованиях *in vitro* выявили парацетамол-индуцированный апоптоз в проксимальных канальцевых эпителиальных клетках и индуцированный стресс эндоплазматического ретикулума в канальцевых клетках [42–44].

Факторы риска, связанные с применением парацетамола при почечном повреждении: токсическая доза парацетамола, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, печеночная недостаточность), прием алкоголя и сопутствующее применение нефротоксических препаратов (таких как НПВП и др.). Пациенты,отягощенные этими факторами, принимающие парацетамол, могут подвергаться повышенному риску развития острого почечного повреждения.

Клиническая картина отравления

Отравление парацетамолом относится к числу интоксикаций, при которых наблюдается скрытый период. Клинические проявления острого отравления парацетамолом развиваются по стадиям. Интенсивность начальных симптомов не всегда определяет исход заболевания.

I стадия — начальная (легкая степень): в первые 2–24 ч. после приема токсичной дозы парацетамола, симптомы интоксикации могут отсутствовать. Наблюдается выраженная слабость и сонливость, иногда появляется боль в животе, тошнота и рвота. В большинстве случаев интоксикация дальше не развивается, и наступает выздоровление, показатели лабораторных исследований находятся в пределах нормы² [27].

¹ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>.

² Там же ; Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М. : Новая волна : Изд. Умеренков, 2012. 1216 с. EDN: <https://www.elibrary.ru/qmbxlxv>.

II стадия — токсического гепатита (средней степени тяжести): развивается через 24–48 ч. после приема препарата, при превышении допустимой дозы парацетамола или на фоне предшествующих заболеваний печени, злоупотребления алкоголем. Для этой стадии характерно усиление диффузной боли в животе или локализованной преимущественно в правом подреберье, нарастают тошнота, рвота, появляются признаки энцефалопатии. Желтуха умеренная или отсутствует. При обследовании отмечено повышение АЛТ, АСТ, билирубина и креатинина в крови, удлинение протромбинового времени. В большинстве случаев симптомы интоксикации на этой стадии не прогрессируют, возможно восстановление функций поврежденных органов¹ [27].

III стадия — печеночной недостаточности (тяжелая степень): выраженные признаки печеночной и гепаторенальной недостаточности через 3–5 дней после начала отравления. При обследовании уровень АЛТ и АСТ в крови повышается, достигая максимума до 10 000 ЕД/л на 3 день; повышение активности АЛТ часто более выражено, чем АСТ. Умеренная гипербилирубинемия с повышением уровня обеих фракций, признаки синдрома холестаза; анемия. Нарушения свертываемости крови; гипо- и гипергликемия; метаболический ацидоз; снижение бикарбоната в плазме крови; умеренные водно-электролитные нарушения; нефропатия (острое почечное повреждение) с развитием острого тубулярного некроза; энцефалопатия (интоксикационный психоз, угнетение сознания до комы), отек мозга, быстрый летальный исход на 4–18 сутки (Ю. В. Зобнин²). Сообщалось о молниеносном (фульминантном) токсическом поражении печени, требующем принятия решения о трансплантации органа. При благоприятном исходе функции печени нормализуются через 1–3 недели после отравления³ [27].

Стадия IV — наступает через 96 ч. при выздоровлении и длится обычно 1–3 недели, но может быть более продолжительной в зависимости от количества принятого парацетамола. Гистологический период восстановления органов может длиться на несколько месяцев дольше, чем клинический. О хроническом гепатите как осложнении острой печеночной недостаточности, связанной с передозировкой парацетамола, не сообщалось⁴ [27,45].

В зарубежной литературе ряд авторов предлагает в качестве более чувствительно, чем привычные аминотрансферазы (АЛТ), специфического индикатора развития гепатоцеллюлярного повреждения считать бета-1-субъединицу глутатион-S-трансферазы с плазменным периодом полужизни менее 60 мин. Обусловлено это тем, что центрально-долевые гепатоциты, которые подвержены более сильному повреждению при отравлении парацетамолом, содержат меньшее количество аминотрансфераз по сравнению с менее повреждающимися околоротными гепатоцитами. При концентрации бета-1-субъединиц глутатион-S-трансферазы выше 10 мкг/л развивается умеренное либо тяжелое поражение печени, несмотря на лечение N-ацетилцистеином (*англ.* N-acetylcysteine, NAC) [25, 46]. Роль бета-1-субъединиц глутатион-S-трансферазы в диагностике передозировок парацетамола требует дальнейшего изучения и разработки быстрых недорогих методов его определения.

Ряд исследований доказывает, что внутривенное введение парацетамола может вызывать тяжелую транзиторную гипотензию [47, 48]. Механизм, лежащий в основе этих ге-

¹ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm> ; Машковский М. Д. Указ. соч. EDN: <https://www.elibrary.ru/qmbxlxv>.

² Зобнин Ю. В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика и лечение. Иркутск : Оттиск, 2002. 35 с.

³ Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>; Машковский М. Д. Указ. соч. EDN: <https://www.elibrary.ru/qmbxlxv>.

⁴ Там же ; Токсикология в педиатрии. EDN: <https://elibrary.ru/kfezfm>.

модинамических изменений, все еще до конца не ясен. Считается, что образование метаболита парацетамола NAPQI может происходить двумя путями: ферментами CYP и через активацию миелопероксидазы. Эти потенциальные механизмы лежат в основе гипотензии, вызванной внутривенным введением парацетамола, причем путь активации миелопероксидаз, вероятно, стимулирует выработку NAPQI у критически больных. CYP20A1 является потенциальным кандидатом, участвующим в метаболизме парацетамола в эндотелиальных клетках. NAPQI может прямо или косвенно активировать потенциал-зависимые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, способствуя вазодилатации [47].

Протромбиновое время как лабораторный критерий тяжести развития печеночной энцефалопатии указывает на прогноз заболевания. Развитие печеночной энцефалопатии весьма вероятно, если протромбиновое время превышает 25 с через 48 ч с момента приема парацетамола внутрь и 40 с через 72 ч. Повышение протромбинового времени в течение 4 суток либо его пиковое повышение более 100 с является прогностически неблагоприятным исходом заболевания с развитием молниеносной печеночной недостаточности, выживаемостью менее 8 %, если не будет произведена трансплантация печени [49].

Неблагоприятные прогностические признаки предполагают полиорганную недостаточность, которая включает в себя отек мозга, почечную недостаточность, гипогликемию и лактацидоз, любые признаки которых должны побудить к немедленной оценке в потребности к трансплантации печени [45].

В одном из исследований при оценке тяжести состояния больного и вероятности наступления летального исхода показана высокая информативность шкалы APACHE II¹, которая может быть полезной и при решении вопроса о пересадке печени [49]. Определенным прогностическим значением обладает уровень лактата крови, величина которого, превышающая 3,5 ммоль/л в первые 4 ч после госпитализации в центр лечения острых отравлений и 3,0 ммоль/л после 12 ч от начала интенсивной терапии, является предвестником наступления неблагоприятного исхода [49].

Наиболее критический период для максимального повреждения органов наступает между 3 и 5 сутками после острого приема парацетамола внутрь, охватывая III и IV стадии гепатотоксичности. Таким образом, быстрое распознавание приема токсической дозы парацетамола с ранним началом антидотной терапии НАС становится важным фактором для предотвращения острой печеночной недостаточности [45].

Прогнозирование острого повреждения печени, вызванного парацетамолом, последующей необходимости в лечении и исходов у пациентов с отравлением парацетамолом остается серьезной проблемой для клиницистов и ученых. Недостаточная чувствительность и специфичность используемых в настоящее время биомаркеров повреждения органов в сочетании с недостаточным пониманием механизмов развития гепатотоксичности объясняют сложность диагностики и определения методов лечения таких отравлений [50].

Поиск эффективного антидота. Механизмы антидотного действия НАС и классический вариант Прескотта

В 1970-е гг. различные клинические исследовательские группы предпринимали усилия по разработке эффективного противоядия, которое можно было бы использовать у пациентов с передозировкой парацетамолом. Рассматривались три основных препарата: НАС, метионин и цистеамин, — они относятся к группе серосодержащих препаратов. НАС может

¹ APACHE II — физиологическая оценка острых и хронических заболеваний II (англ. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).

деацетилироваться до цистеина, а он, в свою очередь, метаболизироваться до GSH. Таким образом, реактивный метаболит может быть детоксифицирован либо NAC, цистеином, либо GSH. Метионин может метаболизироваться до цистеина. Вместе с тем цистеамин (2-метилтиозетиламин) представляет собой низкомолекулярное производное тиола, которое, как предполагалось, непосредственно детоксифицирует реактивный метаболит, по данным Дж. Р. Митчелла и др. (англ. J. R. Mitchell et al., 1973).

NAC является оптимальным противоядием, по данным Б.Х. Румака и др. (англ. B. H. Rumack et al.¹), Л.Ф. Прескотта и др.², М. Дж. Смилкштейна и др. (англ. M. J. Smilkstein et al.³), Д.Н. Бейтмана и др. (англ. D. N. Bateman et al.⁴), и установлено, что он более эффективен, чем цистеамин или метионин, а также одобрен FDA для лечения бронхита и не имеет серьезных побочных эффектов. Цистеамин, напротив, вызывает неприятные побочные эффекты, а метионин сам по себе может быть токсичным в определенных дозах, по данным Л.Ф. Прескотта (1979). В начале 1970-х гг. разработан метод количественного анализа определения парацетамола в плазме крови в группе пациентов, принимавших препарат в токсических дозах, что позволило реализовать возможность создания номограмм, которые иллюстрировали зависимость токсичности парацетамола от дозы [26]. Исследования, выполненные клиническим фармакологом Эдинбургского университета Л.Ф. Прескоттом, позволили оценить токсические эффекты парацетамола и легли в основу диагностики и лечения отравлений препаратом. Впервые на добровольцах и пациентах с отравлением парацетамолом он изучил динамику концентрации препарата в плазме крови в течение токсической фазы острого отравления и токсическим эффектом (повышение уровня АЛТ выше 1 000 ЕД/л). Л.Ф. Прескотт и др. в 1970-х гг. оценили эффективность таких препаратов, как метионин, цистеамин и N-ацетилцистеин, при отравлении парацетамолом [26, 51, 52]. Наиболее перспективным антидотом оказался N-ацетилцистеин. Единственные опубликованные данные о прогнозе пациентов, которые принимают различные дозы парацетамола, но не получают специфическую терапию, представлены в таблице [26].

**Сравнительная характеристика пациентов
с передозировкой парацетамолом, не получавших лечение**

Концентрация парацетамола, мкг/мл	Количество пациентов	Повреждение печени, n (%)	Почечная недостаточность, n (%)	Количество смертей, n (%)
<100	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
100–200	22	5 (23)	0 (0)	0 (0)
200–300	25	6 (24)	1 (4)	0 (0)
>300	27	25 (93)	5 (20)	3 (12)

¹ Acetaminophen Overdose. 662 Cases with Evaluation of Oral Acetylcysteine Treatment / B. H. Rumack, R. C. Peterson, G. G. Koch, I. A. Amara // Archives of Internal Medicine. 1981. Vol. 141, Iss. 3. P. 380–385. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.141.3.380>.

² Intravenous N-Acetylcysteine: The Treatment of Choice for Paracetamol Poisoning / L. F. Prescott, R. N. Illingworth, J. A. Critchley [et al.] // British Medical Journal. 1979. 3 November. P. 1097–1100. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6198.1097>.

³ Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. Analysis of the National Multicenter Study (1976 to 1985) / M. J. Smilkstein, G. L. Knapp, K. W. Kulig, B. H. Rumack // The New England Journal of Medicine. 1988. Vol. 319, No. 24. P.1557–1562. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198812153192401>.

⁴ Reduction of Adverse Effects from Intravenous Acetylcysteine Treatment for Paracetamol Poisoning: A Randomised Controlled Trial / D. N. Bateman, J. W. Dear, H. K. Thanacoody [et al.] // The Lancet. Vol. 383, Iss. 9918. P. 697–704. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62062-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62062-0).

Количество и доля пациентов с «нелеченной» передозировкой парацетамола, у которых развилось повреждение печени (АЛТ > 1 000 ЕД/л), почечная недостаточность или констатирована смерть, стратифицированы линиями номограммы парацетамола, данные получены Л. Ф. Прескоттом в 1978 г.

Номограмма Румака — Мэтью прогнозирует риск гепатотоксичности после острой передозировки парацетамолом на основе концентрации в сыворотке крови, полученной через 4–24 ч. после однократного приема препарата [24, 53]. Номограмма отражает оценку вероятности гепатотоксичности (определяемой как АЛТ > 1 000 ЕД/л) на основе времени приема внутрь и концентрации парацетамола в плазме крови [54]. Определение последней играет ключевую роль в диагностике отравлений парацетамолом и выборе дальнейшей тактики лечения. По номограммам полулогарифмической зависимости уровня концентрации парацетамола в плазме крови (парацетамолемии) от времени оценивают вероятность, возможность и отсутствие гепатотоксичности, по данным Л. Ф. Прескотта (1971), Б. Х. Румака и др. (1975), Смилкштейна и др. (1991) (рисунок).

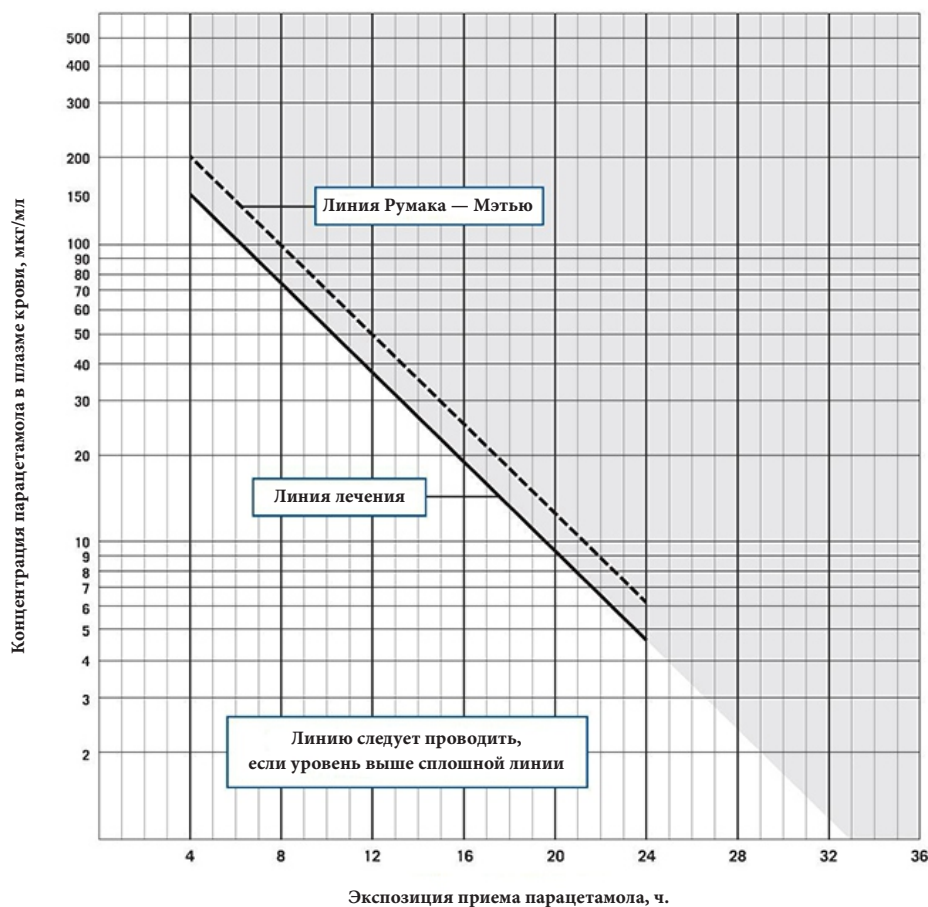


Рис. Номограмма Румака — Мэтью¹

В Великобритании многие годы начинали лечение именно с линии 200 мкг/мл. В США законодательно решением FDA за линию лечения принято 150 мкг/мл. В случаях, когда па-

¹ Hart C. Op. cit. URL: <https://clck.ru/3E2WiK> (date of access: 20.03.2024).

циенты имели сопутствующую патологию (гепатит, заболевания печени, алкоголизм и др.), лечение начинали с линии 100 мкг/мл. [52]. Комиссия по лекарственным средствам для человека (Великобритания) в 2012 г. рассмотрела результаты лечения передозировок парацетамолом и порекомендовала начинать лечение с линии 100 мкг/мл — причиной этого стали случаи развития печеночной недостаточности при концентрации парацетамола в плазме крови менее 200 мкг/мл [55]. В России четких указаний по определению линии лечения в настоящий момент нет.

Препараты парацетамола пролонгированного действия обладают более медленной абсорбцией и сниженной биодоступностью, что приводит к более низкой максимальной концентрации и более позднему времени ее наступления, чем у препаратов немедленного действия. Это очень важно для клиницистов, поскольку замедленное всасывание может затруднить использование номограммы Румака — Мэтью из-за недооценки тяжести приема парацетамола внутрь в начале курса лечения [56].

Номограмма не используется в более ранние сроки (менее 4 ч.) с момента приема парацетамола и при экспозиции препарата после 24 ч. с момента его приема, при повторном использовании в больших дозах в терапевтических целях, в т. ч. препаратов пролонгированного действия, содержащих парацетамол и замедлители его всасывания [23].

В настоящее время группа экспертов добавляет линию высокого риска в номограмму Румака — Мэтью, начинающуюся с концентрации парацетамола в плазме крови 300 мкг/мл через 4 ч. после факта отравления и заканчивающуюся 9 мкг/мл через 24 ч.¹ Комиссия определила острый случай высокого риска (массивный прием яда) как факт приема более 30 г парацетамола в анамнезе в течение 24 ч. или на уровне, превышающем линию высокого риска на номограмме².

Протоколы применения НАС

Прорыв произошел в начале 1970-х гг. с развитием концепции, согласно которой образование свободных радикалов при метаболизме препарата было потенциальной причиной токсичности [26]. На животных протестированы три антидота: цистеамин, метионин и НАС, — из них только НАС лицензирован в Великобритании в жидкой форме для применения у людей (ингаляционное муколитическое средство).

На современном этапе разработки лекарств неоднозначным можно назвать то, что в течение 10 лет после этого события новые антидоты были протестированы на пациентах и внедрены в клиническую практику, и что использование НАС внутривенно стало стандартной практикой в Великобритании. Практических проблем лицензирования и разработки лекарств, с которыми сталкиваются в настоящее время, в 1970-е гг. не было, и это способствовало быстрому внедрению и использованию этих непроверенных противоядий на человеке, что спасло большое количество пациентов от смерти [26, 57].

НАС является пролекарством цистеина и предшественником GSH в печени, и его следует немедленно назначать в качестве антидота пациентам с установленной гепатотоксичностью, вызванной парацетамолом, или лицам с высоким риском развития этого состояния. Введение НАС пациентам с передозировкой парацетамолом может снизить смертность с 5 % до 0,7 %, поэтому своевременное начало антидотной терапии имеет решающее значение [45, 57].

¹ Gussow L. Redefining APAP Overdose Management: Expert Consensus Adds a High-Risk Line to the Rumack-Matthew Nomogram // Emergency Medicine News. 2023. Vol. 45, Iss. 11. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

² Ibid.

Задержка начала терапии пациентов с гепатотоксичностью, вызванной парацетамолом, опасна. Ученые считают, что оптимально лечение следует назначать пациентам как до развития острой печеночной недостаточности, так и с активной формой синдрома, поскольку НАС, по-видимому, улучшает печеночную перфузию, доставку кислорода, энергетический метаболизм в митохондриях и способствует выведению активных форм кислорода и азота [45, 57, 58]. НАС может вводиться внутривенно и перорально, дозировка основана на массе тела пациента (максимальный расчет дозы на 110 кг для приема внутрь и 100 кг для внутривенного введения)¹ [16]. Эффект от проведенной антидотной терапии напрямую зависит от принятой дозы парацетамола и времени начала лечения, терапия в первые 8 ч. после отравления надежно защищает печень от химической агрессии [13, 24].

Определено более 15 различных схем лечения антидотной терапии НАС, но сравнительная эффективность этих схем не оценивалась [59] — основные представлены ниже:

режим Прескотта	300 мг/кг за 20 ч. 15 мин. — 150 мг/кг в течение 15 мин. + 50 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
Северная Америка, Австралия	300 мг/кг за 21 ч. — 150 мг/кг в течение 1 ч. + 50 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
британский протокол	300 мг/кг за 21 ч. — 150 мг/кг в течение 1 ч. + 50 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
австралийский протокол	300 мг/кг за 20 ч. — 200 мг/кг в течение 4 ч. + 100 мг/кг в течение 16 ч.	внутривенно
Великобритания — схема SNAP ²	300 мг/кг за 12 ч. — 200 мг/кг в течение 2 ч. + 100 мг/кг в течение 10 ч.	внутривенно
Северная Америка	980 мг/кг за 48 ч. — нагрузочная доза 140 мг/кг с 12 поддерживающими дозами 70 мг/кг, которые повторяются каждые 4 ч.	внутривенно
США	1 330 мг/кг за 72 ч. — нагрузочная доза 140 мг/кг в течение 4 ч. с 17 поддерживающими дозами 70 мг/кг, которые повторяются каждые 4 ч.	перорально

Показано, что ни одна из доз не обладает лучшей или худшей эффективностью с точки зрения гепатотоксичности, но у тех, кто вводит начальную дозу НАС в течение 1 ч. или более, наблюдается меньшее количество побочных эффектов, связанных с применением антидота. Всем пациентам, какой бы режим ни использовался, требуется мониторинг концентрации парацетамола в плазме крови на всем протяжении проведения антидотной терапии, чтобы подтвердить отсутствие гепатотоксичности. До 1990-х гг. в лечении отравлений парацетамолом использовался пероральный 72-часовой протокол введения ацетилцистеина, пока в США FDA не потребовало другого подхода, после чего пероральный путь введения был заменен на внутривенный в 2004 г. [26].

Лечение НАС следует продолжать, если уровень парацетамола в плазме крови остается выше терапевтического уровня (>10 мкг/мл) или АЛТ постоянно повышена, с повторной оценкой состояния через 12 ч.³ [45, 60]. Терапию НАС можно считать завершенной, если уровень парацетамола в плазме крови не определяется либо ниже терапевтического уров-

¹ Gussow L. Op. cit. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

² SNAP — Шотландская и Ньюкаслская схема противорвотного предварительного лечения при отравлении парацетамолом (англ. Scottish and Newcastle Anti-emetic Pre-treatment for Paracetamol Poisoning Study Regimen).

³ Gussow L. Op. cit. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

ня, а уровень АЛТ соответствует норме¹. Однако если у пациента по-прежнему имеются признаки дисфункции печени, выходящие за рамки стойкого повышения АЛТ (лактатацидоза, повышенного креатинина, гипербилирубинемии, коагулопатии и энцефалопатии, что соответствует признакам митохондриальной дисфункции), то терапию НАС следует продолжать, поскольку эти показатели предвещают неблагоприятный прогноз независимо от уровня трансаминаз [16, 58]. Пациентам с тяжелой гепатотоксичностью или острой печеночной недостаточностью следует продолжать принимать НАС в дозе 6,25 мг/кг в ч. до тех пор, пока не будет проведена трансплантация печени или выявлена положительная динамика разрешения печеночной недостаточности (что подтверждается снижением АЛТ, разрешением энцефалопатии и (или) международным нормализованным отношением (МНО) >1,5) с отсутствием парацетамола в плазме крови [16, 45, 60]. В настоящее время НАС включен в список основных лекарственных средств ВОЗ и остается стандартом лечения отравлений парацетамолом [57].

Тем не менее продолжают возникать вопросы и обсуждения относительно режима дозирования НАС (300 мг/кг) и его эффективности для лечения массивных передозировок парацетамолом (более 30 г или концентрация парацетамола свыше 300 мкг/мл). А. Л. Чью и др. (2017) попытались предотвратить гепатотоксичность при массивных передозировках парацетамола, удвоив скорость инфузии НАС за последние 16 ч., давая пациентам 12,5 мг/кг в ч. вместо стандартных 6,25 мг/кг в ч. Ряд исследователей представил ограниченные данные об этом новом режиме, но удвоенная скорость инфузии НАС показывает многообещающие результаты. Показано, что удвоение конечной дозы инфузии до 12,5 мг/кг в ч. при концентрации парацетамола более 300 мкг/мл уменьшает случаи гепатотоксичности, а продолжение увеличения дозы при концентрации парацетамола в плазме крови выше 450 мкг/мл до 18,75 мг/кг в ч. и дозировки свыше 600 мкг/мл до 25 мг/кг в ч. представляется разумным [38]. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, принесут ли пользу пациентам с такими уровнями массивной передозировки даже более высокие дозы, чем те, которые предложены в статье А. Л. Чью и др. (2017). Частота гепатотоксичности у пациентов с уровнем концентрации парацетамола в плазме крови выше 300 мкг/мл, получавших более высокие дозы НАС, была очень низкой. Будущие исследования должны оценить этот подход и дополнительно уточнить пороговые значения и скорости дозирования НАС при массивном приеме парацетамола [1, 4, 39, 41, 61–63].

Введение НАС в качестве антидотной терапии при отравлении парацетамолом стало более распространенным, а проблемы, связанные с его введением, стали более очевидными. Исследователи в Эдинбурге первыми обнаружили, что у некоторых пациентов, получавших НАС, наблюдались аллергические реакции. Однако с распространением применения этого препарата стали поступать сообщения о более серьезных побочных эффектах, включая анафилактикоидные реакции, такие как бронхоспазм и гипотензия в тяжелых случаях. В редких случаях НАС мог вызывать серьезные реакции и даже приводить к смертельному исходу, но, вероятно, это было связано с непреднамеренным превышением дозы. Частота анафилактических реакций достоверно выше у больных с концентрацией парацетамола в крови ниже кривой вероятной гепатотоксичности, чем у больных с высокой концентрацией парацетамола [26]. Предполагается, что именно избыточный GSH ответственен за стимуляцию продукции свободных радикалов и оксидативный стресс. Другими факторами риска анафилактических проявлений считают женский пол, бронхиальную астму и аллергические реакции в анамнезе [26].

¹ Gussow L. Op. cit. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.EEM.0000995428.00016.b6>.

Новые маркеры токсичности

На молекулярном уровне микроРНК¹ человека идентифицированы как потенциальные ранние биомаркеры для индикации парацетамол-индуцированной гепатотоксичности на стадии, предшествующей повышению уровня АЛТ. В группе пациентов, принимавших парацетамол, выявлено, что уровень одной микроРНК, в частности микроРНК-122, значительно повышался до повышения уровня АЛТ [26, 64–67]. Этот вывод подтвержден в других исследованиях, которые продемонстрировали соответствующее увеличение содержания микроРНК-122 и микроРНК-375 в сыворотке крови наряду с увеличением аддуктов белка парацетамола, которые наблюдались до повышения АЛТ, и высокие уровни микроРНК-375 в моче [26, 68–70].

Обнаружение современных биомаркеров, несомненно, приобретет клиническое значение в будущем лечении гепатотоксичности, вызванной парацетамолом. Совокупные качественные или количественные результаты этих биомаркеров могут служить для прогнозирования потенциальной заболеваемости и (или) смертности от печеночной недостаточности, что приведет к соответствующей сортировке пациентов на тех, кому требуется срочная трансплантация печени, и больных, у которых, вероятно, будет хорошее клиническое улучшение при одной только антидотной терапии НАС. Необходимо провести большое количество подтверждающих исследований, чтобы сделать эту корреляцию очевидной.

Детоксикационная терапия в протоколах лечения

Энтеросорбция активированным углем в дозе 1 г/кг наиболее эффективна в первые 4 ч. после отравления, что способствует значительному снижению концентрации парацетамола в плазме крови и влияет на его последующую абсорбцию, проводится до 8 ч. с момента отравления, если не начата антидотная терапия [36, 71]. Зондовое промывание желудка эффективно в первые часы после отравления, особенно при массивных отравлениях парацетамолом [71].

Рекомендации международной группы экспертов, которая формирует группу EXTRIP², заслуживают рассмотрения и пристального внимания, поскольку предлагают при массивном приеме парацетамола и (или) высокой концентрации яда в плазме крови (700–1 000 мкг/мл) в сочетании с признаками митохондриальной дисфункции применение гемодиализа [37].

Рекомендации к проведению гемодиализа при отравлениях парацетамолом:

- 1) концентрация парацетамола более 1 000 мкг/мл в плазме крови, если не вводить НАС;
- 2) признаки митохондриальной дисфункции и концентрация парацетамола более 700 мкг/мл, если не вводить НАС;
- 3) признаки митохондриальной дисфункции и концентрация парацетамола более 900 мкг/мл, при введении НАС [37].

Применение гемодиализа совместно с антидотной терапией НАС (с увеличенной дозировкой до 400 мг/кг, поскольку НАС также выводится при применении гемодиализа) при массивном приеме парацетамола способствует предупреждению развития печеночно-почечной недостаточности, в последующем — тяжелых осложнений, а также предполагает благоприятное течение и исход заболевания.

¹ МикроРНК — малые рибонуклеиновые кислоты.

² EXTRIP — экстракорпоральное лечение отравлений (англ. Extracorporeal Treatments in Poisoning).

Поиск альтернативных антидотов

Современные вспомогательные методы лечения включают в себя добавление фомепизола (4-метилпиразола) путем ингибирования CYP2E1 и экстракорпорального удаления. Он является конкурентным антагонистом алкогольдегидрогеназы и мощного ингибитора CYP2E1, основного изофермента метаболизма ацетаминофена в NAPQI. В дополнение к ингибированию CYP2E1 фомепизол ингибирует путь *N*-концевой киназы *c-Jun* (англ. *c-Jun N-terminal kinase*, JNK), ответственный за митохондриальную дисфункцию [72].

Защитный эффект Mito-Tempo (MT) против индуцированного парацетамолом повреждения печени подтвержден в ряде исследований на моделях мышей и человека. MT заметно ослаблял повышение уровня трансаминаз, окислительный стресс в митохондриях, образование нитротирозина, повреждение ДНК в печени и некроптоз печени. Эти исследования подтвердили специфический защитный механизм MT после гепатотоксичности ацетаминофеном и его эффективность в регенерации печени [73]. Авторы предполагают, что MT является альтернативным антидотом, который нацелен на митохондриальный окислительный стресс и может оказывать эффект на поздней стадии повреждения печени, вызванного передозировкой парацетамолом, по сравнению с НАС, хотя для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования [73–75].

В ряде клинических исследований на лабораторных животных доказано, что метформин защищает печень от химической агрессии, вызванной передозировкой ацетаминофена. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что метформин обладает защитной способностью против индуцированной парацетамолом токсичности крови и печени. Совместное лечение метформином и ацетаминофеном ослабляет окислительный стресс и его последствия [76, 77].

Бициклол как защитное средство для печени одобрен Китайским офисом FDA для пациентов с высоким уровнем АЛТ, вызванным различными заболеваниями печени. Исследования показали, что препарат может не только снижать уровень АЛТ в сыворотке крови, но и способствовать восстановлению ткани печени [78–81]. Основные механизмы его защитного действия включают в себя удаление активных форм кислорода, ингибирование перекисного окисления липидов, защиту мембран печеночных клеток и функции митохондрий, ингибирование воспалительных цитокинов.

Согласно исследованию SNAP, 12-часовой протокол, несмотря на аналогичную суммарную дозу АЦЦ (300 мг/кг), как и 21-часовой протокол, имеет ряд преимуществ: меньше аллергических реакций при его проведении, возможность быстрее начать (через 12 ч.) введение следующей дозы антидота при наличии показаний [36]. За 2 ч. до окончания 12-часового режима лечения брали кровь, и лечение НАС прекращали через 12 ч., если достигались следующие критерии: МНО 1,3 или менее; активность АЛТ <100 ЕД/л и не более чем в 2 раза выше с момента приема ацетаминофена; концентрация парацетамола <20 мкг/мл. Если эти критерии не были достигнуты, то НАС продолжали вводить в дозе 200 мг/кг в течение следующих 10 ч. [71]. 12-часовой протокол SNAP требует дальнейшего изучения — возможно, он действительно станет достойной заменой 21-часового протокола антидотной терапии НАС в будущем [82].

Какой бы подход к лечению отравлений парацетамолом ни использовался, мы по-прежнему сталкиваемся с проблемой, каких пациентов лечить. Слабые стороны нынешнего подхода с номограммой очевидны, поэтому не стоит при диагностике и лечении отравлений парацетамолом опираться только на нее. Пациентов с низким риском лечат, чтобы предотвратить повреждение печени или смерть (при массивном приеме парацетамола). Ключевой

трудностью, с которой сталкиваются клиницисты, является тот факт, что многие пациенты, у которых развивается клиника отравления парацетамолом, поздно попадают в больницу или принимают многократные дозы парацетамола [83]. Определение, кто из этих пациентов подвержен большому риску повреждения печени, является серьезной проблемой, поскольку подход с номограммой не может быть применен к последней группе при многократном приеме внутрь, а пациенты, принимающие парацетамол пролонгированного действия, подвергаются повышенному риску повреждения печени [84, 85].

Новые разработки позволяют нам отказаться только от определения концентрации или дозы парацетамола, принятой внутрь, в качестве инструмента принятия решений. Использование таких биомаркеров, как специфичная для печени микроРНК (микроРНК-122) и белок, сообщающий о некрозе (HMGB1¹), у пациентов с отравлением парацетамолом, являются многообещающими диагностическими инструментами [86].

Заключение

Парацетамол — наиболее доступный и широко распространенный жаропонижающий, обезболивающий препарат в мире, он входит в перечень основных лекарственных средств ВОЗ по состоянию на 2023 г. После более чем 60 лет терапевтического применения в медицине парацетамол остается предметом большого количества исследований.

Современные методы диагностики отравлений парацетамолом позволяют нам ориентироваться не только на определение концентрации препарата в крови или дозы, принятой внутрь, в качестве инструмента принятия решений. Поиск новых биомаркеров повреждения печени представляет собой перспективный диагностический инструмент, который позволяет заблаговременно предупреждать о возможных изменениях и повреждениях печени.

Последующие исследования должны быть направлены на сравнительную оценку эффективности и безопасности различных режимов приема НАС, а также поиск дополнительных и альтернативных методов лечения.

Список источников | References

1. Athersuch TJ, Antoine DJ, Boobis AR, Coen M, Daly AK, Possamai L, et al. Paracetamol metabolism, hepatotoxicity, biomarkers and therapeutic interventions: A perspective. *Toxicology Research*. 2018;7(3):347–357. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7tx00340d>.
2. Bateman DN. Changing the management of paracetamol poisoning. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(9):2135–2141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.07.012>.
3. Brodie BB, Axelrod J. The fate of acetanilide in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1948;94(1):29–38. Available from: <https://clck.ru/3E7D5z> [accessed 22 March 2024].
4. Zotov PB, Lyubov EB, Abuzarova GR, Scriabin EG, Klyashev SM, Petrov VG. Paracetamol among the means of suicidal actions in Russia and abroad. *Suicidology*. 2019;10(4):99–119. (In Russ). DOI: [https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04\(37\)-99-119](https://doi.org/10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-99-119).
5. Kanabar DJ. A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0302-3>.
6. Nilsen K, Staff AC, Krogsrud SK. Paracetamol use in pregnancy: Not as safe as we may think? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023;102(6):652–656. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14557>.
7. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(12):757–766. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00553-7>.
8. Alwan S, Conover EA, Harris-Sagaribay L, Lamm SH, Lavigne SV, Lusskin SI, et al. Paracetamol use in pregnancy — caution over causal inference from available data. *Nature Reviews Endocrinology*. 2022;18(3):190. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00606-x>.

¹ HMGB1 — белок 1 группы высокой мобильности (англ. High-Mobility Group Protein B1).

9. Savustyanenko AV. The intravenous form of paracetamol: Experience of the world clinics over the past 5 years. *Emergency Medicine*. 2014;(7):37–44. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/rzeodc>.
10. Kogonia LM, Novikov GA, Orlova RV, Sidorov AV. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2. *Malignant Tumours*. 2018;8(3S2):617–635. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/heggnc>.
11. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;1(1):CD010061. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub4>.
12. Pyregov AV, Ostrik KA. Anesthesiological provision of open fetal surgery. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2021;18(5):82–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-5-82-88>.
13. Wong A, Graudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clinical Toxicology*. 2017;55(8):879–892. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1317349>.
14. Budnitz DS, Lovegrove MC, Crosby AE. Emergency department visits for overdoses of acetaminophen-containing products. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011;40(6):585–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.02.026>.
15. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Bronstein AC, Rivers LJ, et al. 2020 Annual report of the American association of poison control centers' National Poison Data System (NPDS): 38th annual report. *Clinical Toxicology*. 2021;59(12):1282–1501. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1989785>.
16. Dart RC, Mullins ME, Matoushek T, Ruha AM, Burns MM, Simone K, et al. Management of acetaminophen poisoning in the US and Canada: A consensus statement. *JAMA Network Open*. 2023;6(8):e2327739. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.27739>.
17. Dewanjee S, Dua TK, Paul P, Dey A, Vallamkondu J, Samanta S, et al. Probiotics: Evolving as a potential therapeutic option against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Biomedicines*. 2022;10(7):1498. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071498>.
18. Wong A, Isbister G, McNulty R, Isoardi K, Harris K, Chiew A, et al. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *eClinicalMedicine*. 2020;20:100288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100288>.
19. Sanhueza-Aroca T, Verdugo-Silva S, Olate-Fica E, Rivas L, Müller-Ramírez C. Acetaminophen poisonings in Chilean healthcare settings: A 20-year story that does not end. *Nepal Journal of Epidemiology*. 2021;11(4):1086–1094. DOI: <https://doi.org/10.3126/nje.v11i4.38919>.
20. Bishop M, Schumann JL, Gerostamoulos D, Wong A. The impact of codeine upscheduling on overdoses, Emergency Department presentations and mortality in Victoria, Australia. *Drug and Alcohol Dependence*. 2021;226:108837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108837>.
21. Tong HY, Medrano N, Borobia AM, Ruiz JA, Martínez AM, Martín J, et al. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in children: Where do we stand? *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(1):76–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0046-6>.
22. Alonso EM, James LP, Zhang S, Squires RH; Pediatric Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen adducts detected in serum of pediatric patients with acute liver failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015;61(1):102–107. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000814>.
23. Saviuc P, Danel V, Zobnin YV. Acute acetaminophen overdose: The urgent first aid. *Siberian Medical Journal*. 2008;81(6):107–112. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/jwbtfm>.
24. Chomchai S, Mekavuthikul P, Phudithinnapatra J, Chomchai C. Sensitivity of dose-estimations for acute acetaminophen overdose in predicting hepatotoxicity risk using the Rumack-Matthew Nomogram. *Pharmacology Research and Perspectives*. 2022;10(1): e00920. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.920>.
25. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;74:147–160. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2356-6>.
26. Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: A perspective of 45 years of use. *Toxicology Research*. 2019;8(4):489–498. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9tx00002j>.
27. Kovalenko LA, Ipatova MG, Dolginov DM, Afukov II. Acute paracetamol (acetaminophen) poisoning in children. *E'ffektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;32:14–18. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/sjvpct>.
28. Pingili RB, Vemulapalli S, Gadamsetty MVVN, Presingu D, Katuri R, Rachamsetty V, et al. Chlorzoxazone reduced the paracetamol-induced toxicity via competitive inhibition of CYP2E1-mediated metabolism. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2023;9:34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00484-2>.
29. Nash E, Sabih AH, Chetwood J, Wood G, Pandya K, Yip T, et al. Drug-induced liver injury in Australia, 2009–2020: The increasing proportion of non-paracetamol cases linked with herbal and dietary supplements. *The Medical Journal of Australia*. 2021;215(6):261–268. DOI: <https://doi.org/10.5694/mja2.51173>.
30. Li Q, Chen F, Wang F. The immunological mechanisms and therapeutic potential in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Cell & Bioscience*. 2022;12(1):187. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00921-4>.

31. Tasnim F, Huang X, Lee CZW, Ginhoux F, Yu H. Recent advances in models of immune-mediated drug-induced liver injury. *Frontiers in Toxicology*. 2021;3:605392. DOI: <https://doi.org/10.3389/ftox.2021.605392>.
32. Ye H, Nelson LJ, Gómez del Moral M, Martínez-Naves E, Cubero FJ. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(13):1373–1385. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i13.1373>.
33. Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity. *Seminars in Liver Disease*. 2019;39(2):221–234. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1679919>.
34. Nogrehchi F, Cairns R, Buckley NA. Hospital admissions for paracetamol poisoning declined following co-deine re-scheduling in Australia. *The International Journal of Drug Policy*. 2023;116:104040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104040>.
35. Offor SJ, Amadi CN, Chijioke-Nwauche I, Manautou JE, Orisakwe OE. Potential deleterious effects of paracetamol dose regime used in Nigeria versus that of the United States of America. *Toxicology Reports*. 2022;9:1035–1044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.04.025>.
36. Simonova AY, Potshkveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Stolbova NE, Kurilkin YuA. Modification of antidote therapy for poisoning due to massive admission of paracetamol. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14 (4):444–451. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-444-451>.
37. Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clinical Toxicology*. 2014; 52(8):856–867. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.946994>.
38. Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, Page CB, Chan BSH, Buckley NA. Massive paracetamol overdose: An observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clinical Toxicology*. 2017;55(10):1055–1065. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1334915>.
39. Matkevich VA, Potshkveriya MM, Goldfarb YuS, Simonova AY. Violations of homeostasis parameters in acute poisonings and ways of their correction. *Toxicological Review*. 2018;(3):18–26. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/xqjldf>.
40. Khan Z, Abumedian M, Ibekwe M, Musa K, Mlawa G. Acute renal impairment in patients due to paracetamol overdose in the absence of hepatic impairment. *Cureus*. 2021;13(12):e20727. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.20727>.
41. Rosinha I, Machado M, Cordinhã C, Carmo CD, Gomes C. Paracetamol poisoning: need to remember nephrotoxicity. *International Journal of Pediatric Research*. 2022;8(1):094. DOI: <https://doi.org/10.23937/2469-5769/1510094>.
42. Kanchanasurakit S, Arsu A, Siriplabpla W, Duangjai A, Saokaew S. Acetaminophen use and risk of renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2020;39(1):81–92. DOI: <https://doi.org/10.23876/j.krcp.19.106>.
43. Hadem J, Kielstein JT, Manns MP, Kümpers P, Lukasz A. Outcomes of renal dysfunction in patients with acute liver failure. *United European Gastroenterology Journal*. 2019;7(3):388–396. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640618817061>.
44. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Renal Failure*. 2019;41(1):576–594. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>.
45. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: A comprehensive update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016;4(2):131–142. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>.
46. Yakupova TG, Mukhammadiyeva GF, Karimov DO, Kutlina EG, Bakirov AB, Valova YaV, et al. Transcriptional activity of glutathione system genes in toxic hepatitis caused by paracetamol. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(4):121–127. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-121-127>.
47. Jepps TA, Dannesboe J, Bastrup J, Hawkins CL. Identifying the mechanism underlying iatrogenic intravenous paracetamol-induced hypotension. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2023;385(S3):591. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.122.258300>.
48. van der Horst J, Manville RW, Hayes K, Thomsen MB, Abbott GW, Jepps TA. Acetaminophen (paracetamol) metabolites induce vasodilation and hypotension by activating Kv7 potassium channels directly and indirectly. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2020;40(5):1207–1219. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.313997>.
49. Shifman YeM, Yershov AL. Paracetamol: Therapeutic use and the problem of acute intoxications. *General Reanimatology*. 2007;3(1):57–65. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ibwetf>.
50. Antoine DJ, Dear JW. How to treat paracetamol overdose and when to do it. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016;9(5):633–635. DOI: <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1154786>.

51. Prescott LE, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *The Lancet*. 1971;(7698):519–522. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)91125-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)91125-1).
52. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Paediatrics*. 1975;55(6):871–876. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.55.6.871>.
53. Kirschner RI, Rozier CM, Smith LM, Jacobitz KL. Nomogram line crossing after acetaminophen combination product overdose. *Clinical Toxicology*. 2016;54(1):40–46. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1110591>.
54. Kaiser S, Spyker D, Hoyte C, Dart R, Rumack B, Yarema M. 383 What aminotransferase values are clinically important after acetaminophen poisoning? *Annals of Emergency Medicine*. 2022;80(4):S166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2022.08.410>.
55. Thompson G, Fatima SB, Shah N, Kitching G, Waring WS. Impact of amending the acetylcysteine marketing authorisation on treatment of paracetamol overdose. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013:494357. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/494357>.
56. Spyker DA, Dart RC, Yip L, Reynolds K, Brittain S, Yarema M. Population pharmacokinetic analysis of acetaminophen overdose with immediate release, extended release and modified release formulations. *Clinical Toxicology*. 2022;60(10):1113–1121. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2114361>.
57. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H2S and sulfane sulfur species. *Pharmacology and Therapeutics*. 2021;228:107916. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107916>.
58. McGovern AJ, Vitkovitsky IV, Jones DL, Mullins ME. Can AST/ALT ratio indicate recovery after acute paracetamol poisoning? *Clinical Toxicology*. 2015;53(3):164–167. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1006399>.
59. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2(2):CD003328. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>.
60. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: The first 35 years. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2002;40(1):3–20. DOI: <https://doi.org/10.1081/CLT-120002882>.
61. Simonova AY, Potskhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabuhov VV, Asanova LR. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(4):46–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53>.
62. Cairney DG, Beckwith HK, Al-Hourani K, Eddleston M, Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clinical Toxicology*. 2016;54(5):405–410. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1159309>.
63. Fathelrahman AI. Ten challenges associated with management of paracetamol overdose: An update on current practice and relevant evidence from epidemiological and clinical studies. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021;15(3):FE1–FE6. DOI: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/48219.14580>.
64. Dear JW, Antoine DJ, Starkey-Lewis P, Goldring CE, Park BK. Early detection of paracetamol toxicity using circulating liver microRNA and markers of cell necrosis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(5):904–905. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12214>.
65. Wong A, Nejad C, Gantier M, Choy KW, Doery J, Graudins A. MicroRNA from a 12-h versus 20-h acetylcysteine infusion for paracetamol overdose. *Human and Experimental Toxicology*. 2019;38(6):646–654. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327119833740>.
66. Dear JW, Clarke JI, Francis B, Allen L, Wraight J, Shen J, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: Results from two prospective cohort studies. *The Lancet. Gastroenterology and Hepatology*. 2018;3(2):104–113. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253-\(17\)30266-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253-(17)30266-2).
67. Thulin P, Nordahl G, Gry M, Yimer G, Aklilu E, Makonnen E, et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver International*. 2014;34(3):367–378. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.12322>.
68. Wong A, Cheung B, Nejad C, Gantier M, Graudins A. Hepatotoxicity after paracetamol overdose in a patient with cystic fibrosis despite early acetylcysteine and utility of microRNA to predict hepatotoxicity. *Clinical Toxicology*. 2018;56(10):904–906. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1454596>.
69. Papageorgiou I, Freytsis M, Court MH. Transcriptome association analysis identifies miR-375 as a major determinant of variable acetaminophen glucuronidation by human liver. *Biochemical Pharmacology*. 2016;117:78–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.08.014>.
70. Yang X, Salminen WF, Shi Q, Greenhow J, Jill PS, Bhattacharya S, et al. The potential of extracellular microRNAs as biomarkers of acetaminophen toxicity in children. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015;284(2):180–187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.02.013>.

71. Simonova AY, Potskhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabuhov VV, Stolbova NY, et al. On the treatment of acute poisoning with paracetamol. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2022;11(2):249–257. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257>.
72. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive acetaminophen overdose treated successfully with N-acetylcysteine, fomepizole, and hemodialysis. *Case Reports in Critical Care*. 2021;2021(1):6695967. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6695967>.
73. Abdullah-Al-Shoeb M, Sasaki K, Kikutani S, Namba N, Ueno K, Kondo Y, et al. The late-stage protective effect of Mito-TEMPO against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mouse and three-dimensional cell culture models. *Antioxidants*. 2020;9(10):965. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9100965>.
74. Nguyen NT, Du K, Akakpo JY, Umbaugh DS, Jaeschke H, Ramachandran A. Mitochondrial protein ad-nucleotide and superoxide generation are prerequisites for early activation of c-jun N-terminal kinase within the cytosol after an acetaminophen overdose in mice. *Toxicology Letters*. 2021;338:21–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.005>.
75. Jaeschke H. Emerging novel therapies against paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity. *eBioMedicine*. 2019;46:9–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.054>.
76. Tripathi SS, Singh S, Garg G, Kumar R, Verma AK, Singh AK, et al. Metformin ameliorates acetaminophen-induced sub-acute toxicity via antioxidant property. *Drug and Chemical Toxicology*. 2019;45(1):52–60. DOI: <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1658769>.
77. Saeedi Saravi SS, Hasanvand A, Shahkarami K, Dehpour AR. The protective potential of metformin against acetaminophen-induced hepatotoxicity in BALB/C mice. *Pharmaceutical Biology*. 2016;54(12):2830–2837. DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1185633>.
78. Wang Y, Lai R, Zong P, Xu Q, Shang J, Zhang X, et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: A propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *The Journal of International Medical Research*. 2021;49(4):3000605211005945. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211005945>.
79. Zhao TM, Wang Y, Deng Y, Fan XF, Cao XC, Hou LJ, et al. Bicyclol attenuates acute liver injury by activating autophagy, anti-oxidative and anti-inflammatory capabilities in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:463. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00463>.
80. Zhao T, Mao L, Yu Z, Hui Y, Feng H, Wang X, et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *International Immunopharmacology*. 2021;91:107308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308>.
81. Benić MS, Nežić L, Vujić-Aleksić V, Mititelu-Tartau L. Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:785790. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785790>.
82. Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, Morrison EE, Wood DM, Dargan PI, et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *eClinicalMedicine*. 2019;11:11–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.04.005>.
83. Pakravan N, Simpson KJ, Waring WS, Bates CM, Bateman DN. Renal injury at first presentation as a predictor for poor outcome in severe paracetamol poisoning referred to a liver transplant unit. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;65(2):163–168. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0580-9>.
84. Green TJ, Sivilotti ML, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Burns MJ, et al. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? *Clinical Toxicology*. 2010;48(8):787–792. DOI: <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.523828>.
85. Sivilotti ML, Good AM, Yarema MC, Juurlink DN, Johnson DW. A new predictor of toxicity following acetaminophen overdose based on pretreatment exposure. *Clinical Toxicology*. 2005;43(4):229–234. DOI: <https://doi.org/10.1081/CLT-66056>.
86. Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, Platt V, Coyle J, Masson M, et al. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital. *Hepatology*. 2013;58(2):777–787. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.26294>.

Информация об авторах

Валентин Геннадьевич Сенцов — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-токсиколог, Областной центр острых отравлений, Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: sencov-tox@yandex.ru

Кирилл Юрьевич Гусев — ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: gysev19972908@mail.ru

Надежда Степановна Давыдова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: davidovaeka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

Андрей Владимирович Чекмарёв — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Областной центр острых отравлений, Свердловская областная клиническая психиатрическая больница, Екатеринбург, Россия.

E-mail: chekmarev_av@sokpb.ru

Information about the authors

Valentin G. Sentsov — Doctor of Science (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Toxicologist, Regional Center for Acute Poisoning, Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: sencov-tox@yandex.ru

Kirill Yu. Gusev — Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

E-mail: gysev19972908@mail.ru

Nadezhda S. Davydova — Doctor of Science (Medicine), Professor, Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation, Toxicology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

E-mail: davidovaeka@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7842-6296>

Andrey V. Chekmarev — Head of the Intensive Care Unit, Regional Center for Acute Poisoning, Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: chekmarev_av@sokpb.ru

Рукопись получена: 10 июля 2024. Одобрена после рецензирования: 11 сентября 2024. Принята к публикации: 15 октября 2024.

Received: 10 July 2024. Revised: 11 September 2024. Accepted: 15 October 2024.