

TURINYS

SUMMARY	2
1. ĮVADAS	3
Darbo tikslas	4
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	5
2.1. Apsinuodijimų paracetamoliu dažnis.....	5
2.2. Vaistų metabolizmas	6
2.3. Paracetamolio metabolizmas	7
2.4. Klinikiniai kepenų toksinio pakenkimo požymiai ir jų laboratorinė diagnostika.....	10
2.5. Toksinio kepenų pakenkimo diferencinė diagnostika	11
2.7. Apsinuodijimo paracetamoliu diagnostika	12
2.8. Veiksniai, turintys įtakos toksinio kepenų pakenkimo išsivystymui.....	15
2.9. Apsinuodijimo paracetamoliu gydymas	17
2.10. Mirštamumas apsinuodijus paracetamoliu.....	18
3. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI	19
3.1. Tyrimo metodai.....	19
3.2. Tiriamieji	21
4. TYRIMO REZULTATAI.....	22
5. REZULTATŲ APTARIMAS	33
6. IŠVADOS.....	35
7. REKOMENDACIJA	36
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	37

SUMMARY

Paracetamol is the most common cause of the poisoning in the USA and other European countries. In these countries paracetamol related liver injuries causes large number of cases of hospitalization and deaths. Treatment of paracetamol poisoning depends on ingested paracetamol dose, the time of admission to the hospital and the other factors that increases risk of hepatotoxicity.

A common perception is that patient-reported dosages are unreliable in the context of acute overdose. Only small number articles concerning the validity of patient reported dose are published.

Investigation of the blood biochemical markers and investigation of their changes are important in order to treat the poisoning and prevent liver injuries.

Prevalence of paracetamol poisoning is not known in Lithuania. Prevalence of liver injuries caused by paracetamol poisoning is not known as well.

The aim of the study is to investigate the changes of blood biochemical markers in patients poisoned by paracetamol.

The frequency of analyses of blood biochemical markers was analyzed; levels of blood biochemical markers were analyzed in the different time periods according to the admission to the hospital time and the time after paracetamol ingestion. Levels of blood biochemical markers were compared in the groups of self –poisoned patients and suicidal patients. Calculation of correlation coefficients between levels of blood biochemical markers and patient reported paracetamol dose was performed.

In the group of patients with acute poisoning frequency of performed analyses of AST, ALT activity, the total bilirubin and blood cloth analyses was 62-85 percent in 12 hours after paracetamol ingestion. These analyses were performed for 46 percent of patients in 48-96 hours after paracetamol poisoning. In patients who were admitted to the hospital later than 12 hours after paracetamol ingestion, levels of AST in 24-120, ALT in 48-120 hours and levels of total bilirubin in 72-96 hours after paracetamol ingestion were higher than in patient who were admitted to the hospital earlier. In the group of patient who were admitted to the hospital later than 12 after paracetamol ingestions, levels of AST, ALT increased between 12-24 and 24-48 hours and between 48-72 and 72-96 hours. In this group of patients the decrease of SPA between 12-24 and 72-96 hours after paracetamol ingestion was found. A higher prevalence of toxic hepatitis and higher AST activity in 48-72 hours after paracetamol ingestion was found in self-poisoned patients comparing to suicidals. Calculated coefficients of correlation have shown a strong and significant correlation between AST, ALT activity, total bilirubin levels and patient reported paracetamol dose. A high frequencies of hepatotoxicity and deaths were found in group of patients who used paracetamol for a long time period (more than 24 hours). A significant increase of AST between 24-48 and 48-72 hours after manifestation of clinical symptoms of poisoning was found.

Sutrumpinimų sąrašas

- ADTL – aktyvintojo dalinio tromboplastino laikas (angl. *activated partial thromboplastin time*, APTT);
- SPA – protrombino komplekso aktyvumas, kuriuo įvertinamas protrombino II, VII, X faktorių komplekso aktyvumas protrombino – prokonvertino metodu;
- INR – protrombino aktyvumo reikšmės apskaičiuotas tarptautinis sunormintas santykis;
- PL – protrombino laikas;
- γ -GT – γ gliutamilttransferazė;
- ŠF – šarminė fosfatazė;
- AST – serumo aspartataminotrantransferazė arba glutamatoksaloacetattransaminazė (SGOT);
- ALT – serumo alaninaminotransferazė arba glutamatpiruvattransaminazė (SGPT);
- α -GST – α -gliutatjono-S-transferazė;
- VGPUL – Vilniaus greitosios pagalbos universitetinė ligoninė;
- TLK-10 – Tarptautinės ligų ir sveikatos problemų klasifikacijos dešimtoji redakcija;
- CYP – citochromą P450 turinčios oksidazės;
- GSH – gliutatjonas;
- COX1 – ciklooksigenazė 1;
- NAPQI – N-acetil-p-benzochinonoiminas;
- CRB – C – reaktyvusis baltymas;
- NAC – N-acetilcisteinas.

1. ĮVADAS

Vaistų sukelti kepenų pažeidimai yra tarp dažniausių ligų ir mirčių priežasčių išsivysčiusiose pasaulio šalyse. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose toksiniai kepenų pažeidimai sudaro apie 40 proc. visų kepenų ligų, užregistruotų tarp 50 metų ir vyresnių pacientų (1). Jungtinėse Amerikos Valstijose apie 20–40 proc. visų žaibinių kepenų pažeidimų atvejų yra tiesiogiai susiję su vaistų vartojimu, o 75 proc. kliniškai sunkių vaisto pašalinio poveikio atvejų

pasekmės yra būtinybė persodinti kepenis arba mirtis (2). Vaistų savybė sukelti nepageidaujamą poveikį neretai pastebima tik tuomet, kai šis poveikis pasireiškia didelei pacientų daliai. Šiuo metu tikslios vaistų sukeltos kepenų pažeidimų statistikos nėra sudaryta, tačiau sergamumas ir mirštamumas nuo šių pažeidimų yra reikšmingas. Pagrindinė apsinuodijimų vaistais priežastis ir Jungtinėse Amerikos Valstijose, ir kitose pasaulio šalyse yra paracetamolio (acetaminofeno, N-acetyl-p-aminofenolio, APAP) vartojimas.

Paracetamolis yra viena iš dažniausių apsinuodijimų priežasčių ir daugelyje Europos šalių (3). Pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje paracetamolio perdozavimas kasmet sąlygoja daugiau kaip 7000 hospitalizacijos atvejų bei apie 18 mirčių vienam milijonui gyventojų.

Apsinuodijimo paracetamoliu sergamumo rodiklis Lietuvoje nėra žinomas, taip pat nėra žinomas ir paracetamolio sukeltos toksinės kepenų pažeidimo dažnis.

Šiame kontekste ypač svarbūs yra vaistų sukeltų pažeidimų žymenų tyrimai, kadangi jie būtini ne tik tam, kad laiku ir tinkamai būtų gydomi vaistais apsinuodiję pacientai, bet ir atliekant vaistų preklininius bei klininius tyrimus. Šių tyrimų svarba ypač išryškėja ir tuomet, kai tam tikrus vaistus vartojantiems pacientams pasireiškia hiperjautrumas ar nepageidaujamas vaisto poveikis.

Kepenų toksinių pažeidimų, kuriuos sukelia vaistai, diagnostikoje dažniausiai naudojami žymenys yra kepenų fermentų bei kitų baltymų kraujo serume rodikliai (4). Kepenų funkcijų tyrimai taip pat apima bilirubino (bendrojo ir netiesioginio), ŠF, AST, ALT, γ -GT aktyvumo, albuminų, protrombino laiko ir α -GST tyrimus. Neretai šie žymenys turi trūkumų dėl jų jautrumo ir specifškumo. Nors vieno iš šių rodiklių kaip vaistų indukuoto kepenų pažeidimo žymens naudojimas diagnostikoje paprastai būna neįmanomas. Todėl, siekiant nustatyti kepenų pažeidimų etiologiją, pažeidimų laipsnį bei įvertinti prognozę, žymenys turi būti tiriami kompleksiskai. Ypatingas dėmesys turi būti skiriamas įvairiems veiksniams, galintiems turėti įtakos šių rodiklių pokyčiams.

Darbo tikslas

Darbo tikslas – nustatyti kraujo biocheminių rodiklių pokyčius apsinuodijus paracetamoliu.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti kraujo biocheminių rodiklių atlikimo dažnį pacientams, ūmiai apsinuodijusiems paracetamoliu.
2. Palyginti ūmiai paracetamoliu apsinuodijusių pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. ir po 12 val. nuo jo nurijimo, kraujo biocheminių rodiklių reikšmes.
3. Palyginti ūmiai paracetamoliu apsinuodijusių pacientų kraujo biocheminių rodiklių pokyčius skirtingais laikotarpiais po nurijimo.
4. Palyginti kraujo biocheminių rodiklių reikšmes pacientų, vartojusių vaistą suicido bei savigydos tikslais, grupėse.
5. Apskaičiuoti kraujo biocheminių rodiklių ir paciento nurodytos suvartotos paracetamolio dozės koreliaciją.
6. Išnagrinėti kraujo biocheminių rodiklių pokyčius pacientų, vartojusių paracetamolį ilgą laiką, grupėje.

Darbas atliktas vadovaujantis TLK-10 kodais VGPUL archyve atrinkus pacientų, kurių apsinuodijimo priežastis buvo paracetamolis, ligos istorijas, apskaičiavus apsinuodijimų paracetamoliu bei paracetamolio sąlygoto toksinio kepenų pakenkimo dažnį, nustačius apsinuodijimo paracetamoliu priežastis bei išnagrinėjus pacientų ligos istorijų laboratorinių tyrimų protokolus. Atrinktos ligos istorijos analizuotos vadovaudamasi anketa (priedas Nr. 1).

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Apsinuodijimų paracetamoliu dažnis

Paracetamolis – plačiai vartojamas nenarkotinis skausmą malšinantis ir karščiavimą mažinantis preparatas, kuris gali įeiti ir į daugelio kitų nereceptinių farmacinių preparatų sudėtį. Paracetamolio vartojimo apimtys yra labai didelės, pvz., Jungtinėse Amerikos Valstijose kasmet parduodama daugiau kaip 1 milijardas tablečių.

Gydymo tikslais paracetamolis pradėtas naudoti 1955 metais. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir Vaistų Agentūra 1973–1975 m. patvirtino 500 mg paracetamolio tablečių saugą ir

veiksmingumą (5). Ši agentūra nustatė, kad maksimali saugi kasdieninė paracetamolio dozė turi būti ne didesnė negu 4 g per 24 valandas.

Literatūroje yra aprašyti kepenų nekrozės atvejai, kai kurie iš jų pasibaigę mirtimi, nurijus dideles paracetamolio dozes suicido tikslu (6, 7). Įrodyta, kad nurijus 10–15 g paracetamolio gali pasireikšti sunkus, toksinis kepenų pažeidimas (8). Vartojant kasdien mažiau nei 10 g paracetamolio, kai kuriems pacientams padidėja kepenų pažeidimo rizika. Taip pat yra nustatyta, kad toksinis kepenų pažeidimas pacientams, vartojantiems paracetamolį terapinėmis dozėmis, gali pasireikšti tam tikromis sąlygomis, pvz., badaujant ar vartojant alkoholį (9, 10).

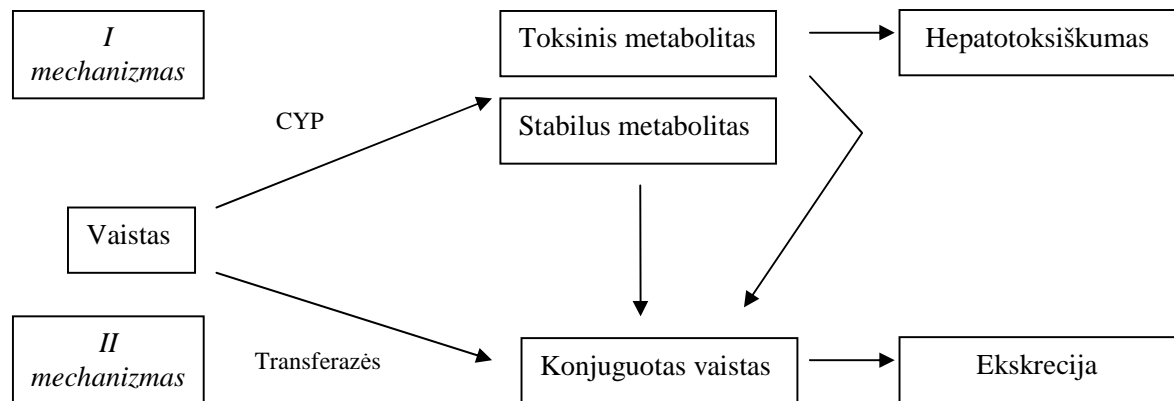
JAV apsinuodijimų kontrolės centrų duomenimis, paracetamolis buvo pagrindinė apsinuodijimų vaistais priežastis Jungtinėse Amerikos Valstijose 1995–1999 m. (11). Šiuo laikotarpiu per metus būdavo užregistruojama daugiau kaip 56000 tyčinių ir netyčinių apsinuodijimų paracetamoliu, tai sąlygodavo daugiau kaip 26000 hospitalizacijos ir apie 460 mirčių atvejų. Dėl netyčinio paracetamolio perdozavimo per metus buvo užregistruota daugiau kaip 2000 hospitalizavimo atvejų ir 100 mirčių. Ūmių kepenų nepakankamumo atvejų, kurių priežastis buvo apsinuodijimas paracetamoliu, skaičius JAV didėjo nuo 1998 iki 2003 m. (12). Maždaug pusę šių atvejų nulėmė netyčinis apsinuodijimas paracetamoliu. Apsinuodijimai paracetamoliu kelia susirūpinimą ir kitose pasaulio valstybėse (13, 14, 15).

Lietuvoje hospitalizavimo dėl ūmių apsinuodijimų rodiklis pastaraisiais metais svyruoja nuo 2,8 iki 4,1 tūkstančiui gyventojų ir yra panašus į kitų valstybių rodiklius. Apsinuodijimų priežasčių struktūroje apsinuodijimų vaistais dalis sudaro apie 50 proc. (16). Apsinuodijimo paracetamoliu sergamumo rodiklis Lietuvoje nėra žinomas, taip pat nėra žinomas ir paracetamolio sukulto toksinio kepenų pažeidimo dažnis.

2.2. Vaistų metabolizmas

Patekę į kepenis vaistai gali būti metabolizuojami dviem būdais (1 pav.). Metabolizuojant pirmuoju būdu, oksidacijos, redukcijos ar hidrolizės reakcijų dėka vaisto molekulei prijungiamos polinės grupės. Šias reakcijas katalizuoja CYP. Šios oksidazės yra hepatocitų endoplazminiame tinkle, prisijungusios prie membranų. Yra keletas CYP rūšių, dalyvaujančių egzogeninių medžiagų apykaitoje. Nors daugelis vaistų, patekusių į organizmą oksidacijos reakcijų dėka yra paverčiami biologiškai aktyviomis medžiagomis, šių reakcijų metu taip pat gali susidaryti

toksiški šalutiniai produktai, pvz., laisvieji radikalai. Antrasis metabolizmo būdas – veikiant fermentams UDF-gliukuroniltransferazėms, sulfotransferazėms bei gliutatjon-S-transferazei, molekulės yra jungiamos su gliukurono ar sieros rūgštimis, arba GSH. Šių fermentų dėka susidaro netoksiški junginiai, kurie yra pašalinami iš organizmo.



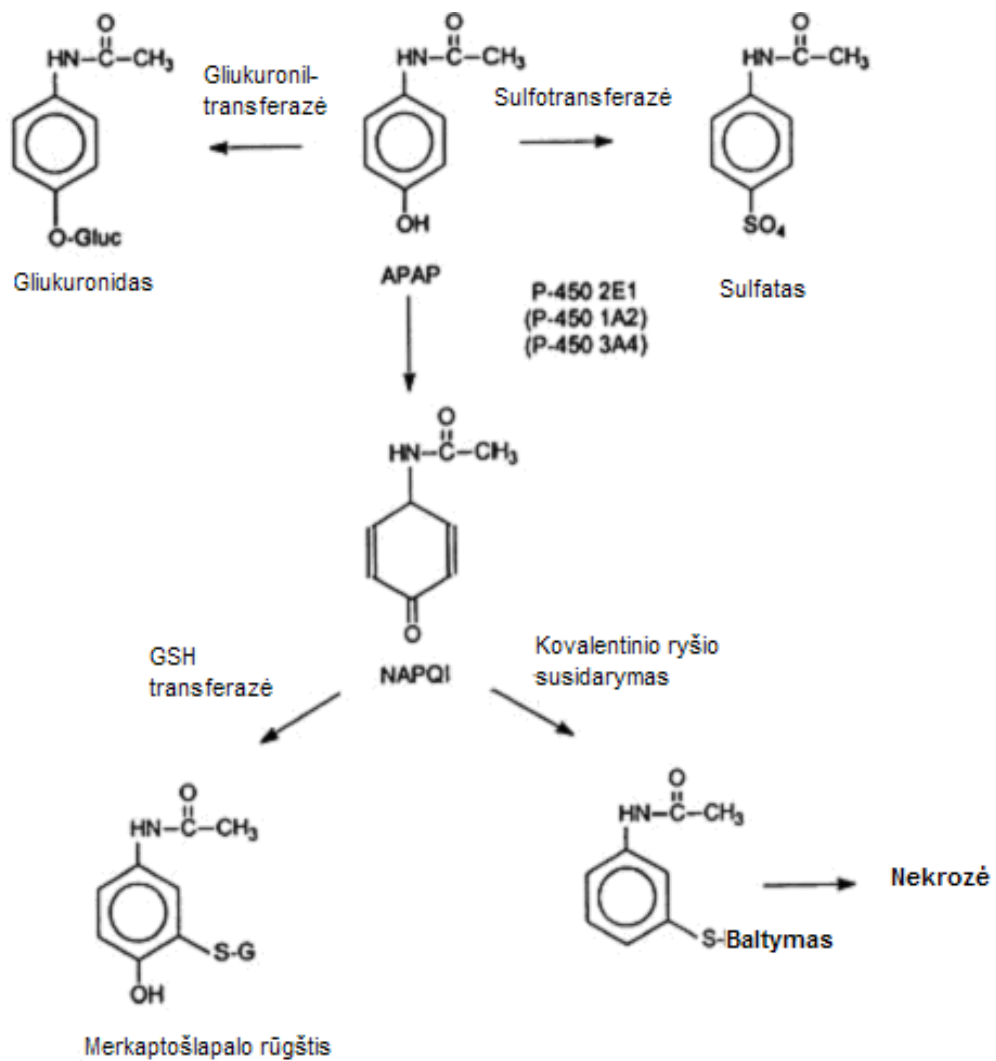
1 pav. Vaistų metabolizmas.

2.3. Paracetamolio metabolizmas

Apie 2 proc. paracetamolio iš organizmo ekskretuojama nepakitusio su šlapimu (17, 18) Daugiau kaip 90 proc. paracetamolio metabolizuojama konjugavimo keliu. Iš jo du trečdaliai – veikiant fermentui UDF-gliukuroniltransferazei, konjuguojama su gliukurono rūgštimi, o vienas trečdalis – veikiant fermentui sulfotransferazei, jungiamas su sieros rūgštimi (19, 20). Netoksiški gliukurono ir sieros rūgščių junginiai yra šalinami su šlapimu ar tulžimi. 5-9 proc. paracetamolio yra oksiduojami veikiant CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A4). Dėl šių fermentų poveikio susidaro toksinis paracetamolio metabolitas – NAPQI (21).

NAPQI yra labai reaktyvi atmaina, turinti du elektronus ir galinti veikti kaip oksidatorius bei pasižyminti elektrofilinėmis savybėmis. NAPQI greitai konjuguojama su viduląstelinio GSH. Susidaręs netoksiškas paracetamolio-GSH junginys iš organizmo pašalinamas su šlapimu merkaptošlapalo rūgšties ar cisteino junginių pavidalu (2 pav.). Nustatyta, kad paracetamolį gali

oksiduoti mieloperoksidazė ir COX1. Šių oksidazių klinikinė reikšmė paracetamolio metabolizme nėra žinoma (22).



2 pav. Paracetamolio hepatotoksiškumas.

Nustatyta, kad paracetamolio hepatotoksiškumas priklauso nuo suvartotos dozės ir gali sąlygoti kepenų ląstelių pakenkimus, veikdamas 3 skirtingais mechanizmais atskirai arba jų deriniais. Dažniausias mechanizmas pasireiškia perdozavus paracetamolio (suaugusiajam nurijus 10–15 g, vaikui – 150 mg/kg). Jo metu „užtvindomi“ detoksikaciniai procesai kepenyse. Tačiau literatūroje yra aprašomi atvejai, kai toksiškumas pasireiškia ir nurijus mažesnes nei 10 g paracetamolio dozes ar net vartojant jį terapinėmis dozėmis (23). Vartojant ir kitus vaistus, per daug suaktyvinama CYP ir, paspartėjus laisvų radikalų susidarymui, kepenų ląstelės yra pažeidžiamos (24). GSH atsargų ląstelėje išnaudojimas (dėl paracetamolio perdozavimo), badavimas, alkoholio vartojimas taip pat sąlygoja kepenų detoksikacinių gebėjimų silpnėjimą bei kepenų toksinio pakenkimo išsivystymo rizikos padidėjimą (25). Apskritai, šio mechanizmo reikšmė yra gana kontraversiška (26, 27).

Tikslios hepatocitų žūties priežastys yra neaiškios. Kepenų toksinio pakenkimo laipsnis koreliuoja su vaisto nuklenksminimo reakcijas katalizuojančių fermentų aktyvumu bei GSH kiekiais ląstelėje. Nurijus terapinę paracetamolio dozę, susidaro nedidelis NAPQI kiekis, kuris yra lengvai nuklenksminamas GSH. Nurijus dideles paracetamolio dozes, įsotinami gliukurono rūgšties ir sieros rūgšties metabolizmo keliai, vis daugiau paracetamolio yra nukreipiama į CYP sistemą. Suintensyvėjęs paracetamolio metabolizmas CYP2E1 sistemoje sąlygoja NAPQI koncentracijos didėjimą. Kai GSH ląstelėje sumažėja 70–80 proc., kepenų detoksikaciniai gebėjimai nusilpsta. Susikaupęs NAPQI sąveikauja su hepatocitais bei kitomis ląstelėmis ir jas suardo (28). Stokojant GSH, NAPQI kovalentiškai jungiasi su hepatocitų membranų baltymų cisteino grupėmis ir sudaro NAPQI – baltymo junginius. Tai yra pradinis ir negrįžtamas ląstelės pakenkimo procesas (29).

Išikvojus gliutatjono atsargas, ląstelė patiria oksidacinį stresą (30). NAPQI prisijungus prie mitochondrijų baltymų, sutrinka mitochondrijų funkcija, sumažėja ATF gamyba (31). Hepatocitai pradeda stokoti energijos (32). Ląstelėje sutrinka kalcio homeostazė, mitochondrijų funkcijos, stokojama ATF, pažeidžiama DNR, vyksta viduląstelinų baltymų modifikavimas (33). Šie procesai ir nulemia ląstelės nekrotinę žūtį.

Bandymai, atlikti su laboratoriniais gyvūnais, įrodė, kad vien NAPQI kovalentinis prisijungimas prie hepatocitų baltymų nesukelia kepenų toksinio pakenkimo (34). Todėl vis daugiau autorių mano, kad kepenų toksinio pakenkimo patogenezėje yra svarbi ir imuninė sistema – uždegimo mediatoriaus (pvz., γ -interferono) sužadinti natūralieji kileriai, neutrofilai,

Kuperio ląstelės, makrofagai (35). Nuomonės dėl neutrofilų vaidmens vystantis kepenų toksiniam pakenkimui, yra prieštaringos (36, 37). Todėl neretai yra teigiama, kad paracetamolio toksiškumas galėtų būti suskirstytas į dvi fazes – metabolinę ir oksidacinę (38).

2.4. Klinikiniai kepenų toksinio pakenkimo požymiai ir jų laboratorinė diagnostika

Kepenų toksinį pakenkimą galima suskirstyti į kelias stadijas. Pirmoji stadija pasireiškia 24 val. laikotarpiu nurijus didelę dozę paracetamolio. Ji pasižymi nespecifiniais virškinamojo trakto pažeidimais, pykinimu, vėmimu, pilvo skausmais, anoreksija, mieguistumu, silpnumu ir prakaitavimu. Atliekant paciento apžiūrą, stebimas pablyškimas, apčiuopiamos kepenys gali būti skausmingos. Laboratoriniai rodikliai dažniausiai būna nepakitę. Tačiau, praėjus 8-12 val. po paracetamolio vartojimo, gali būti pastebimas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (39). Ankstyvieji kepenų toksinio pakenkimo simptomai pradeda atslūgti, todėl neretai manoma, jog pacientas pradeda sveikti.

Antroji – latentinė kepenų toksinio pakenkimo stadija – išsivysto per 24-72 val. po paracetamolio vartojimo. Nors pacientai dažniausiai jaučiasi gerai, pradeda atsirasti kai kurie klinikiniai ir biocheminiai kepenų toksinio pakenkimo požymiai: pradeda didėti AST ir ALT aktyvumas kraujo serume. Visų pacientų, kuriems išsivysto kepenų toksinis pakenkimas, aminotransferazių aktyvumas padidėja 24-36 val. (39). Pacientams gali skaudėti pilvo viršuje, atsirasti gelta, padidėja bendrojo bilirubino koncentracija ir protrombino laikas. Šioje stadijoje taip pat gali atsirasti toksinio inkstų pakenkimo požymių ir oligurija.

Hepatinė stadija (trečioji stadija) išsivysto 72-96 val. po paracetamolio nuriavimo. Neretai šioje stadijoje pacientai miršta dėl hepatocitų nekrozės (40). Klinikiniai ir laboratoriniai požymiai priklauso nuo to, kaip smarkiai pakenktos kepenys, ir gali būti minimalūs, jei šioje stadijoje pradedamas gydymas. Hepatinėje stadijoje gali atsirasti anoreksija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, silpnumas bei hepatinės encefalopatijos reiškiniai. Pacientams atsiranda ar pablogėja geltos reiškiniai, taip pat smarkiai padidėja ALT ir AST aktyvumas kraujo serume. AST aktyvumas gali padidėti iki 10000 U/l ar daugiau ir gali būti didesnis nei ALT. Literatūroje randamas aprašytas atvejis, kai AST aktyvumas padidėjo iki 48000 U/l. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas tiesiogiai proporcingas kepenų centrinės skilties ląstelių pakenkimo laipsniui. Didžiausias AST ir ALT aktyvumas nustatomas apie 72 val. po staigaus vaisto

nurijimo. Inkstų nepakankamumas atsiranda daugiau nei 50 proc. atvejų ir yra sąlygotas paracetamolio sukeltos ūmios inkstų kanalėlių nekrozės ir dehidratacijos (41). Inkstų ląstelių paakenkimas gali pasireikšti proteinurija bei hematurija, tačiau tikslus jo mechanizmas nėra žinomas. Inkstų toksinis paakenkimas nėra susijęs su kepenų paakenkimo laipsniu (42). Šioje kepenų toksinio paakenkimo stadijoje gali atsirasti ir kitų medžiagų apykaitos sutrikimų. Literatūroje yra aprašytas pankreatito išsivystymas (43). Hipoglikemija yra blogos prognozės rodiklis, susijęs su pažeistų kepenų ląstelių nesugebėjimu naudoti glikogeno atsargas ir vykdyti gliukoneogenezę. Taip pat gali būti stebima neadekvačiai padidėjusi insulino koncentracija (43). 1-2 d. po paracetamolio nurijimo gali atsirasti acidozės požymiai dėl kepenų nesugebėjimo metabolizuoti laktatą ir jo koncentracijos padidėjimo. PL 3-4 d. po paracetamolio nurijimo vis dar didėja. Šis didėjimas 93 proc. atvejų yra susijęs su padidėjusiu pacientų mirštamumu (44). Pacientams gali vystytis progresuojanti letargija, koma, neretai pacientams būtina intubacija., Vystantis smegenų edemai progresuoja encefalopatija. Blogos prognozės rodikliai taip pat yra ūmus kepenų nepakankamumas, PL didesnis nei 100 s, 3–4 laipsnio encefalopatija, smegenų edema, inkstų nepakankamumas ir metabolinė acidozė ($\text{pH} < 7,3$). Dėl smegenų edemos, daugybinio organų paakenkimo ar sepsio, praėjus 3-5 d. po paracetamolio vartojimo, pacientai miršta.

Apie 70 proc. pacientų išgyvena ūmų kepenų nepakankamumą ir 4-14 d. nuo paracetamolio nurijimo pradeda sveikti (ketvirtoji stadija). Dažniausiai pacientai visiškai pasveiksta per 7 d. nuo paracetamolio vartojimo, tačiau sveikimo procesas gali užtrukti, ypač tų pacientų, kuriems buvo stebimi sunkesni klinikiniai ir laboratoriniai požymiai. Daugelis pacientų išgyja visiškai.

2.5. Toksinio kepenų paakenkimo diferencinė diagnostika

Nors dažniausiai apsinuodijimo priežastis yra žinoma, kitos toksinio kepenų paakenkimo ar ūmaus kepenų nepakankamumo priežastys taip pat turėtų būti įvertintos. Paracetamolio sukeltam ūmiam kepenų toksiniam paakenkimui būdingas reikšmingas, dažniausiai didesnis nei 3000 U/l, aminotransferazių aktyvumo padidėjimas. Kitos diagnozės, su kuriomis šiuo atveju reikėtų diferencijuoti, yra virusinis hepatitas, kitų vaistų ar toksinų sukelti hepatitai, Rėjaus sindromas, ūmus kepenų suriebėjimas dėl nėštumo, išeminis hepatitas („kepenų šokas“). Taip pat

reikėtų išnagrinėti alkoholinio hepatito ar lėtinių kepenų ligų paūmėjimo diagnozes. Šių ligų metu aminotransferazių aktyvumas padidėja ne taip smarkiai (dažniausiai <500 U/l). Lėtinis paracetamolio toksiškumas lėtiniams alkoholikams taip pat galėtų pasireikšti labai padidėjusiu fermentų aktyvumu.

2.6. Histopatologija

Paracetamolio hepatotoksiniam poveikiui būdinga trečiosios zonos (centrinės skilties) hepatocitų nekrozė. Šioje zonoje yra nustatoma didžiausia CYP2E1 koncentracija, čia susidaro daugiausiai NAPQI (45). Apsinuodijusiems paracetamoliu pacientams kliniškai pasveikus, histologiniai pakitimai išnyksta maždaug po 3 mėnesių. Apsinuodijimą paracetamoliu išgyvenusių pacientų kepenų struktūra atsistato, o negrįžtami kepenų pažeidimai išsivysto retai (46).

2.7. Apsinuodijimo paracetamoliu diagnostika

Skubi ir tiksli apsinuodijimo paracetamoliu diagnostika yra būtina veiksmingam gydymui, kepenų pakenkimo prevencijai bei siekiant išvengti paciento mirties. Nustatyti pacientus, kurie tyčia nurijo dideles paracetamolio dozes yra lengviau, nei nustatyti tuos pacientus, kurie paracetamolio perdozavo netyčia. Abiem šiais atvejais tikslaus paciento suvartoto paracetamolio kiekio nustatyti neįmanoma. Pacientai dažnai nenori ar nesugeba nurodyti tikslios suvartoto paracetamolio dozės bei kiek laiko jį vartojo. Miglota ar besimptomė latentinė fazė gali labai iškraipyti apsinuodijimo klinikinius požymius. Todėl būtina labai atidžiai išsiaiškinti, kokie preparatai ir kokios jų dozės bei koku tikslu (tyčia ar netyčia) buvo vartojamos, nuriavimo pobūdį (vienkartinė dozė ar ilgalaikis vartojimas), taip pat kitų vaistų, medikamentų ir pan. vartojimą.

Visiems pacientams, kuriems įtariamas apsinuodijimas paracetamoliu, turėtų būti nedelsiant nustatoma jo koncentracija kraujo serume. Paracetamolis per 30-60 min. yra rezorbuojamas virškinamajame trakte, didžiausia jo koncentracija kraujo serume būna praėjus 1-3 val. nuo vartojimo. Pacientams, apsinuodijusiems paracetamoliu, jo koncentracija kraujo serume turėtų būti nustatoma 4-24 valandų laikotarpiu po šio preparato vartojimo. Neigiami paracetamolio koncentracijos kraujo serume tyrimo rezultatai neatmeta didelės paracetamolio

dozės nurijimo galimybės, o klaidingai teigiami rezultatai buvo stebimi tų pacientų, kuriems buvo nustatyta hiperbilirubinemija ($>10 \mu\text{g/mL}$) (47).

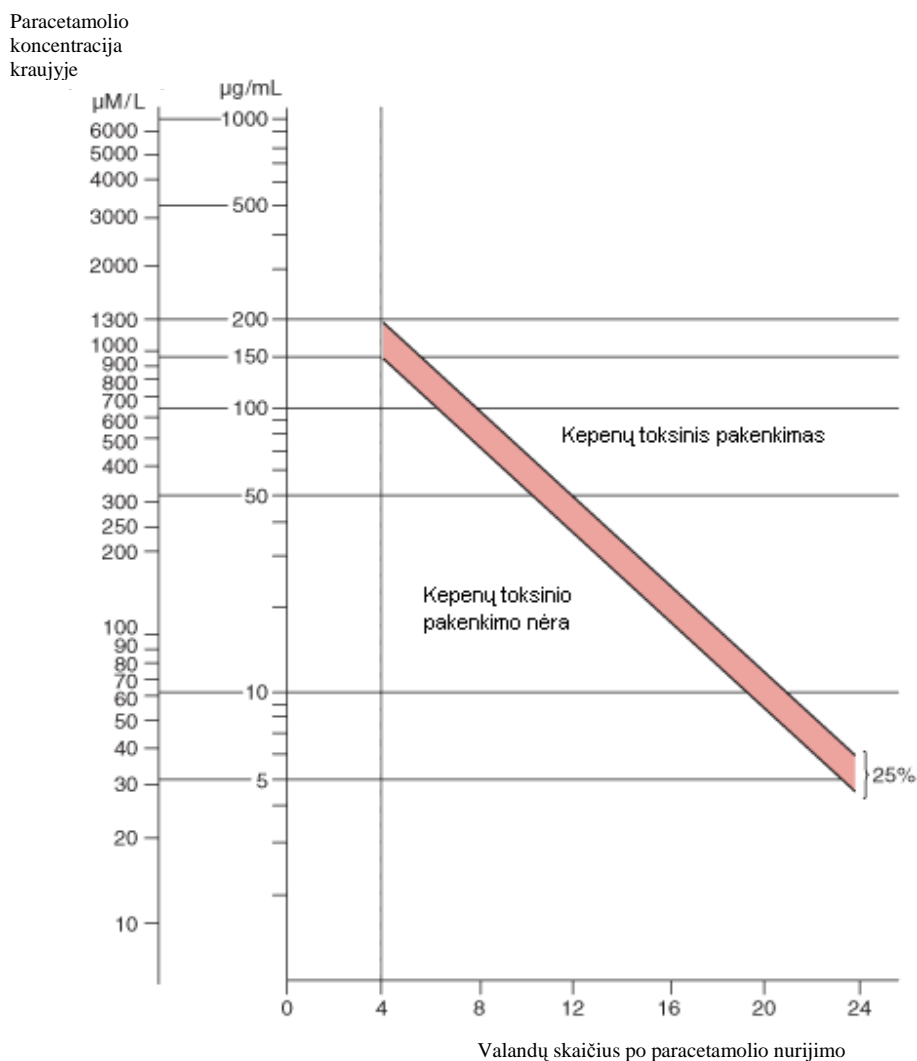
NAPQI-baltymo junginiai, pažeidus hepatocitus, patenka į kraujotaką ir gali būti nustatomi didelio efektyvumo skysčių chromatografu (48). Šių junginių koncentracija kraujo serume koreliuoja su AST aktyvumo padidėjimu jame. NAPQI-baltymo junginiai kraujo serume gali būti nustatomi ir tuomet, kai jame paracetamolio nerandama. Šie junginiai taip pat buvo nustatyti pacientams, kuriems išsivystė ūmus kepenų nepakankamumas, tačiau ligos istorijoje paracetamolio perdozavimo faktas nebuvo pažymėtas (49). Kadangi NAPQI-baltymo koncentracijos nustatymas kraujo serume yra patikimas apsinuodijimo paracetamoliu rodiklis, jis turėtų būti atliekamas visuomet, kai sunku nustatyti paracetamolio vartojimo faktą, arba kai yra bet kokie kiti klinikiniai neaiškumai. Deja, NAPQI-baltymo koncentracijos nustatymas kraujo serume nėra rutininis tyrimas daugelyje pasaulio apsinuodijimų centrų.

Vyrauja nuomonė, kad ūmaus apsinuodijimo paracetamoliu atveju paciento nurodyta nuryto paracetamolio dozė yra nepatikima informacija tolimesniam paciento gydymui ir priežiūrai. Tačiau tokiai nuomonei pagrįsti moksliniuose darbuose skiriamas nepakankamas dėmesys. Atlikus mokslinės literatūros paiešką naudojant raktažodžius „paracetamolis“ arba „paracetamolis“ ir „perdozavimas“ arba „dozė“ bei „toksiškumas“, mokslinių publikacijų internetinėse duomenų bazėse surandama gana nedaug paskelbtų darbų, kuriuose būtų patvirtinta apsinuodijusių pacientų nurodyta nurytos paracetamolio dozės svarba (50).

Pagrįstų įrodymų trūkumas leidžia teigti, kad pacientai yra linkę nurodyti didesnę vartoto paracetamolio dozę, nei buvo nuryta iš tikrųjų, o nurodyta nuryto paracetamolio dozė nekoreliuoja su kepenų toksinio pakenkimo rizika (51). Tačiau minėtos studijos apima gana nedidelį pacientų skaičių.

Plačiausiai naudojamas būdas, skirtas įvertinti kepenų toksinio pakenkimo riziką nurijus vienkartinę paracetamolio dozę, yra paracetamolio koncentracijos kraujo serume įvertinimas vadovaujantis Rumack-Matthew nomograma (3 pav.). Ši nomograma yra pusiau logaritminis paracetamolio koncentracijos kraujyje ir laiko nuo paracetamolio nurijimo grafikas (52). Dažniausiai ji naudojama JAV apsinuodijimų centruose. Pacientams, kuriems po paracetamolio nurijimo nustatyta jo koncentracijos kraujyje reikšmė yra virš grafiko linijos, kepenų toksinio pakenkimo rizika yra labai didelė. Jeigu ši reikšmė yra virš grafiko linijos, pacientui rekomenduotinas gydymas. Nomograma yra naudotina tik vienkartinio paracetamolio

perdozavimo atveju. Ji negali būti naudojama kepenų toksinio pakenkimo rizikai įvertinti tuomet, kai pacientas daug kartų vartojo dideles paracetamolio dozes per tam tikrą laiko tarpą, taip pat ir tuomet, kai tikslus paracetamolio nurijimo laikas nėra žinomas (53). Tačiau JAV tokie atvejai sudaro didžiąją dalį apsinuodijimų paracetamoliu (54).



3 pav. Rumack-Matthew nomograma. Pastabos: Nomograma taikoma nurijus vieną dozę paracetamolio; keturias valandas po jo nurijimo paracetamolis kraujyje gali būti nerandamas; apatinė stora linija žemiau 25 proc. standartinės nomogramos rodo galimus netikslumus nustatant paracetamolio koncentraciją kraujo serume ar numatant valandų skaičių po jo perdozavimo.

2.8. Veiksniai, turintys įtakos toksinio kepenų pakenkimo išsivystymui

■ Amžius

Paracetamolio metabolizmas organizme skiriasi priklausomai nuo amžiaus. Kūdikių ir vaikų organizme paracetamolis metabolizuojamas konjugacijos su sieros rūgštimi būdu. 5-12 m. amžiuje pradeda vyrauti konjugacijos su gliukurono rūgštimi metabolizmo būdas. Nustatyta, kad vaikai iki 5 metų yra mažiau jautrūs paracetamolio toksiškumui. Manoma, todėl, kad susidaro mažiau NAPQI bei dėl jų organizme vykstančios intensyvios konjugacijos (55). Vyresnio amžiaus žmonėms toksinio kepenų pakenkimo rizika padidėja, o toksinis kepenų pakenkimas gali pasireikšti ir nuo nedidelės paracetamolio dozės (56).

■ Genetika

Citochromų izofermentams būdingas polimorfizmas. Tai gali sąlygoti paracetamolio metabolizmo skirtumus (57). Tačiau klinikinė šio polimorfizmo reikšmė nėra aiški.

■ Lėtinės kepenų ligos

Pacientams, sergantiems lėtinėmis kepenų ligomis ir reguliariai nevartojantiems alkoholio, paracetamolio sukulto kepenų pakenkimo rizika nėra padidėjusi (58). Pacientų, sergančių sunkiomis kepenų ligomis, CYP aktyvumas yra nepakitęs arba sumažėjęs, todėl manoma, kad CYP nėra indukuojama (59). Mokslinėje literatūroje randami prieštaringi duomenys, susiję su GSH, todėl kol kas nėra aišku, sumažėja ar padidėja GSH lėtinių kepenų ligų metu.

■ Alkoholio vartojimas

Alkoholio svarba paracetamolio sukeltam toksiniam kepenų pažeidimui yra ginčytina. Didelė vienkartinė alkoholio dozė gali apsaugoti nuo toksinio kepenų pakenkimo, kadangi alkoholis konkuruoja su paracetamoliu dėl sąveikos su CYP (60). Lėtinis alkoholizmas sąlygoja CYP2E1 aktyvumo pokyčius ir išsekvoja GSH (61). Lėtinis alkoholio vartojimas taip pat suaktyvina CYP2E1 aktyvumą, kuris gali tęstis 10 abstinencijos dienų (62). Alkoholis inhibuoja GSH sintezę ir sutrikdo mitochondrinio GSH transportavimą. Šie aspektai leidžia manyti, kad kepenų toksinis pakenkimas alkoholikams gali pasireikšti pavartojus ir mažesnę paracetamolio dozę. Be to, bloga alkoholikų mityba gali sąlygoti GSH sumažėjimą (63). Tyrimai parodė, kad lėtiniam alkoholikams po paracetamolio vienkartinio perdozavimo gydymą pradėjus per 8 valandas nuo paracetamolio nurijimo, toksinio kepenų pakenkimo rizika nepadidėja. Tačiau

įvairių skausmų malšinimas vartojant mažesnes paracetamolio dozes lėtiniam alkoholikams sukeldavo sunkius, neretai mirtinus pakenkimus (64). Kitų tyrimų metu ryšys tarp alkoholio vartojimo ir paracetamolio toksiškumo nebuvo nustatytas (65).

■ Vaistai

Vaistai, slopinantys traukulius, ir vaistai nuo tuberkuliozės indukuoja CYP. Isoniazidas ir halotanas suaktyvina CYP2E1 (66). Fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis indukuoja CYP3A4, tokiu būdu didėja NAPQI koncentracija (67). Nustatyta, kad fenitoinas ir fenobarbitalis inhibuoja paracetamolio konjugaciją su GSH (68). Zidovudinas ir trimetoprimisulfametoksazolis sąlygoja konjugacijos su GSH sutrikimus, kadangi konkuruoja su paracetamoliu dėl sąveikos su gliukuroniltransferaze ir nukreipia daugiau paracetamolio CYP2E1. Cimetidinas – CYP2E1 inhibitorius (69), sumažina kepenų toksinio pakenkimo riziką gyvūnams, tačiau tyrimai su pacientais to nepatvirtino (70). Pacientus, apsinuodijusius paracetamoliu, svarbu apklausti dėl augalinės kilmės maisto papildų vartojimo (71), kadangi kai kurie šių preparatų patys pasižymi hepatotoksiniu poveikiu. Yra aprašyti keli tokių preparatų ir paracetamolio sąveikos atvejai.

■ Mityba

Badavimas ir jo sąlygotas GSH bei CYP2E1 išsekimas padidina paracetamolio toksiškumą, ypač sergančių lėtinio alkoholizmu. Badavimas taip pat yra glikogeno sunaudojimo bei susilpnėjusios konjugacijos su GSH bei dėl to suintensyvėjusio toksinių metabolitų susidarymo priežastis. Su pelėmis atliktas eksperimentas, kurio metu nealkoholinio hepatito sąlygota hepatosteatozė inhibavo CYP2E1 indukciją ir apsaugojo nuo paracetamolio sukeltą toksinio kepenų pakenkimo (72). Šie faktai įrodo, kad paracetamolio hepatotoksiškumas priklauso nuo mitybos. Neseniai atlikti tyrimai patvirtino, kad nėra pakankamai įrodymų, jog badavimas padidina paracetamolio hepatotoksiškumą (73).

■ Rūkymas

Tabako dūmuose randama keletas potencialių CYP1A2 induktorių, kurie suintensyvina oksidacinius procesus (74). Retrospektyviniame tyrime buvo nustatyta, kad rūkymas yra nepriklausomas mirties rizikos veiksnys apsinuodijus paracetamoliu. Šiame tyrime mirtingumas buvo didesnis tarp tų rūkančių, kurie vartojo alkoholį.

■ Autoapsauga

Nors paracetamolio hepatotoksiškumo priklausomybė nuo jo dozės yra gerai žinoma, mokslinėje literatūroje yra aprašyti asmenys, ilgą laiką vartoję „toksiškas“ paracetamolio dozes,

tačiau jiems neišsivystė jokių paracetamolio sukeltų pasekmių (75). Šie asmenys vartojo paracetamolį kartu su narkotikais skausmams malšinti, o vartojamos paracetamolio dozės buvo didinamos laipsniškai. Tokio tolerantiškumo paracetamoliui mechanizmas yra neaiškus. Šis fenomenas taip pat būdingas graužikams (76).

2.9. Apsinuodijimo paracetamoliu gydymas

Paracetamolio sukeltas toksinis kepenų pakenkimas yra potencialiai pagydomas susirgimas. Sunkus toksinis pakenkimas išsivysto retai, jeigu pacientas per 8–10 valandas nuo perdozavimo, neatsižvelgiant į pradinę paracetamolio koncentraciją kraujo serume, yra pradedamas gydyti antidotu NAC (77). Nors, gydant NAC, ir gali išsivystyti ūmaus kepenų nepakankamumo požymiai (pvz., encefalopatija ar koagulopatija), tačiau komplikacijų ir mirties rizika stipriai sumažėja.

Jeigu apsinuodijęs paracetamoliu pacientas atvyksta per 4 val. nuo paracetamolio nurijimo, veiksmingas yra skrandžio plovimas (78). Šiuo laikotarpiu aktyvuotos anglies vartojimas sumažina paracetamolio rezorbciją 50-90 proc., taip pat sumažindamas paracetamolio koncentraciją kraujyje (79). Nors aktyvuota anglis sumažina ir NAC absorbciją, jo kaip priešnuodžio veiksmingumas nesumažėja (80).

NAC yra gliutatjono pirmtakas ir buvo pradėtas naudoti apsinuodijimams paracetamoliu gydyti 1977 m. NAC poveikis yra trejopas: NAC padidina gliutatjono atsargas ląstelėje, veikia kaip gliutatjono pakaitalas jungiantis su NAPQI ir aktyvuoja konjugaciją su sieros rūgštimi. NAC pasižymi priešuždegiminiu, antioksidaciniu, izotopiniu bei kraujagysles plečiančiu poveikiu, tokiu būdu pagerindamas paciento, apsinuodijusios paracetamoliu, būklę (81). Gydymas NAC yra skiriamas tuomet, kai:

- paracetamolio koncentracija kraujo serume po ūmaus paracetamolio nurijimo viršija Rumack-Matthew nomogramos liniją,
- vienkartinio paracetamolio dozė yra daugiau nei 150 mg/kg (7,5 g) suaugusiajam arba vėluojama nustatyti paracetamolio koncentraciją kraujyje,
- yra nežinomas paracetamolio nurijimo laikas ir paracetamolio koncentracija kraujyje yra didesnė nei 10 µg/ml,
- laboratorinių tyrimų rezultatai patvirtina toksinį kepenų pakenkimą, taip pat paciento anamnezėje yra nurodytas paracetamolio perdozavimas,

- pakartotinai vartojant paracetamolį viršijant terapines dozes, kai paracetamolio koncentracija kraujyje didesnė nei 10 µg/ml.

Taip pat rekomenduojama pradėti gydymą NAC, jeigu kuris nors iš aukščiau nurodytų faktų yra neišklus, kadangi NAC yra pakankamai saugus. Nors gydymas NAC turėtų būti pradėtas 8–10 val. nuo ūmaus paracetamolio perdozavimo, tačiau gali būti pradėtas ir po 24 val. nuo jo nurijimo. Jeigu pacientui neatsiranda toksinio kepenų pakenkimo reiškinių, gydymą NAC galima sėkmingai baigti (82). Atlikti tyrimai įrodė, kad ir pavėluotas gydymas NAC gali turėti teigiamos reikšmės pacientams, kuriems išsivystė ūmus kepenų nepakankamumas. Šiems pacientams gydymas NAC turėtų būti tęsiamas tol, kol paciento klinikinė būklė pagerės ir INR sumažės iki 2,0.

Standartinis gydymas NAC – tai 72 val. NAC kursas, skiriamas per *os*. Skiriama pirmoji 140 mg/kg, vėliau – palaikomosios 70 mg/kg dozės kas 4 val., iš viso 17 dozių. Jeigu vaisto dozė yra išvemiama, ji turėtų būti pakartojama. Paracetamolio koncentracijai po 4 val. sumažėjus iki toksinės ribos, gydymas NAC gali būti nutrauktas.

Intraveninis NAC apsinuodijimui paracetamoliu gydyti pradėtas naudoti gana neseniai Jungtinėse Amerikos Valstijose – 2004 metais (83).

Intraveninis ir per *os* skiriamas NAC turi panašų poveikį, jeigu skiriami per 10 val. po to, kai buvo perdozuota paracetamolio. Jeigu gydymas pradedamas vėliau nei per 10 val. po paracetamolio perdozavimo, gydymas NAC per *os* yra veiksmingesnis dėl skiriamos dozės.

2.10. Mirštamumas apsinuodijus paracetamoliu

Daugiau nei 90 proc. paracetamoliu apsinuodijusių pacientų gali visiškai pasveikti. Nustačius padidėjusią toksinio kepenų pakenkimo riziką pacientų, kurie nebuvo gydyti NAC, mirštamumo rodiklis svyruoja nuo 5,3 proc. iki 24 proc. ir gali siekti 50 proc., jeigu toksinio kepenų pakenkimo rizika yra labai didelė. Mirštamumo rodiklis yra mažesnis nei 1 proc., jeigu laiku skirtas gydymas NAC. Pacientų, kuriems išsivysto ūmus kepenų nepakankamumas ir kuriems neatliekama kepenų transplantacija, mirštamumas siekia 30 proc. (84).

3. TYRIMO METODAI IR TIRIAMIEJI

3.1. Tyrimo metodai

Tyrimo tipas

Retrospektyvusis stebimasis.

Tyrimo metodika

Šiame darbe buvo atliekami tokie laboratoriniai tyrimai:

- AST aktyvumo kraujo serume,
- ALT aktyvumo kraujo serume,
- ŠF aktyvumo kraujo serume,
- γ -GT aktyvumo kraujo serume,
- Bendro bilirubino koncentracija kraujo serume,
- Tiesioginio bilirubino koncentracija kraujo serume,
- Šlapalo koncentracija kraujo serume,
- Kreatinino koncentracija kraujo serume,
- ADTL,
- SPA, INR,
- Fibrinogeno koncentracija kraujo plazmoje.

Tam, kad išsiaiškinti, koku būdu buvo apsinuodyta paracetamoliu (vienkartinis ar ilgalaikis vartojimas), kokia buvo nuryta paracetamolio dozė ir kokia paracetamolio vartojimo trukmė, buvo parengta anketa (žr. 1 priedą). Į šią anketa buvo perkelti duomenys iš VGPUL pacientų ligos istorijų. Laboratorinių tyrimų duomenys buvo suskirstyti į 0-12 val., 12-24 val., 24-72 val., 72-96 val., 96-120 val. ir vėliau nei 120 val. pagal tai, kiek valandų praėjo nuo paracetamolio vienkartinio vartojimo (kai paracetamolio dozė buvo nuryta vienu kartu arba kelios paracetamolio dozės buvo nurytos per 24 val. – t.y. ūmus apsinuodijimas paracetamoliu) arba nuo klinikinės apsinuodijimo simptomatikos atsiradimo (kai paracetamolis buvo vartotas kelias dienas – t.y. ilgalaikis paracetamolio vartojimas). Jeigu viename laiko intervale buvo atlikta po keletą tyrimų, į šį darbą buvo įtraukti pirmieji tame laiko intervale atliktų laboratorinių tyrimų rezultatai. Nuryta paracetamolio dozė, paracetamolio vartojimo trukmė ir apsinuodijimo paracetamoliu priežastys buvo nustatomi pagal ligos istorijoje esančią anamnezę.

AST, ALT, γ -GT, ŠF aktyvumo, bendrojo bilirubino, tiesioginio bilirubino, šlapalo, kreatinino koncentracijų tyrimams veninis kraujas buvo paimamas į vakuuminius mėgintuvėlius

be antikoagulianto (raudonos spalvos kamšteliu). Paimtas kraujas buvo laikomas ne mažiau 30 min. kambario temperatūroje, kad sukrešėtų. Po to buvo centrifuguojama – gaunamas kraujo serumas. Centrifuguota naudojant LABOFUGE 200 (Hereaus) centrifugą, $g=1000$ (3000 aps./min.) 10 min. arba LU-418H centrifugą, $g=1000$ (2500 aps./min.) 10 min.

ADTL, INR, SPA, fibrinogeno koncentracijos tyrimams veninis kraujas buvo paimamas į vakuuminius mėgintuvėlius su antikoagulantu trinatrio citratu (1:10) (mėlynos spalvos kamšteliu). Po to buvo centrifuguojama – gaunama kraujo plazma. Centrifuguota naudojant OPn-8 (rusiškai ОПН-8) centrifugą, $g=1500$ (4000 aps./min.) 15 min.

AST, ALT, γ -GT, ŠF aktyvumo, bendrojo bilirubino, tiesioginio bilirubino, šlapalo, kreatinino koncentracijos nustatytos automatiniais klinikinės chemijos analizatoriais ILab 300 Plus arba ILab 600 (Instrumentation Laboratory SpA), fotometriniu metodu (fermentai – kinetiniu principu, kiti – galutinio taško principu), naudojant atitinkamus reagentų rinkinius IL TestTM.

ADTL, INR, SPA, fibrinogeno koncentracija nustatyta automatiniumi analizatoriumi STA Compact (DIAGNOSTICA STAGO S.A.), krešulio susidarymo laiko nustatymo metodu, naudojant atitinkamus DIAGNOSTICA STAGO reagentų rinkinius.

Vertinimas

Rekomenduojamas AST aktyvumas kraujo serume vyrams – 15-48 U/l, moterims – 9-36 U/l; ALT – vyrams – 13-40 U/l, moterims – 10-28 U/l; ŠF – vyrams – 53-128 U/l, moterims – 42-141 U/l; γ -GT – vyrams – 9-50 U/l, moterims – 3-30 U/l.

Rekomenduojama šlapalo koncentracija kraujo serume laikoma 2,5-6,4 mmol/l, kreatinino – vyrams – 62-115 μ mol/l, moterims – 53-97 μ mol/l; bendrojo bilirubino 3,4-20,5 μ mol/l; tiesioginio bilirubino – 0-5,1 μ mol/l; fibrinogeno – 2-4 g/l.

Rekomenduojami dydžiai ADTL – 26-36 s; SPA – 130-70 %; INR – 0,88-1,2.

Terapinė paracetamolio dozė – 4 g paracetamolio suvartota per 24 val.

Laikoma, kad toksinis kepenų pakenkimas yra tada, kai ALT aktyvumas ar bendrojo bilirubino koncentracija kraujyje padidėja daugiau nei dvigubai; galimi ir keleto rodiklių pokyčiai - ALT, AST, ŠF aktyvumo ar bendrojo bilirubino koncentracija kraujyje padidėja, tačiau vieno iš šių rodiklių reikšmė turi būti padidėjusi daugiau nei 2 kartus bei atlikta virusinių hepatitų diferencinė diagnostika.

Kintamosios

Analizuoti AST, ALT, γ -GT, ŠF aktyvumo, bendrojo bilirubino, tiesioginio bilirubino, šlapalo, kreatinino koncentracijos, ADTL, INR, SPA, fibrinogeno koncentracija, pacientų amžius, lytis, nuryto paracetamolio dozė, vartojimo trukmė, patekimo į gydymo įstaigą laikas ir kt.

Duomenų rinkimas ir tvarkymas

Duomenys buvo renkami 2008 m. sausio – 2009 m. gegužės mėn. VGPUL archyve ir Biochemijos laboratorijoje. Laboratorinių tyrimų rezultatai ir ligos istorijų duomenys buvo surašyti į anketą (žr. priedą Nr. 1). Duomenys suvesti į duomenų bazę naudojant kompiuterines programas.

Duomenų analizė

Duomenims suvesti į duomenų bazę ir jiems analizuoti buvo naudojamos SPSS (v. 11.0.1) ir EpiInfo (v.3.3.2) programos. Buvo skaičiuojami šie statistiniai rodikliai: imties dydis (n), vidurkis (M), standartinis nuokrypis (SD), koreliacijos koeficientas (r), χ^2 ; duomenys laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

3.2. Tiriamieji

Naudojant VGPUL ligos istorijų registrą, buvo atrinktos 120 pacientų, gydytų VGPUL nuo apsinuodijimo paracetamoliu, ligos istorijos. Iš jų 45 (37,5 proc.) buvo vyrai, 75 (62,5 proc.) moterys. Pacientų amžius nuo 16 iki 65 m. (vidurkis $29,5 \pm 10,8$ m.).

Tiriamąjo kontingento apibūdinimas

Tikslinė populiacija – Lietuvos gyventojai.

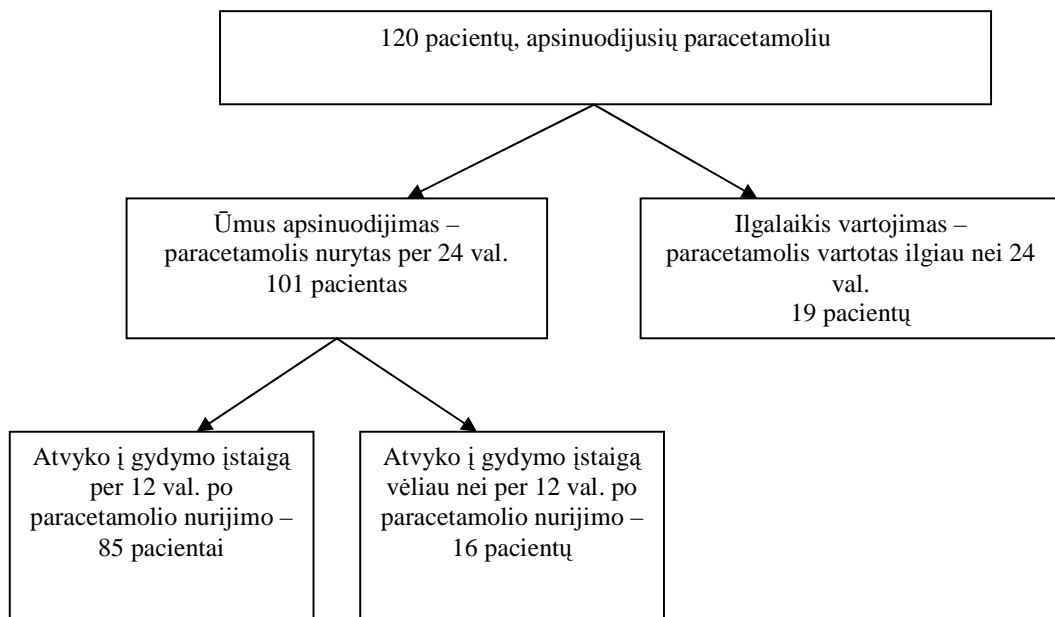
Tyrimo kontingentas – VGPUL pacientai.

Tinkami asmenys – pagal atrankos kriterijus: ligos istorijoje nurodytas TLK-10 kodas T39.x. (Apsinuodijimas neopijiniais analgetikais, antipiretikais ir antireumatiniais vaistais) ir

anamnezėje nurodytas paracetamolio vartojimas. Atmetimo kriterijai: anamnezėje nenurodyti paracetamolio vartojimo ar apsinuodijimo paracetamoliu faktai.

4. TYRIMO REZULTATAI

VGPUL archyve buvo atrinktos 2004 – 2008 m. nuo apsinuodijimo paracetamoliu gydytų pacientų istorijos – iš viso 145 ligos istorijos, kuriose pagal TLK-10 buvo nurodytas diagnozės kodas T39.x. Peržiūrėjus šias ligos istorijas, nustatyta, kad kai kuriose jų paracetamolio vartojimo faktas neužfiksuotas, todėl tolimesniam tyrimui buvo atrinkta 120 ligos istorijų. Tiriamųjų suskirstymas į grupes pateiktas 3 paveiksle.



3 paveikslas. Tiriamųjų suskirstymas į grupes.

Iš viso 2004 – 2008 m. VGPUL Ūmių apsinuodijimų skyriuje buvo gydyti 11606 pacientai, apsinuodiję įvairiomis toksinėmis medžiagomis, medikamentais bei maistu. Apskaičiuota, kad pacientai, apsinuodiję paracetamoliu, minėtu laikotarpiu per metus sudarė nuo 1,1 iki 1,4 proc. visų gydytų pacientų (1 lentelė). Iš 101 paciento, ūmiai apsinuodijusio

paracetamoliu, 85 pacientai (84,2 proc.) į gydymo įstaigą atvyko per 12 val., o 16 (15,8 proc.) – vėliau nei per 12 val. nurijus paracetamolį.

1 lentelė. VGPUL Ūmių apsinuodijimų skyriuje 2004 – 2008 m. gydytų pacientų skaičius

Metai	Pacientai, gydyti VGPUL Ūmių apsinuodijimų skyriuje, abs.sk.	Iš jų apsinuodiję paracetamoliu, abs.sk. (proc.)
2004	2539	27 (1,1)
2005	2421	28 (1,2)
2006	2218	30 (1,4)
2007	2231	31 (1,4)
2008	2197	29 (1,3)

■ Kraujo biocheminių rodiklių atlikimo dažnis

Ūmiai apsinuodijusiems paracetamoliu pacientams (paracetamolis vartotas 24 val. laikotarpiu) VGPUL atliktų kraujo biocheminių tyrimų įvairiais laiko tarpais nuo paracetamolio nurijimo dažnis pateiktas 2 lentelėje. 0-12 val. po paracetamolio nurijimo pacientams dažniausiai buvo atliekami AST, ALT aktyvumo, bendro bilirubino koncentracijos ir kraujo krešėjimo tyrimai. Tačiau praėjus 48-96 val. po paracetamolio vartojimo, šie tyrimai buvo atliekami tik mažiau nei pusei pacientų. Rečiausiai buvo atliekami γ -GT aktyvumo tyrimai.

2 lentelė. Tirtų kraujo biocheminių rodiklių dažnis skirtingas laikotarpiais

Rodiklio pavadinimas	Valandų skaičius nuo paracetamolio nurijimo					
	0-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120
	Dažnis (proc.)					
AST	83,5	65,4	52,8	46,3	36,2	36,3
ALT	83,5	67,2	52,8	46,3	36,2	36,3
ŠF	78,8	52,2	12,6	36,2	17,3	22,3
γ -GT	42,4	2,4	4,6	1,2	18,8	6,3
α -amilazė	0	6,3	1,2	0	0	6,3

lentelės tęsinys

Rodiklio pavadinimas	Valandų skaičius nuo paracetamolio nurijimo					
	0-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120
	Dažnis (proc.)					
Bendras bilirubinas	87,1	59,6	42,3	39,5	32,0	32,0
Tiesioginis bilirubinas	3,5	12,5	12,5	8,7	18,8	18,8
Šlapalas	85,9	57,6	38,3	34,2	28,3	14,4
Kreatininas	34,1	35,2	22,6	17,3	20,1	36,3
ADTL	63,5	48,3	43,5	40,1	28,2	36,3
SPA	65,4	51,8	51,2	42,4	30,2	36,3
Fibrinogenas	62,4	44,3	48,2	42,4	27,3	34,2
INR	0	7,1	38,3	27,3	18,8	12,5

- Pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. nuo paracetamolio vartojimo, bei pacientų, atvykusių po 12 val., kraujo biocheminių rodiklių reikšmių palyginimas

Ūmiai paracetamoliu apsinuodijusių pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. nuo paracetamolio nurijimo, ir pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą vėliau nei per 12 val., grupių palyginimas pateiktas 3 lentelėje.

Nustatyta, kad ALT aktyvumo 12-120 val., AST aktyvumo 24-120 val., bendro bilirubino koncentracijos reikšmės 72-96 val. nuo paracetamolio nurijimo buvo statistiškai patikimai didesnės pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą vėliau nei per 12 val. nuo paracetamolio nurijimo, grupėje (4 lentelė).

- Kraujo biocheminių rodiklių pokyčiai skirtingais laikotarpiais po paracetamolio nurijimo

Palyginus kraujo biocheminių rodiklių reikšmes skirtingais laikotarpiais nuo paracetamolio nurijimo, nustatyta:

1) pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. nuo paracetamolio nurijimo, daugelio tirtų kraujo biocheminių rodiklių reikšmės nors ir viršijo rekomenduojamus dydžius, tačiau jų

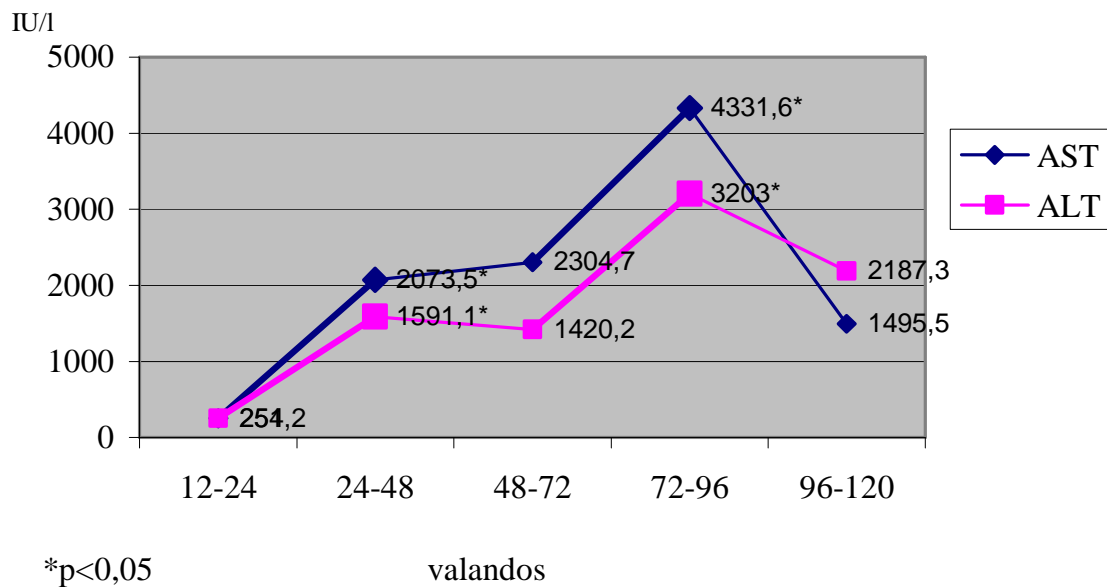
reikšmių pokyčiai įvairiais laikotarpiais po paracetamolio vartojimo statistiškai patikimai nesiskyrė (4 lentelė);

2) pacientų, kurie į gydymo įstaigą atvyko vėliau nei per 12 val. po paracetamolio nurijimo, grupėje buvo nustatytas statistiškai patikimas AST, ALT aktyvumo padidėjimas laikotarpiu tarp 12-24 ir 24-48 val. bei tarp 48-72 ir 72-96 val. po paracetamolio nurijimo, taip pat šioje pacientų grupėje nustatytas statistiškai patikimas SPA mažėjimas laikotarpiu tarp 12-24 ir 72-96 val. nuo paracetamolio nurijimo (4, 5 pav.).

3 lentelė. Pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. ir po 12 val. nuo paracetamolio nurijimo, grupių palyginimas

Rodiklio pavadinimas	Atvykimo į gydymo įstaigą laikas		p-vertė
	po paracetamolio nurijimo < 12 val.	> 12 val.	
Pacientų amžius, m.	27,5 ± 10,2	28,6 ± 8,1	s.n.
Vyrai, abs.sk. (proc.)	54 (63,5)	8 (50)	s.n.
Moterys, abs.sk. (proc.)	31 (36,5)	8 (50)	s.n.
Nuryto paracetamolio dozė, g	8,2 ± 5,6	20,9 ± 8,4	s.n.
Terapinę paracetamolio dozę vartojusių pacientų dalis, abs.sk. (proc.)			s.n.
Vartojimo tikslas			
- suicidinis, abs.sk. (proc.)	76(89,4)	12 (75)	s.n.
- savigyda, abs.sk. (proc.)	8(9,4)	4 (25)	s.n.
- nežinomas, abs.sk. (proc.)	1(1,2)	-	-
Apsinuodijimo sunkumo laipsnis			
- Pirmas, abs.sk. (proc.)	7(8,2)	0 (0)	s.n.
- Antras, abs.sk. (proc.)	71(83,5)	10 (62,5)	s.n.
- Trečias, abs.sk. (proc.)	7(8,2)	6 (37,5)	p<0,05
Gydymui skirta NAC dozė, g	16,7 ± 7,5	18,9 ± 9,1	s.n.
Gydymo NAC trukmė, paros	2,6 ± 0,9	3,6 ± 1,0	s.n.
Gydymo apsinuodijimų skyriuje trukmė, paros	3,4 ± 2,8	8,1 ± 5,2	p<0,05
Išsivystė toksinis hepatitas, abs.sk. (proc.)	4 (4,7)	8 (50)	p<0,05
Mirė, abs.sk. (proc.)	0 (0)	1 (6,3)	-

Sutrumpinimai: s.n. – statistiškai nereikšminga.



4 paveikslas. Pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą vėliau nei per 12 val. po paracetamolio nurijimo, AST ir ALT aktyvumo pokyčiai.

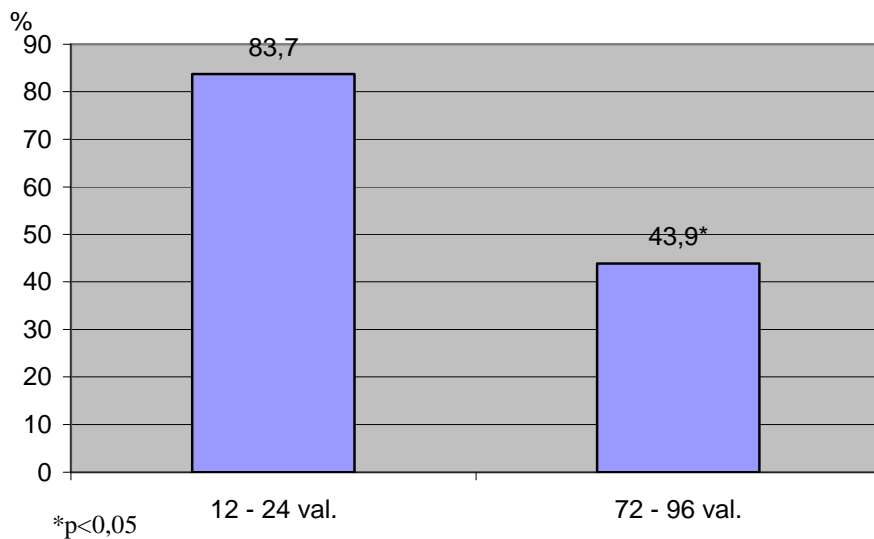
4 lentelė. Ūmiai paracetamoliu apsinuodijusių pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. ir po 12 val. nuo paracetamolio nurijimo kraujo biocheminiai rodikliai skirtingais laikotarpiais

Rodiklis	Atvyki- mas į gyd. įstaigą	Valandų skaičius nuo paracetamolio nurijimo					
		0-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120
AST, U/l	< 12 val.	27,5 ± 17,0	386,9 ± 168,7	219,87 ± 96,8	117,6 ± 95,4	108,1 ± 91,3	104,6 ± 81,3
	> 12 val.	-	254,2 ± 572,6	2073,5 ± 914,9	2304,7 ± 1040,1	4331,6 ± 2050	1495,5 ± 987,8
				(<i>p</i> <0,05)	(<i>p</i> <0,05)	(<i>p</i> <0,05) ⁶	(<i>p</i> <0,05)
ALT, U/l	< 12 val.	24,9 ± 25,9	73,2 ± 31,0	197,6 ± 100,4	183,4 ± 81,3	324,3 ± 155,3	218,3 ± 305,8
	> 12 val.	-	251,0 ± 109,7	1591,1 ± 928,9	1420,2 ± 858,7	3203,0 ± 946,5	2187,3 ± 987,8
			(<i>p</i> <0,05)	(<i>p</i> <0,05)	(<i>p</i> <0,05)	(<i>p</i> <0,05)	(<i>p</i> <0,05)
ŠF, U/l	< 12 val.	75,2 ± 26,1	64,2 ± 25,9	65,9 ± 31,8	77,3 ± 32,8	92,1 ± 34,4	72,5 ± 21,9
	> 12 val.	-	68,0 ± 18,8	79,1 ± 31,8	89,6 ± 35,7	167,3 ± 114,9	123,8 ± 46,8
γ-GT, U/l	< 12 val.	18,9 ± 11,7	59,4 ± 53,1	-	-	-	-
	> 12 val.	-	-	-	-	293,0 ± 192,9	-

lentelės tęsinys

Rodiklis	Atvyki- mas į gyd. įstaigą	Valandų skaičius nuo paracetamolio nurijimo					
		0-12	12-24	24-48	48-72	72-96	96-120
Bendras	< 12 val.	9,3 ± 7,8	15,4 ± 20,3	16,1 ± 13,2	18,5 ± 12,7	25,2 ± 10,6	-
bilirubinas, µmol/l	> 12 val.	-	16,5 ± 20,0	53,2 ± 26,3	34,3 ± 26,2	97,6 ± 27,1	94,8 ± 30,2
						(<i>p</i> <0,05)	
Tiesioginis	< 12 val.	8,1 ± 3,6	16,6 ± 32,5	34,5 ± 55,0	36,2 ± 66,5	43,4 ± 72,5	-
bilirubinas, µmol/l	> 12 val.	-	19,5 ± 8,6	60,3 ± 53,5	60,8 ± 7,0	82,5 ± 23,6	86,7 ± 39,3
Šlapalas, mmol/l	< 12 val.	3,4 ± 1,6	3,3 ± 1,6	2,9 ± 1,9	3,5 ± 2,0	4,0 ± 1,5	4,1 ± 1,4
	> 12 val.	-	3,5 ± 1,3	2,8 ± 0,8	2,5 ± 1,0	4,9 ± 3,8	3,9 ± 2,1
Kreatininas , µmol/l	< 12 val.	82,1 ± 14,4	90,0 ± 36,8	90,4 ± 30,6	86,9 ± 11,0	92,3 ± 23,6	-
	> 12 val.	-	94,0 ± 19,9	115,8 ± 29,5	103,0 ± 30,1	107,0 ± 52,0	99,3 ± 41,7
ADTL, s	< 12 val.	31,1 ± 4,2	38,2 ± 27,2	34,4 ± 7,7	34,4 ± 5,4	34,3 ± 6,8	-
	> 12 val.	-	57,5 ± 51,6	59,4 ± 53,9	36,7 ± 5,3	36,0 ± 3,9	36,5 ± 8,5
SPA, proc.	< 12 val.	92,5 ± 22,9	77,9 ± 25,0	74,6 ± 22,1	72,4 ± 25,1	87,1 ± 25,9	-
	> 12 val.	-	83,7 ± 38,6	56,4 ± 33,6	63,7 ± 30,5	43,9 ± 22,1*	60,3 ± 35,1
Fibrinoge- nas, g/l	< 12 val.	3,1 ± 1,0	2,9 ± 0,9	2,9 ± 1,0	2,9 ± 0,8	3,1 ± 0,7	-
	> 12 val.	-	2,7 ± 1,3	2,1 ± 1,6	2,9 ± 0,6	2,5 ± 0,9	2,4 ± 1,2
INR	< 12 val.	1,1 ± 0,3	2,3 ± 1,8	1,5 ± 0,5	1,2 ± 0,1	-	-
	> 12 val.	-	2,8 ± 2,5	-	-	2,4 ± 0,5	2,9 ± 1,4

**p*<0,05 palyginti su 12 – 24 val.



5 paveikslas. SPA sumažėjimas tarp ūmiai paracetamoliu apsinuodijusių pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą po 12 val. nuo paracetamolio nurijimo.

■ Kraujo biocheminių rodiklių reikšmių palyginimas pacientų, vartojusių paracetamolį suicido ir savigydos tikslais, grupėse

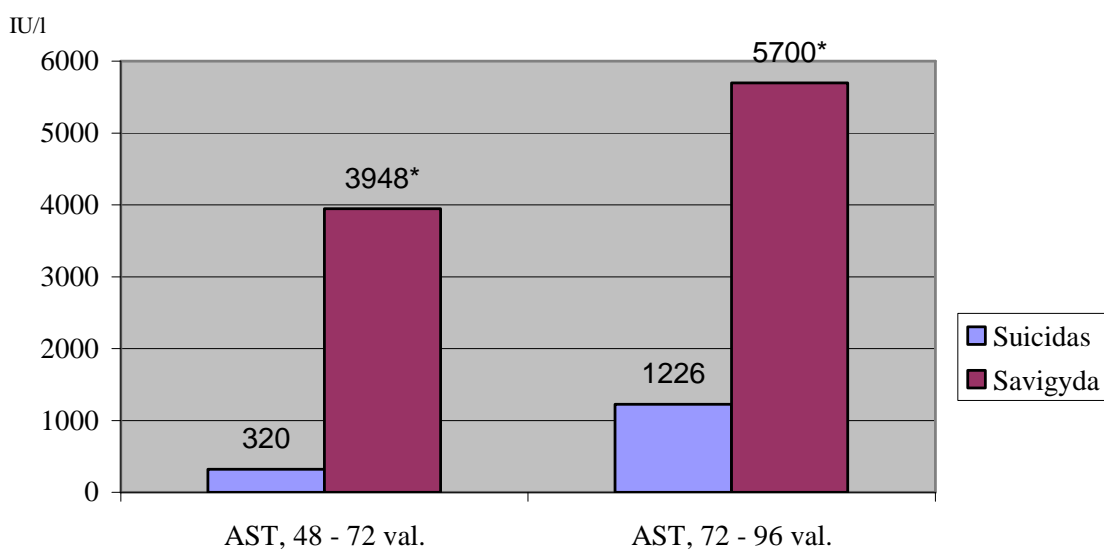
5 lentelėje pateiktas pacientų, kurie vartojo paracetamolį suicido tikslu, ir pacientų, vartojusių paracetamolį savigydos tikslu, grupių palyginimas.

5 lentelė. Pacientų, vartojusių paracetamolį suicido ir savigydos tikslu, grupių palyginimas

Rodiklis	Paracetamolio vartojimo tikslas		p-reikšmė
	Suicidinis	Savigyda	
Pacientų skaičius, abs.sk. (proc.)	88 (89)	12 (11)	s.n.
Suvertoto paracetamolio dozė, g	10,6 ± 9,8	4,9 ± 4,3	p<0,05
Patekimo į gydymo įstaigą laikas, val.	8,4	17,6	s.n.
Toksinio hepatito atvejai, abs.sk. (proc.)	15 (17,0)	10 (83,3)	p<0,05

Sutrumpinimai: s.n. – statistiškai nereikšminga.

Palyginus kraujo biocheminių rodiklių reikšmes šiose grupėse, statistiškai patikimo skirtumo nenustatyta, išskyrus AST aktyvumo padidėjimą laikotarpiu tarp 48-72 ir 72-96 val. pacientų, vartojusių paracetamolį savigydos tikslais, grupėje (6 pav.).



*p<0,05

6 pav. AST aktyvumo 48-72 val. po paracetamolio vartojimo palyginimas pacientų, vartojusių paracetamolį suicido ir savigydos tikslais, grupėse.

■ Kraujo biocheminių rodiklių ir paciento nurodytos paracetamolio dozės koreliacija

Analizuojant paciento nurodytos suvartotos paracetamolio dozės ir kraujo biocheminių rodiklių koreliaciją, apskaičiuoti koreliacijos koeficientai parodė stiprų, patikimą AST, ALT, bendro bilirubino ir dozės koreliacinę ryšį. Apskaičiuoti koreliacijos koeficiento kvadratai r^2 – AST – 0,614, ALT – 0,587, bendro bilirubino – 0,572, parodė, kad regresijos modelis paaiškino 61,4 proc. AST, 58,7 proc. ALT bei 57,2 proc. bendro bilirubino ir paciento nurodytos nurytos paracetamolio dozės variacijos. Kiti tirti kraujo biocheminiai rodikliai ir paciento nurodyta suvartota paracetamolio dozė statistiškai patikimo ryšio nerodė.

■ Kraujo biocheminių rodiklių pokyčiai pacientų, vartojusių paracetamolį ilgą laiką, grupėje

Atliktame tyrime iš 120 pacientų, gydytų VGPUL nuo apsinuodijimo paracetamoliu, 19 pacientų (15,8 proc.) vartojo jį ilgiau nei 24 val. 8 iš jų (42,1 proc.) apsinuodijimas komplikavosi toksiniu hepatitu. Išnagrinėjus paracetamolio vartojimo priežastis šioje pacientų grupėje, nustatyta, kad daugelis jų (89,5 proc.) paracetamolį vartojo savigydos tikslais ar kaip gydytojo paskirtą gydymą, vienas pacientas vartojo paracetamolį suicido tikslu ir vieno paciento paracetamolio vartojimo tikslo išsiaiškinti nepavyko. 6 lentelėje pateikti ir kai kurie kiti rodikliai, apibūdinantys paracetamoliu apsinuodijusius pacientus, vartojusius jį ilgiau nei 24 val.

6 lentelė. Pacientų, vartojusių paracetamolį ilgiau nei 24 val., apibūdinimas

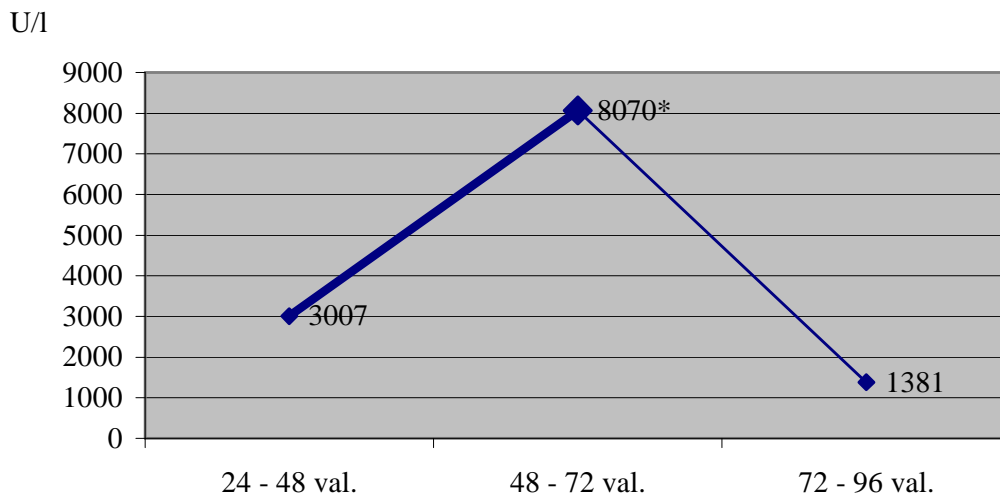
Rodiklis	Reikšmė
Amžius, m.	40,2 ± 11,3
Suvertota paracetamolio dozė, g	22,7 ± 81,7
Vyrai, n (proc.)	7 (36,8)
Moterys, n (proc.)	12 (63,2)
Vartojimo trukmė, dienos	4,5 ± 1,8
Vartojimo tikslas	
- savigyda ar gydytojo paskirtas gydymas, abs.sk. (proc.)	17 (89,5)
- suicidas, abs.sk. (proc.)	1 (5,3)
- nepatikslintas, abs.sk. (proc.)	1 (5,3)
Val. skaičius nuo apsinuodijimo klinikinės simptomatikos atsiradimo pradžios iki atvykimo į gydymo įstaigą	71,2 ± 24,1
Toksinio hepatito dažnis, n (proc.)	8 (42,1)
Mirė, abs.sk. (proc.)	4 (21,0)

Kadangi ilgalaikio paracetamolio vartojimo atveju neįmanoma tiksliai nustatyti paracetamolio vartojimo pradžią, šiame darbe nagrinėti kraujo biocheminių rodiklių pokyčiai nuo to laiko, kai pacientui atsirado klinikinė apsinuodijimo simptomatika. 7 lentelėje pateiktos paracetamoliu apsinuodijusių pacientų, vartojusių paracetamolį ilgiau nei 24 val., kraujo biocheminių rodiklių reikšmės skirtingais laikotarpiais. AST, ALT, bendro ir tiesioginio

bilirubino vidutinės reikšmės laikotarpiu nuo 24 iki 96 val. viršijo rekomenduojamus dydžius. Nustatytas statistiškai patikimas AST aktyvumo padidėjimas laikotarpiu tarp 24-48 ir 48-72 val. (7 pav.).

7 lentelė. Pacientų, vartojusių paracetamolį ilgiau nei 24 val., kraujo biocheminių rodiklių reikšmės

Rodiklis	Valandų skaičius nuo apsinuodijimo klinikinės simptomatikos atsiradimo		
	24-48	48-72	72-96
AST, U/l	3007,6 ± 1583,5	8070,6 ± 2351,0	1381,9 ± 1204,6
ALT, U/l	2422,8 ± 712,5	1760,4 ± 958,8	1288,0 ± 589,0
ŠF, U/l	92,8 ± 35,4	131,2 ± 67,5	118,5 ± 60,9
Bendras bilirubinas, μmol/l	35,1 ± 42,6	50,2 ± 51,4	59,9 ± 69,4
Tiesioginis bilirubinas, μmol/l	32,9 ± 24,5	60,4 ± 33,8	82,0 ± 40,6
Šlapalas, mmol/l	12,3 ± 24,6	5,4 ± 2,5	47,7 ± 2,2
Kreatininas, μmol/l	208,0 ± 91,4	145,1 ± 92,0	167,8 ± 106,4
ADTL, s	47,6 ± 19,5	45,9 ± 18,0	45,5 ± 9,6
SPA, proc.	50,7 ± 41,7	60,3 ± 52,3	59,1 ± 39,5
INR	-	4,34 ± 2,1	3,13 ± 1,7



*p<0,05

7 pav. AST pokyčiai 24-96 val. nuo klinikinės apsinuodijimo simptomatikos atsiradimo.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Atliktas tyrimas parodė, kad apsinuodijimo paracetamoliu dažnis tarp VGPUL pacientų, gydytų Ūmių apsinuodijimų skyriuje, yra 1,1-1,4 proc. Nors yra nustatyta, kad pirmosiomis valandomis po paracetamolio vartojimo reikšmingų kraujo biocheminių rodiklių pokyčių nestebima, mūsų tyrimas parodė, kad jau pirmosiomis apsinuodijimo paracetamoliu valandomis daugeliui pacientų buvo atliekami AST, ALT, bilirubino ir kraujo krešėjimo tyrimai. CRB, IL-6 tyrimai, kurių svarba pastaruoju metu mokslinėje literatūroje yra ypač akcentuojama, nebuvo atlikti nė vienam pacientui (85). Biocheminių tyrimų atlikimo dažnio analizė parodė, kad AST, ALT, kraujo krešėjimo tyrimai, nors ir yra vertingi siekiant laiku diagnozuoti apsinuodijimo paracetamoliu komplikacijas (toksinį hepatitą ir kt.), ypač praėjus 48-96 val. po paracetamolio nurišimo, atliekami pakankami retai.

Apsinuodijimą paracetamoliu sąlygoja ne tik tyčinis (suicidinis) didelės paracetamolio dozės nurišimas, bet ir paracetamolio vartojimas terapinėmis dozėmis (ne daugiau kaip 4 g per parą). Nors paracetamolis yra saugus bei veiksmingas vaistas, kurį gali vartoti net ir sergantys lėtinėmis kepenų ligomis, o toksinis hepatitas išsivysto retai, jo maksimali saugi dozė nėra

žinoma. Taip pat nėra pilnai išaiškintas hepatocitų pažeidimo ir žūties mechanizmas. Šiame darbe nustatyta, kad apsinuodijus paracetamoliu, dažniausiai toksinis kepenų pažeidimas išsivysto vartojant paracetamolį ilgesnį laiką arba didelės paracetamolio dozės nurijimo atveju – vėliau pradėjus gydymą. Tyrimas taip pat parodė, kad pacientų, toksinio kepenų pakenkimo bei III laipsnio apsinuodijimo sunkumo dažnis tarp pacientų bei gydymo stacionare trukmė pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą vėliau 12 val. nuo paracetamolio pavartojimo, statistiškai patikimai didesni lyginant su atvykusiais į gydymo įstaigą anksčiau.

Atliktas tyrimas patvirtino, kad didžiausios AST, ALT aktyvumo, bendro, tiesioginio bilirubino koncentracijų reikšmės yra nustatomos 48-96 val. po paracetamolio nurijimo. Šiuo laikotarpiu taip pat nustatomos ir mažiausios SPA reikšmės. Panašūs rezultatai buvo gauti ir kitų autorių tyrimuose, kuriuose taip pat buvo nustatyta, kad transaminazių aktyvumas apsinuodijus paracetamoliu pradeda didėti 8-24 val. ir didžiausią reikšmę pasiekia apie 72 val. nuo paracetamolio vartojimo (86, 87, 88).

Šiame tyrime nustatyta, kad pacientų, vartojusių paracetamolį suicido tikslais, nurodyta suvartoto paracetamolio dozė statistiškai patikimai buvo didesnė nei pacientų, vartojusių paracetamolį savigydos tikslais, nors toksinio hepatito dažnis statistiškai patikimai buvo didesnis tarp pastarųjų pacientų. Kitų autorių atlikti tyrimai, kurių metu buvo lyginamos kraujo biocheminių rodiklių reikšmės tarp apsinuodijusių pacientų, vartojusių paracetamolį suicido ir savigydos tikslais, rezultatai buvo analogiški. Pacientų, vartojusių paracetamolį savigydos tikslais, grupėje buvo nustatytas didesnis toksinio hepatito atvejų dažnis, didesnės serumo transaminazių aktyvumo reikšmės bei vėlesnis atvykimo į gydymo įstaigą laikas (89). Skirtingai nei šio darbo tyrime, autoriai nelygino nurytos paracetamolio dozės tirtų pacientų grupėse, teigdami, kad ji gali būti labai netiksli. Šio darbo tyrime nustatyta mažesnę suvartoto paracetamolio dozę bei didesnę toksinio hepatito dažnį pacientų, vartojusių vaistą savigydos tikslais, grupėje galėjo nulemti ir tai, kad šie pacientai kartu su paracetamoliu neretai vartodavo ir kitus priešuždegiminius, skausmą mažinančius vaistus.

Nors vyrauja nuomonė, kad apsinuodijus paracetamoliu paciento nurodyta nuryta šio vaisto dozė yra nepatikima informacija tolimesniam paciento gydymui ir priežiūrai, pagrįstų įrodymų, kad paciento nurodyta nuryta paracetamolio dozė nekoreliuoja su kepenų toksinio pakenkimo rizika, nepakanka (90). Be to, anksčiau atliktos studijos, kuriose buvo tyrinėjama paciento nurodyta suvartoto paracetamolio dozė, apimdavo mažą pacientų skaičių. Šiame darbe

nustatytą paciento nurodytos suvartotos paracetamolio dozės ir kai kurių kraujo biocheminių rodiklių koreliaciją galėjo lemti ir tai, kad koreliacijos koeficientai buvo skaičiuojami tik ūmiai apsinuodijusių pacientų, t.y. tų pacientų, kurie galėjo gana tiksliai nurodyti vartoto preparato pavadinimą bei dozę arba šią informaciją buvo įmanoma sužinoti iš paciento artimųjų. Atkreiptinas dėmesys ir į tai, kad VGPUL Ūmių apsinuodijimų skyriaus darbuotojai beveik visais atvejais apklausdavo pacientus ar jų artimuosius apie nurytą paracetamolio dozę ir ją nurodydavo paciento ligos istorijoje. Šis darbas patvirtino, kad tokia informacija yra pakankamai svarbi gydant pacientus, apsinuodijusius paracetamoliu, ypač gydymo įstaigose, kuriose nenustatoma paracetamolio koncentracija kraujyje.

Pacientams, vartojusiems paracetamolį ilgą laiką (> nei 24 val.), nustatytos aukštos kai kurių tirtų kraujo biocheminių rodiklių reikšmės 24-72 val. bei statistiškai patikimas AST aktyvumo padidėjimas laikotarpiu tarp 24-48 ir 48-72 val. nuo klinikinės apsinuodijimo simptomatikos pradžios, galėjo būti susijęs su aukštu toksinio hepatito išsivystymo dažniu tarp šios grupės pacientų. Tyrimo rezultatai rodo, kad apsinuodijimo paracetamoliu diagnostikoje svarbu nustatyti ne tik kada pacientas pavartojo paracetamolį, bet ir nuo klinikinės apsinuodijimo simptomatikos pasireiškimo pradžios.

Kadangi, tyrinėjant tradicinius kraujo biocheminius rodiklius (transaminazių aktyvumo, bilirubino koncentracijos ir kraujo krešėjimo) nustatyti paracetamoliu apsinuodijusius pacientus, kuriems toksinio hepatito rizika padidėjusi, yra labai sudėtinga, manome, kad identifikuoti tokius pacientus leistų tyrimo metodo NAPQI – baltymo junginiams kraujyje nustatyti sukūrimas ir įdiegimas praktikoje. Kuo greičiau pradėtas tikslingas ir veiksmingas gydymas sumažintų toksinio kepenų pažeidimo bei mirčių atvejų skaičių.

6. IŠVADOS

1. AST, ALT aktyvumo, bendro bilirubino koncentracijos, kraujo krešėjimo tyrimai buvo atlikti 64-87 proc. pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą per 12 val. po paracetamolio nurijimo. Mažiau nei 46 proc. pacientų, šie tyrimai buvo atliekami 48-96 val. po vaisto nurijimo.

2. Nustatyta kraujo biocheminių rodiklių reikšmių priklausomybė nuo laiko: pacientų, atvykusių į gydymo įstaigą vėliau nei per 12 val., AST aktyvumas 24-120 val., ALT aktyvumas

48-120 val. bei bendro bilirubino koncentracija 72-96 val. po paracetamolio nurijimo buvo statistiškai patikimai didesni nei pacientų, kurie į gydymo įstaigą atvyko anksčiau nei per 12 val.

3. Pacientų, į gydymo įstaigą atvykusių per 12 val. nuo paracetamolio nurijimo, tirtų kraujo biocheminių rodiklių statistiškai reikšmingų pokyčių gydymo metu nenustatyta. Pacientų, į gydymo įstaigą atvykusių vėliau nei per 12 val., AST, ALT aktyvumas statistiškai patikimai didėjo laikotarpiu tarp 12-24 ir 24-48 val. bei tarp 48-72 ir 72-96 val. po paracetamolio nurijimo. Šioje pacientų grupėje buvo nustatytas statistiškai patikimas SPA mažėjimas laikotarpiu tarp 12-24 ir 72-96 val. nuo jo nurijimo.

4. Nustatytas statistiškai patikimai didesnis toksinio hepatito dažnis ir AST aktyvumas 48-72 val. nuo paracetamolio nurijimo ūmiai apsinuodijusių pacientų, vartojusių jį savigydos tikslais, grupėje, palyginti su pacientais, vartojusiais šį vaistą suicido tikslu.

5. Nustatytas stiprus, patikimas AST, ALT aktyvumo, bendro bilirubino koncentracijos kraujo serume ir paciento nurodytos suvartotos paracetamolio dozės koreliacinis ryšys.

6. Aukštas toksinio hepatito ir mirštamumo dažnis buvo nustatyti pacientams, vartojusiems paracetamolį ilgą laiką (> 24 val.). Šioje grupėje taip pat nustatytas statistiškai patikimas AST aktyvumo padidėjimas laikotarpiais tarp 24-48 ir 48-72 val. nuo apsinuodijimo klinikinės simptomatikos pasireiškimo.

7. REKOMENDACIJA

Kadangi ūmaus apsinuodijimo paracetamoliu atvejai VGPUL yra dažnesni nei apsinuodijimas vartojant paracetamolį ilgą laiką, būtų tikslinga įdiegti paracetamolio koncentracijos kraujyje nustatymo metodą. Šis metodas būtų veiksmingesnis nei AST, ALT aktyvumo ir kraujo krešėjimo tyrimai, atliekami 4-12 val. nuo paracetamolio nurijimo. Tai leistų įvertinti toksinio hepatito riziką bei optimizuotų tolimesnį pacientų gydymą.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Alden C, Lin J, Smith P. Predictive Toxicology Technology for Avoiding Idiosyncratic Liver Injury. *Preclinica* May/June. 2003
2. <http://www.emedicine.com/med/topic3718.htm>. Prisijungta 2008 m. birželio 8 d.
3. Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 613–9.
4. Strugill MC, Lambert GH. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin Chem* 1997; 43(8): 1512-1526.
5. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3882b1.htm>. Prisijungta 2008 m. birželio 8 d.
6. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J* 1966; 2(5512):497–9.
7. Boyd EM, Berezky GM. Liver necrosis from paracetamol. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 26(3): 606–14.
8. McJunkin B, Barwick KW, Little WC, et al. Fatal massive hepatic necrosis following acetaminophen overdose. *JAMA* 1976; 236(16): 1874–5.
9. Slattery JT, Nelson SD, Thummel KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60(3): 241–6.
10. Benson GD. Hepatotoxicity following the therapeutic use of antipyretic analgesics. *Am J Med* 1983; 75(5A): 85–93.
11. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/E6-21855.htm>. Prisijungta 2008 m. birželio 8 d.
12. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6): 1364-1372.
13. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, et al. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 1998; 16(5): 443-497.
14. Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW. Paracetamol overdose in a liver transplantation centre: an 8-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(8): 817-821.
15. Ayonrinde OT, Phelps GJ, Hurley JC, et al. Paracetamol overdose and hepatotoxicity at a regional Australian hospital: a 4-year experience. *Intern Med J* 2005; 35(11): 655-660.

-
16. <http://www.tox.lt/statistika.htm>. Prisijungta 2008 m. birželio 7 d.
 17. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28(3): 227-240.
 18. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16(4): 676-684.
 19. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7(2): 93-107.
 20. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67(3): 275-282.
 21. Chen W, Koenigs LL, Thompson SJ, et al. Oxidation of acetaminophen to its toxic quinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and 2A6. *Chem Res Toxicol* 1998; 11(4): 295-301.
 22. Kaplowitz N. Acetaminophen hepatotoxicity: what do we know, what don't we know, and what do we do next?. *Hepatology* 2004; 40(1): 23-26.
 23. Moling O, Cairon E, Rimenti G, et al. Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clin Ther* 2006; 28(5): 755-760.
 24. Mutlib AE, Goosen TC, Bauman JN, et al. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 2006; 19(5): 701-709.
 25. Chanda S, Mehendale HM. Role of nutrition in the survival after hepatotoxic injury. *Toxicology* 1996; 111(1-3): 163-178.
 26. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(1): 3-20.
 27. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49(4): 291-301.
 28. Linden CH, Rumack BH. Acetaminophen overdose. *Emerg Med Clin North Am* 1984; 2(1): 103-119.
 29. Cohen SD, Khairallah EA. Selective protein arylation and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 1997; 29(1-2): 59-77.

-
30. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28(3): 227-240.
31. Jaeschke H, Knight TR, Bajt M.L. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Lett* 2003; 144(3): 279-288.
- 32; Park BK, Kitteringham NR, Maggs JL, et al. The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 177-202.
33. Jaeschke H, Bajt ML. Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death. *Toxicol Sci* 2006; 89(1): 31-41.
34. Grewal KK, Racz WJ. Intracellular calcium disruption as a secondary event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71(1): 26-33.
35. Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 2(4): 493-503.2006
36. Cover C, Liu J, Farhood A. et al. Pathophysiological role of the acute inflammatory response during acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 216(1): 98-107.
37. Jaeschke H. How relevant are neutrophils for acetaminophen hepatotoxicity? *Hepatology* 2006; 43(6): 1191-1194.
38. Hinson JA, Reid AB, McCullough SS, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug Metab Rev* 2004; 36(3-4): 805-822.
39. Singer AJ, Carracio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26(1): 49-53.
40. Bessems JG, Vermeulen NP. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 2001; 31(1): 55-138.
41. von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I. et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43(1): 31-37.
42. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, et al. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Ren Fail* 2005; 27. (4): 381-383.

-
43. Mofenson HC, Caraccio TR, Nawaz H, et al. Acetaminophen induced pancreatitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29(2): 223-230.
 44. Bernal W, Wendon J, Rela M, et al. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 1998; 27(4): 1050-1055.
 45. Tsutsumi M, Lasker JM, Shimizu M, et al. The intralobular distribution of ethanol-inducible P450IIE1 in rat and human liver. *Hepatology* 1989; 10(4):437-46.
 46. Baeg NJ, Bodenheimer HCJr, Burchard K. Long-term sequelae of acetaminophen-associated fulminant hepatic failure: relevance of early histology. *AmJGastroenterol* 1988; 83(5): 569-71.
 47. Beuhler MC, Curry SC. False positive acetaminophen levels associated with hyperbilirubinemia. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43(3): 167-170.
 48. Muldrew KL, James LP, Coop L, et al. Determination of acetaminophen-protein adducts in mouse liver and serum and human serum after hepatotoxic doses of acetaminophen using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(4): 446-451.
 49. Davern TJ, James LP, Hinson JA, et al. Measurement of serum acetaminophen-protein adducts in patients with acute liver failure. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 687-694.
 50. Read RB, Tredger JM, Williams R. Analysis of factors responsible for continuing mortality after paracetamol overdose. *Hum Toxicol* 1986; 5(3): 201-206.
 51. Sivilotti ML, Yarema MC, Juurlink DN, Good AM, Johnson DW. A risk quantification instrument for acute acetaminophen overdose patients treated with N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005; 46: 263-71.
 52. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975; 55(6): 871-876.
 53. Tan C, Graudins A. Comparative pharmacokinetics of Panadol extend and immediate-release paracetamol in a simulated overdose model. *Emerg Med Australas* 2006; 18(4): 398-403.
 54. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. 2004 annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. *Am J Emerg Med* 2005; 23(5): 589-666.
 55. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J, et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130(2):300-4.

-
56. Alander SW, Dowd MD, Bratton SL, et al. Pediatric acetaminophen overdose: risk factors associated with hepatocellular injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(4): 346–50.
57. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S, et al. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20(Suppl 1): 25A–8A.
58. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *Am J Ther* 2005; 12(2): 133–41.
59. Guengerich FP, Turvy CG. Comparison of levels of several human microsomal cytochrome P-450 enzymes and epoxide hydrolase in normal and disease states using immunochemical analysis of surgical liver samples. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256(3): 1189–94.
60. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 35(4): 876–82.
61. Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S, et al. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(4): 707–15.
62. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22(3): 767–73.
63. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272(23): 1845–50.
64. Maddrey WC. Hepatic effects of acetaminophen. Enhanced toxicity in alcoholics. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9(2): 180–5.
65. Kuffner EK, Dart RC, Bogdan GM, et al. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2001; 161(18): 2247–52.
66. Nicod L, Viollon C, Regnier A, et al. Rifampicin and isoniazid increase acetaminophen and isoniazid cytotoxicity in human HepG2 hepatoma cells. *Hum Exp Toxicol* 1997; 16(1): 28–34.
67. Suchin SM, Wolf DC, Lee Y, et al. Potentiation of acetaminophen hepatotoxicity by phenytoin, leading to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2005; 50(10): 1836–8.

-
68. Kostrubsky SE, Sinclair JF, Strom SC, et al. Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen hepatotoxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in cultured human hepatocytes. *Toxicol Sci* 2005; 87(1): 146–55.
69. Levine M, Bellward GD. Effect of cimetidine on hepatic cytochrome P450: evidence for formation of a metabolite-intermediate complex. *Drug Metab Dispos* 1995; 23(12):1407–11.
70. Burkhart KK, Janco N, Kulig KW, et al. Cimetidine as adjunctive treatment for acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(3): 299–304.
71. Estes JD, Stolpman D, Olyaei A, et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 2003; 138(8): 852–8.
72. Ito Y, Abril ER, Bethea NW, et al. Dietary steatotic liver attenuates acetaminophen hepatotoxicity in mice. *Microcirculation* 2006; 13(1): 19–27.
73. Lauterburg BH. Analgesics and glutathione. *Am J Ther* 2002; 9(3):225–33.
74. Seo KW, Park M, Kim JG, et al. Effects of benzothiazole on the xenobiotic metabolizing enzymes and metabolism of acetaminophen. *J Appl Toxicol* 2000; 20(6): 427–30.
75. Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2003; 7(2): 351–67.
76. Shayiq RM, RobertsDW, Rothstein K, et al. Repeat exposure to incremental doses of acetaminophen provides protection against acetaminophen-induced lethality in mice: an explanation for high acetaminophen dosage in humans without hepatic injury. *Hepatology* 1999; 29(2): 451–63.
77. Kerr F., Dawson A., Whyte I.M., et al: The Australasian clinical toxicology investigators collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005; 45(4): 402-408.
78. Bond GR, Requa RK, Krenzelok EP, et al. Influence of time until emesis on the efficacy of decontamination using acetaminophen as a marker in a pediatric population. *Ann Emerg Med* 1993; 22(9): 1403–7.
79. Underhill TJ, Greene MK, Dove AF. A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuanha and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. *Arch Emerg Med* 1990; 7(3): 148–54.

-
80. Spiller HA, Krenzelok EP, Grande GA, et al. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 1994; 23(3):519–23.
81. Jones AL. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(4): 277–85.
82. Tsai CL, Chang WT, Weng TI, et al. A patient-tailored N-acetylcysteine protocol for acute acetaminophen intoxication. *Clin Ther* 2005; 27(3): 336–41.
83. Burns MJ, Friedman SL, Larson AM. Acetaminophen (paracetamol) intoxication in adults. UpToDate. <http://www.uptodate.com>. Prisiungta 2009 m. balandžio 19 d.
84. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42(6): 1364–72.
85. Waksman JC, Fantuzzi G, Bogdan GM, Dart RC, Dinarello C. Decreased serum Interleukin-6 (IL-6) following acute Acetaminophen (APAP) overdose is associated with hepatic injury. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39:486.
86. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1):87–93.
87. Kuffner EK, Temple AR, Cooper KM, et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11):2137–48.
88. Singer AJ, Carraccio TR, Mofenson HC. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26. (1): 49-53.
89. Gyamlani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Critical Care* 2002; 6: 155-59.
90. Edwards DA, Fish SF, Lamson MJ, Lovejoy FH Jr. Prediction of acetaminophen level from clinical history of overdose using a pharmacokinetic model. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 1314–9.