



Безпека застосування парацетамолу в клінічній практиці

Клекот О. О., Яковлева О. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. У статті наведено фармакологічні аспекти застосування парацетамолу в контексті сучасних клінічних рекомендацій. Особливу увагу приділено дослідженням з вивчення фармакокінетики, ефективності та безпеки використання препарату при лікуванні больового синдрому і лихоманки у дорослих та дітей. Детально проаналізовано можливі шляхи біотрансформації парацетамолу та умови активації мікросомальної системи печінки, що відіграє важливу роль у розвитку небажаних лікарських реакцій на прийом препарату. В огляді представлено можливі варіанти медикаментозних взаємодій з парацетамолом із розвитком гепатотоксичних реакцій. Наведено симптоми інтоксикації парацетамолом та фактори ризику щодо її виникнення. Детально наведено дозові схеми антидотної терапії ацетилцистеїном при отруєннях.

Ключові слова: парацетамол, біотрансформація, цитохроми P_{450} , індуктори цитохромів, токсичний метаболіт NAPQI, ацетилцистеїн.

Актуальність

Парацетамол (*paracetamol*, *acetaminophen*) – популярний безрецептурний препарат для відповідального самолікування в домашніх умовах, який безумовно є лідером продажів в Україні та світі. В Україні на кінець 2010 року дозволено для медичного застосування близько 300 препаратів, що містять діючу речовину – ацетамінофен (парацетамол). Серед них монопрепарати складають 20,9 %, комбіновані – 79,1 %. Варто зазначити, що частка лікарських засобів для дітей, що містять парацетамол, складає 23,7 % [2].

Парацетамол входить до складу близько 50 комбінованих лікарських препаратів (Колдрекс, Солпадеїн, Панадол-Екстра, Колдак Флю Плюс, Цитропар, Седалгін-Нео, Цитрамон, Фармадол та ін.), що містять НПЗЗ, наркотичні анальгетики, ефедрин, антигістамінні засоби та ін.

Історія застосування препарату починається з 1893 року, коли через необачність фармацевта, який готував ліки для хворого з суглобовим синдромом, у готовий препарат випадково потрапила хімічна сполука – ацетанлід. На щастя, хворий не тільки не постраждав, але й відчув суттєве покращення стану через зменшення болю в суглобах. Подальші дослідження хімічної сполуки виявили потужні анальгетичні властивості ацетанліду, проте препарат викликав суттєві токсичні зміни в печінці [40]. Згодом перспективним напрямком фармакології стала розробка нового препарату на основі хімічної структури ацетанліду, але з меншою токсичністю. Так уперше в Англії з'явився “парацетамол” (від пара-ацетил-аміно-фенол), а в США – “ацетамінофен” [40].

Відповідно до фармакологічних характеристик, ацетамінофен (рис. 1) є метаболітом фенацетину, препаратом з групи НПЗЗ, що заборонений до застосування через високу нефротоксичність. Парацетамол можна віднести до групи НПЗЗ чисто умовно, оскільки в терапевтичних дозах він практично не проявляє протизапальної активності, але традиційно препарат розглядається з представниками саме цієї групи. Основними фармакодинамічними ефектами препарату є анальгетичний (знеболювальний) та антипіретичний (жарознижуючий) [6], що робить парацетамол препаратом вибору для лікування больового синдрому та лихоманки будь-якого генезу у дітей та дорослих.

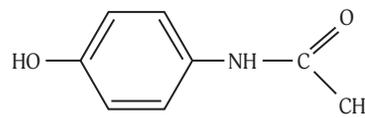


Рис. 1. Хімічна структура парацетамолу

Механізм дії парацетамолу

Незважаючи на тривалу історію застосування парацетамолу та достатню вивченість його фармакологічних ефектів, механізм дії препарату залишається ще не до кінця зрозумілим. Величезним “проривом” у розумінні механізмів дії ненаркотичних анальгетиків було відкриття циклооксигеназної теорії запалення та болю. Було доведено, що більша частина НПЗЗ реалізують свій терапевтичний ефект за рахунок пригнічення активності ферменту циклоокси-

генази (ЦОГ), який бере участь у синтезі простагландинів в організмі людини [53]. Через деякий час стало очевидним, що існують дві ізоформи ферменту – ЦОГ-1 та ЦОГ-2 [21]. Значна кількість препаратів з групи НПЗЗ здатні блокувати одночасно активність двох ізоферментів (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), їх називають неселективними НПЗЗ [50]. Надалі було відкрито і третій ізофермент з родини циклооксигеназ – ЦОГ-3 [12, 18]. Сьогодні відомо, що в механізмах розвитку запалення та болю беруть участь всі ізоферменти ЦОГ, але в більшій мірі – ЦОГ-2. Експериментально доведено, що парацетамол не впливає ні на ЦОГ-1, ні на ЦОГ-2, але вчені вважають, що препарат здатний блокувати *in vivo* біологічні ефекти простагландинів за рахунок зменшення концентрації арахідонової кислоти [22]. На думку інших дослідників, парацетамол специфічно пригнічує ЦОГ-3, яка локалізується в ЦНС та бере участь у синтезі ендогенних простагландинів [49]. Не виключається і центральний механізм знеболювального ефекту парацетамолу, пов'язаного не з простагландинами, а з безпосереднім впливом на центр болю.

Особливості біотрансформації парацетамолу

Первинні біохімічні та метаболічні зміни, які виникають в організмі людини при гострому отруєнні парацетамолом, досить детально вивчені, але механізми, що призводять до пошкодження гепатоцитів при передозуванні парацетамолу, ще не зовсім зрозумілі. Очевидно, що значення апоптозу для загибелі клітин печінки в цьому випадку буде мінімальним [31, 23]. Головний орган, який бере участь у метаболізмі парацетамолу, – це печінка. Дещо менше значення відіграють нирки та кишечник, в основному як органи екскреції [10]. Після застосування терапевтичних доз парацетамолу близько 90% препарату конвертується в печінці у фармакологічно неактивні кон'югати – глюкуронід- (APAP-gluc, 52–57%) та сульфат-ацетамінофен (APAP-sulfate, 30–44%). Більша частина кон'югатів глюкуроніду потрапляє в жовч та виділяється через кишечник з каловими масами, тоді як сульфатні сполуки парацетамолу переважно виділяються сечею через нирки. У дітей до 9–12 років переважає сульфатний шлях біотрансформації (40–60%). Зростання частки глюкуронідного шляху від 10% при народженні до 50% відбувається до 12 років [5].

Досить невелика частка прийнятої дози (5–10%) може вступати в реакції окислення з утворенням проміжного активного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну (NAPQI), який за певних умов може відігравати провідну роль у процесах гепатотоксичності препарату. В нирках також може утворюватись незначна частка метаболіту NAPQI з подальшою трансформацією в нетоксичні сполуки за умови достатньої кількості цистеїну [10]. Менше 5% дози препарату виводиться в незміненому вигляді, переважно через нирки. Більше 30 років тому Gillette з групою науковців дослідили, що метаболізм парацетамолу відбувається також за допомогою специфічних ферментів з родини цитохромів P₄₅₀ (CYP₄₅₀). В результаті

прямого окислення парацетамолу утворюється реактивний метаболіт – NAPQI, він може ковалентно зв'язуватися з макромолекулами гепатоцитів [35]. Трохи згодом було виявлено певні ізоформи ферменту CYP₄₅₀, які беруть участь у перетворенні парацетамолу шляхом окисдації – CYP2E1, CYP 1A2, CYP 3A4 і CYP 2A6 [39, 51, 13].

У нормі активність глюкуроніл- та сульфотрансфераз достатньо висока, і лише незначна частка парацетамолу вступає в окислювальні реакції з цитохромами P₄₅₀. Якщо ж доза препарату перевищує потужність вказаних ферментів, то метаболізм препарату здійснюється за шляхом окислення цитохромами з формуванням надлишку дуже реактивного токсичного метаболіту (NAPQI), який ковалентно зв'язується з білками гепатоцитів і порушує функції мітохондрій та ядра. Отже, при передозуванні парацетамолу або при підвищеній чутливості до нього в окремих осіб (внаслідок індукції цитохрому P₄₅₀, зменшення запасів відновленого глутатіону, сповільнення реакцій глюкуронізації та сульфатування) системи детоксикації суттєво виснажуються і проміжний токсичний NAPQI здійснює свій ушкоджуючий вплив на гепатоцити. Ще одним механізмом реалізації гепатотоксичності парацетамолу є можлива стимуляція активних форм кисню та оксиду Нітрогену.

У нормальних фізіологічних умовах детоксикація проміжного активного метаболіту NAPQI в організмі відбувається шляхом зв'язування з сульфгідрильною групою глутатіону (GSH) з утворенням водорозчинної неактивної сполуки APAP-GSH (меркаптурової кислоти) [58]. Експериментальне введення тваринам токсичних доз парацетамолу достовірно зменшує рівень GSH у печінці майже на 90%. Таким чином, в результаті такої реакції формуються парацетамол-білкові стабільні радикали, які володіють невисокою токсичністю і можуть бути легко виведені з організму [35]. Процеси формування проміжних токсичних метаболітів схематично представлені на рисунку 2.

Реакції глюкуронізації ацетамінофену каталізуються ферментом – УДФ-глюкуронозилтрансферазою (UGT). Експериментально вивчено декілька ізоформ глюкуронозилтрансферази, серед яких провідну роль у метаболізмі парацетамолу відіграють ферменти UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B15 [14, 37]. UGT1A6 відіграє важливу роль при низьких концентраціях парацетамолу, тоді як ізоформи UGT1A9 та UGT1A1 активуються при його високих і токсичних концентраціях [37].

Родина цитозольних ферментів – сульфотрансферази (SULT) – беруть участь в реакціях сульфатування парацетамолу. Вони переносять сульфатну групу в молекулу парацетамолу, надають їй цим більш полярних властивостей та полегшують елімінацію з організму. В експериментах на культурах людських клітин з дослідженням метаболізму ксенобіотиків у печінці вперше було вивчено ізоформи SULT1A1 та SULT1A3/4, які брали участь у метаболізмі парацетамолу. Гени сульфотрансфераз в людському організмі, зокрема SULT1A3 і SULT1A4, дуже тісно пов'язані між собою та кодують всі SULT-білки [20, 57]. Цікавим є те, що реакції сульфатування парацетамолу в печінці плода відбуваються за участю переважно

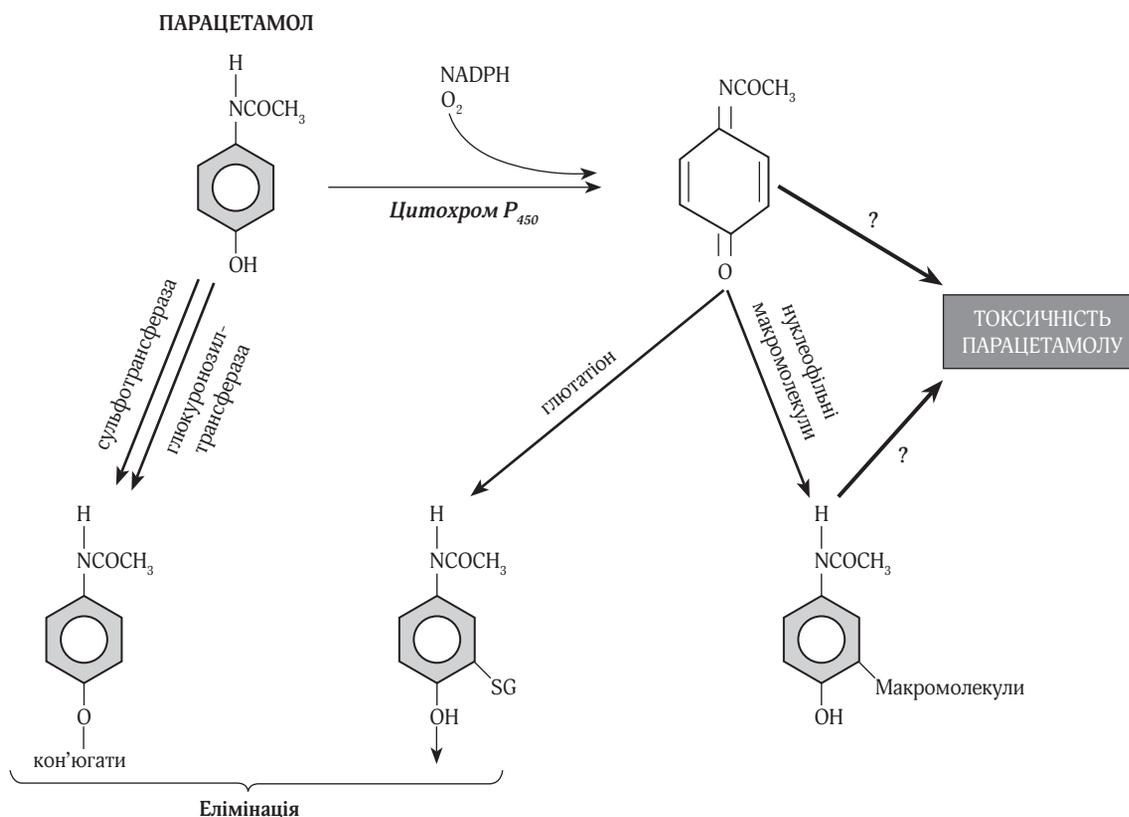


Рис. 2. Схема метаболізму парацетамолу (Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г., 2005)

SULT1A3/4; у постнатальному періоді відбувається перепрограмування активності ферментів з домінуванням SULT1A1 і SULT2A1, тоді як активність SULT1A3/4 суттєво знижується [8].

Комплекс “парацетамол – білок”

При аналізі літературних даних було виявлено, що важкість загального стану експериментальних тварин при отруєнні парацетамолом має прямий кореляційний зв'язок із концентрацією в крові комплексу “парацетамол – білок” [42, 43]. Хімічний зв'язок між парацетамолом та білком має ковалентний характер, і при формуванні такого комплексу задіяна амінокислота цистеїн [47]. Відносно недавно в клінічну практику була впроваджена методика визначення концентрації комплексу “парацетамол – білок”, вона дозволяє верифікувати парацетамолову етіологію гострої печінкової недостатності та з'ясувати факт отруєння парацетамолом [36]. Існує думка, що комплекс “парацетамол – білок” є не лише лабораторним маркером отруєння парацетамолом, а й головним патогенетичним фактором ушкодження гепатоцитів. Ймовірно, що утворення ковалентного зв'язку між парацетамолом та найбільш біологічно значущими внутрішньоклітинними білками печінки першочергово призводить до зниження активності гепатоцитів, а потім — до загибелі та лізису клітин [26, 27]. Відповідно до цієї гіпотези білком-мішенню для парацетамолу стають мітохондріальні протеїни гепатоцитів. Ковалентне з'єднання NAPQ1 з внутрішньо-

клітинними білками супроводжується зниженням енергетичних процесів у клітинах печінки і, як наслідок, порушеннями в трансмембранному іонному градієнті [38], а також різким пригніченням активності плазматичної АТФ-ази [52].

Сьогодні ідентифіковано близько 20 білків, які здатні формувати ковалентні зв'язки з парацетамолом. Серед них глутамінсинтетаза, глутаміндегідрогеназа, альдегіддегідрогеназа, глутатіонпероксидаза, карбоангідраза III, глутаматдегідрогеназа, гліцин-N-метилтрансфераза та ін. [44]. Через 2 години після введення дослідним тваринам токсичної дози парацетамолу активність глутаматдегідрогенази та N-10-формілтетрагідрофолатдегідрогенази в гепатоцитах зменшилась майже на 25%. У той же час часткове, але одночасне зниження активності значної кількості внутрішньоклітинних ензимів може бути достатнім для необоротних порушень функцій клітини та її загибелі [27].

Інтоксикація парацетамолом

У світовій практиці парацетамол виступає основною причиною гепатотропних отруєнь [55, 32, 33, 17]. Значне число отруєнь парацетамолом обумовлене широким застосуванням та високою доступністю препарату.

Застосування парацетамолу у звичайних терапевтичних дозах рідко викликає інтоксикацію, однак навмисне або несвідоме використання високих доз препарату призводить до центрлобулярного некрозу гепатоцитів

та смерті [24]. Небезпечні гепатотоксичні реакції можуть бути викликані прийомом парацетамолу у дозі понад 4–10 г/д для дорослих. Для дітей молодше 6 років небезпечна однократна доза складає 200 мг/кг. Потенційно летальна доза для дорослої людини становить 20 г/д і більше. Безрецептурний продаж робить його найдоступнішим анальгетиком-антипіретиком для всіх верств населення більшості країн світу. Можливо, саме тому парацетамол уже досить тривалий період є популярним препаратом для суїцидальних спроб у США, Британії, Данії [55, 33].

На території України отруєння парацетамолом зустрічаються досить рідко, проте через появу на фармацевтичному ринку значної кількості комбінованих лікарських форм, у тому числі й пролонгованої дії, а також високих доз препарату, що входять в одну упаковку, існує високий ризик збільшення частоти небажаних побічних реакцій. Так, за даними Державного експертного центру МОЗ України, серед нашої популяції досить часто спостерігаються реакції імунної гіперчутливості у вигляді кропивниці, анафілактичних реакцій внаслідок застосування парацетамолу (97,9%). При цьому існують певні гендерні особливості – майже половину всіх небажаних реакцій спостерігали у осіб жіночої статі [4].

Таблиця 1. Токсичність парацетамолу

Доза	Діти	Дорослі
Терапевтична	10–15 мг/кг кожні 4–6 год	325–1000 мг кожні 4–6 год
Максимальна добова	80 мг/кг маси тіла	4 г
Токсична	>250 мг/кг/добу	> 12 г/добу

В літературі описано випадки гострих та хронічних отруєнь парацетамолом. Ризик передозування препарату та виникнення токсичних ефектів найвищий у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, хронічною серцево-легеневою недостатністю, нирковою недостатністю, у хронічних алкоголіків, у пацієнтів з виснаженням та кахексією, а також у вагітних [48].

Отруєння парацетамолом можна віднести до інтоксикацій, які мають латентний період у розвитку. Клінічні прояви гострого отруєння перебігають за стадіями (табл. 2), проте інтенсивність симптомів не завжди визначає наслідки хвороби. Одужання хворого може настати після будь-якої стадії перебігу отруєння, але описано й блискавичні форми інтоксикації, які вимагають негайного вирішення питання трансплантації печінки з огляду на виражену печінкову недостатність. Сприятливий прогноз при отруєнні характерний лише для дітей менше 6-ти років, у яких дуже рідко спостерігається виражена інтоксикація, навіть після використання порівняно високих доз препарату. Чіткого взаємозв'язку між прийнятою дозою парацетамолу та важкістю гепатотоксичного ефекту не спостерігалось. Важливе значення має лише концентрація препарату в крові, яка інтерпретується залежно від часу з моменту прийому. Навпаки, сумнівний прогноз у хворих може бути при появі симптомів наростаючої печінкової

недостатності, при енцефалопатії, судомах, нирковій недостатності з ознаками метаболічного ацидозу.

Таблиця 2. Гостра інтоксикація парацетамолом (Зобнин Ю. В., 2002).

Стадія отруєння	Час після отруєння	Лабораторні показники	Симптоми
I	30 хв – 24 год	Варіант норми	Біль у животі, нудота, блювання, блідість, сонливість
II	24–72 год	Підвищення коагуляції крові, підвищення АлАТ, АсАТ через 36 год, підвищення креатиніну	Біль у правому підребер'ї, олігурія
III	72–96 год	Максимальні зміни в коагулограмі (зменшення коагуляції) та печінкових пробах	Жовтяниця, порушення свідомості, кровотечі, нудота, блювання
IV	4 доби – 2 тиж.	Повільна нормалізація (при виживанні хворого)	Реконвалесценція

Щоденний прийом парацетамолу в терапевтичних дозах 5–8 г протягом трьох тижнів може призвести до гепатотоксичних ефектів у осіб, які не мають в анамнезі захворювань печінки та не зловживають алкоголем. Механізм таких ушкоджень може бути зумовлений активацією системи МОС та пригніченням внутрішньоклітинної системи глутатіону у пацієнтів з певними генетичними аномаліями та/або при сумісному використанні медикаментозних чи побутових індукторів цитохромів [56, 48]. За цим самим механізмом, через виснаження запасів глутатіону виникає ризик розвитку бронхіальної астми у дітей. У багаточетровому дослідженні понад 100 тисяч дітей було виявлено таку асоціацію: якщо у віці до 7 років батьки досить часто використовували парацетамол при будь-яких проявах лихоманки на тлі гострих інфекційних синдромів, то ризик розвитку бронхіальної астми у дітей в підлітковому віці збільшується вдвічі [7].

Взаємодія ЛЗ з парацетамолом

Серед НПЗЗ, які часто відпускаються в аптечних мережах без рецепта, провідні позиції посідають парацетамол, ібупрофен, аспірин. Досить високою є частота приймання парацетамолу серед пацієнтів похилого віку, які застосовують їх для лікування хронічного болю (головного та зубного болю, суглобового синдрому). Суттєва частка пацієнтів з високим кардіоваскулярним ризиком приймають низькі дози аспірину тривалий час або навіть пожиттєво з метою профілактики ускладнень [2, 4].

Багато пацієнтів навіть не підозрюють про потенційні токсичні ефекти тривалого комбінованого застосування деяких анальгетиків, іноді можуть використовувати знеболюючі препарати в дозах, вищих за рекомендовані в інструкції, що суттєво підвищує ризик небажаних реакцій. Крім того, на ринку України дуже багато комбінованих препаратів для лікування простудних захворювань, лихоманки та кашлю, які містять НПЗЗ. Отже, лікарі різних спеціальностей повинні володіти інформацією щодо можливих варіантів взаємодії ЛЗ, зокрема з НПЗЗ, та вживати всіх необхідних засобів для попередження розвитку небажаних реакцій ЛЗ та інформування пацієнтів про негативні наслідки для здоров'я.

Загалом близько 166 ЛЗ можуть вступати в міжлікарські взаємодії з ацетамінофеном, серед яких 14 ЛЗ можуть мати суттєві наслідки взаємодії (ризик негативних наслідків від такої комбінації набагато перевищує користь їх застосування, сумісне застосування цих ЛЗ заборонене), 61 ЛЗ – середньої тяжкості (клінічне значення взаємодії має помірну вираженість і препарат може бути використано в певних умовах при визначених станах) та 91 ЛЗ – незначну взаємодію (мінімальний ризик взаємодії, препарати можуть мати альтернативне значення при виборі комбінованої терапії) [29].

В літературі описується досить значна кількість варіантів лікарської взаємодії з парацетамолом, що може призвести до посилення токсичності останнього. Декілька повідомлень вказують на часті гепатотоксичні ефекти препарату, які виникають у пацієнтів з епілепсією на тлі терапії антиконвульсантами. Так, у пацієнтів, які довгий час приймали фенітоїн чи фенобарбітал, передозування парацетамолу носили фульмінантний характер [11, 37]. Крім того, зустрічались і гепатотоксичні реакції різних ступенів важкості при застосуванні низьких терапевтичних доз парацетамолу, потенційовані тривалим застосуванням фенобарбіталу цими пацієнтами. Вважають, що у пацієнтів з епілептичними нападами біодоступність парацетамолу нижча через активацію протиепілептичними препаратами ефекту “першого проходження” через печінку. В експерименті на культурі клітин печінки було встановлено, що фенітоїн та фенобарбітал пригнічують реакції глюкуронізації парацетамолу [30, 37]. Кожен препарат самостійно, а також в комбінації один з одним безпосередньо блокують ферменти UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B15 при сумісному застосуванні з парацетамолом. Обидва психотропні препарати суттєво підвищують гепатотоксичні реакції парацетамолу [30, 37]. Даний факт свідчить, що коли шляхи глюкуронізації парацетамолу скомпromетовані, то метаболізм препарату переключається на шлях окислення цитохромами з гіперпродукцією небезпечного метаболіту NAPQI, який відповідає за гепатотоксичні реакції. Отже, варто зазначити, що саме описаний феномен лежить в основі парацетамол-індукованої токсичності у хворих на епілепсію.

Важливе значення в потенційованні токсичних ефектів парацетамолу займають індуктори цитохромів P450. До індукторів належать хімічні субстанції, здатні зв'язуватись з активними центрами ферментів мікросомальної

окислювальної системи (МОС) печінки та підвищувати їх функціональну активність. Оскільки в біотрансформації парацетамолу провідну роль відіграє CYP2E1, то суттєво-значущий вплив на токсичність парацетамолу матимуть практично всі індуктори цього ізоферменту (табл. 3). Потужними індукторами CYP2E1 вважають етанол та ізоніазид. Серед побутових речовин класичним індуктором цитохромів вважають нікотин. Протитуберкульозний препарат здатний активувати провідний фермент у метаболізмі парацетамолу в реакціях окислення. Комбіноване застосування вказаних ЛЗ прискорює окислення молекули парацетамолу, викликає виснаження запасів глутатіону та призводить до критичного зростання концентрації токсичного метаболіту, що пошкоджує клітини печінки [15]. Надмірна активація CYP2E1 може також виникати при сумісному прийомі етанолу з парацетамолом, що підтверджується негативним досвідом застосування парацетамолу у алкоголіків [55]. Навіть досить низькі дози ацетамінофену на тлі зловживання алкоголем можуть призводити до підвищення рівня печінкових трансаміназ, жовтяниці та коагулопатії. Підсумовуючи все вище сказане, з впевненістю можна відмітити, що особам, які приймають ізоніазид або зловживають алкоголем, категорично протипоказаний прийом парацетамолу та парацетамолвмісних препаратів, з метою попередження розвитку важких гепатотоксичних ускладнень.

Таблиця 3. Основні субстрати CYP2E1 (Dai Y., Cederbaum A. I., 1995)

Ідентифіковані субстрати	Індуктори	Інгібітори
1. Засоби для наркозу:		
• Енфлуран		
• Галотан	Етанол	Діетилдитіокарбамат
• Ізофлуран	Ізоніазид	
• Серофлуран	Нікотин	Дисульфірам
2. Ацетамінофен (парацетамол)		
3. Етанол		
4. Кофеїн		

Аспекти лікування гострої інтоксикації парацетамолом

Найефективнішим антидотом при отруєнні парацетамолом вважають N-ацетилцистеїн (N-АЦЦ). Він володіє потужним гепатопротекторним ефектом при застосуванні в перші 12 год після отруєння [41]. У лікуванні пацієнтів важливе значення має не лише часовий фактор з моменту передозування, але й концентрація препарату в крові. З метою полегшення роботи для практичних лікарів розроблено декілька видів номограм, у яких вказуються два параметри – плазмова концентрація препарату в крові та час, який минув з моменту отруєння [54]. Прикладом такої номограми може бути таблиця Прескотта, в якій початковою точкою є концентрація парацетамолу 200 мг/л (через 4 год з моменту отруєння), а також концентрація препарату 30 мг/л (через 15 год з моменту отруєння) [41]. Но-

мограму доцільно використовувати в перші 15 год після передозування парацетамолу. Більшість клінічних досліджень свідчить, що гепатотоксичний ефект при отруєнні парацетамолом спостерігається при концентрації препарату 150 мг/л і більше [28, 54]. Можна виділити кілька груп ризику серед пацієнтів, у яких ушкодження печінки реалізується і при нижчих концентраціях препарату в крові: 1) особи зі зниженим рівнем глутатіону в печінці (недостатне харчування або голодування, порушення фізіологічних процесів у кишечнику); 2) стани, що супроводжуються підвищенням активності цитохрому P₄₅₀, особливо його ізоформ CYP 2E1, 1A2 та 3A4 (такий ефект може бути викликаний прийомом препаратів-індукторів цитохрому P₄₅₀); 3) особи, які зловживають алкоголем [34].

Лікування N-АЦЦ рекомендується у випадках прийому парацетамолу понад 150 мг/кг, а для хворих з групи ризику – понад 75 мг/кг [Jones A. L., 2000; 54]. Найбільш значущими прогностичними факторами вважають дозу прийнятого препарату і час, що минув з моменту прийому до часу госпіталізації [17]. Вважають, що найбільш сприятлива госпіталізація пацієнта – в перші 24 год після отруєння. У цей період використовуються резервні можливості детоксикації метаболітів парацетамолу (виснаження запасів глутатіону та накопичення NAPQI) [17].

Чутливим лабораторним критерієм щодо ризику виникнення фатальних наслідків можна вважати протромбіновий час (ПЧ). Існує умовне правило, згідно з яким збільшення показника ПЧ > 36 секунд через 36 годин з моменту отруєння пов'язане з високою частотою розвитку гострої гепатоцелюлярної недостатності (ГГЦН). І навпаки, нормалізація раніше подовженого ПЧ у хворих з печінковою недостатністю при отруєнні парацетамолом вважається сприятливою прогностичною ознакою [25]. Як правило, ГГЦН виникає на 4–5-ту добу після отруєння. Патологічний стан може супроводжуватися також синдромом поліорганної недостатності (гостра ниркова недостатність, гіпотонія, сепсис, коагулопатія, набряк мозку, енцефалопатія [19, 54]. Альтернативним та ефективним методом лікування важкого некрозу печінки може бути лише трансплантація печінки, що зможе змінити несприятливий прогноз. Дози N-АЦЦ як антитоту за перші 24–48 годин терапії сягають 20–30 г. Доцільність продовження терапії N-АЦЦ на пізніших етапах інтоксикації парацетамолом залишається дискусійним питанням. При розвитку симптомів гострої ниркової недостатності необхідне виконання процедури гемодіалізу [9]. Найнебезпечнішим ускладненням інтоксикації парацетамолом вважають набряк мозку, що часто буває безпосередньою причиною смерті у даній категорії пацієнтів.

Висновки

1. Участь різних систем та ферментів детоксикації в метаболізмі парацетамолу сприяє генетичному або набутому розвитку ураження печінки аж до летальних наслідків.
2. Однією з частих причин формування токсичного парацетамолового гепатиту є нехтування наслідка-

ми взаємодії індукторів цитохрому P₄₅₀ з парацетамолом, які призводять до збільшення концентрації його агресивних метаболітів у печінці.

3. Настороженість щодо ризику отруєння, ретельне обґрунтування дозових режимів, особливо у дітей і на тлі комбінованої фармакотерапії з парацетамолвмісними препаратами, можуть стати засобами профілактики цього небезпечного варіанта медикamentозних небажаних лікарських реакцій.

Література

1. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – Москва : Литтерра, 2005. – 288 с.
2. Вікторов О. П. Ефективне та безпечно медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему) / О. П. Вікторов, С. І. Деяк, О. Е. Базика та ін. // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 90–93 (<http://www.umj.com.ua/article/12685>).
3. Зобнин Ю. В. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение / Ю. В. Зобнин. – Иркутск, 2002. – С. 37.
4. Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів – анальгетиків-антипіретиків / О. В. Кашуба // Український медичний часопис. – 2015. – № 3 (107). – С. 74–76.
5. Лужников Е. А. Детоксикационная терапия: Руководство для врачей / Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб, С. Г. Мусселиус. Серия “Мир медицины”. – СПб. : Лань, 2000. – 177 с.
6. Чекман І. С. Нестероїдні протизапальні препарати: їх ефективність і доступність, прийнятність для пацієнта / І. С. Чекман, О. П. Вікторов, Н. О. Горчакова, А. С. Свінціцький та ін. – Київ : Поліграф Плюс, 2011. – 118 с.
7. Яковлева О. А. Парацетамол и бронхиальная астма у детей. По материалам рекомендаций Европейского респираторного общества / О. А. Яковлева, И. А. Дорошкевич, А. О. Жамба // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 2(11). – С. 58–89.
8. Adjei Araba A. Interindividual variability in acetaminophen sulfation by human fetal liver: implications for pharmacogenetic investigations of drug-induced birth defects / A. Adjei Araba, A. Gaedigk, S. D. Stephen et al. // Clinical and molecular teratology. – 2008. – № 82 (3). – P. 156–165.
9. Bernal W. Blood lactates as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study / W. Bernal, N. Donaldson, D. Wyncoll, J. Wendon // Lancet. – 2002. – № 359. – P. 558–563.
10. Bessems J. G. Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches / J. G. Bessems, N. P. Vermeulen // Crit. Rev. Toxicol. – 2001. – № 31. – P. 55–138.
11. Bray G. P. Long-term anticolvulsant therapy worsens outcome in paracetamol-induced fulminant hepatic failure / G. P. Bray, P. M. Harrison, J. G. O'Grady et al. // Human and experimental toxicology. – 1992. – № 11 (4). – P. 265–270.
12. Chandrasekharan N. V. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic / N. V. Chandrasekharan, H. Dai, K. L. Roos et al. // Antipyretic drugs: cloning, structure and expression. Proc. Nation. Acad. Sci. USA, 2002. – № 99 (21). – P. 13926–13931.
13. Chen W. Oxidation of acetaminophen to its toxic quinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and 2A6 / W. Chen, L. L. Koenigs, S. J. Thompson et al. // Chem. Res. Toxicol. – 1998. – № 11. – P. 295–301.
14. Court M. H. Interindividual variability in acetaminophen glucuronidation by human liver microsomes: identification of relevant acet-

- aminophen UDP-glucuronosyltransferases isoforms / M. H. Court, S. X. Duan, L. L. von Moltke et al. // *The J. Pharmacol. And Exp. Ther.* – 2001. – № 299 (3). – P. 998–1006.
15. Crippin J. S. Acetaminophen hepatotoxicity: potentiation by isoniazid / J. S. Crippin // *The American J. of gastroenterology.* – 1993. – № 88 (4). – P. 590–592.
 16. Dai Y. Cytotoxicity of acetaminophen in human cytochrome P4502E1-transfected HepG2 cells / Y. Dai, A. I. Cederbaum // *The J. Pharmacol. and Exp. Ther.* – 1995. – № 273. – P. 1497–1505.
 17. Dargan P. I. Accidental staggered paracetamol overdoses in the UK: epidemiology and outcome / P. I. Dargan, A. L. Jones // *Emerg. Med. J.* – 2002. – № 19(3). – P. 202–205.
 18. Davies N. M. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? – not as easy as 1, 2, 3 / N. M. Davies, R. L. Good, K. A. Roupe, J. A. Yanez // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* – 2004. – № 7 (2). – P. 217–226.
 19. Ellis A. Circulatory, respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management / A. Ellis, J. Wendon // *J. Semin. Liv. Dis.* – 1996. – № 16. – P. 379–388.
 20. Freimuth R. R. Human cytosolic sulfotransferase database mining: identification of seven novel genes and pseudo genes / R. R. Freimuth, M. Wierper, C. G. Chute et al. // *The pharmacogenomics Journal.* – 2004. – № 4 (1). – P. 54–65.
 21. Fu J. Y. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes / J. Y. Fu, J. L. Masferrer, K. Seibert et al. // *J. Biol. Chem.* – 1990. – № 265 (28). – P. 1727–1740.
 22. Graham G. G. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics / G. G. Graham, K. F. Scott // *Inflammopharmacology.* – 2003. – № 11. – P. 401–413.
 23. Gujral J. S. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? / J. S. Gujral, T. R. Knight, A. Farhood et al. // *Toxicol. Sci.* – 2002. – № 67. – P. 322–328.
 24. Gyamlani G. G. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. / G. G. Gyamlani, C. R. Parikh // *Crit. Care.* – 2002. – № 6. – P. 155–159.
 25. Harrison P. M. Serial prothrombin time as a prognostic indicator in paracetamol induced fulminant hepatic failure / P. M. Harrison, J. G. O'Grady, R. T. Keays et al. // *B. M. J.* – 1990. – № 301. – P. 964–966.
 26. James L. P. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress / L. P. James, S. S. McCullough, T. R. Knight et al. // *Free Radic. Res.* – 2003. – № 37 (12). – P. 1289–1297.
 27. James L. P. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation / L. P. James, S. S. McCullough, L. W. Lamps et al. // *Toxicol. Sci.* – 2003. – № 75. – P. 458–467.
 28. Jones A. L. Recent advances in the management of late paracetamol poisoning / A. L. Jones // *Emerg. Med. (Aust.).* – 2000. – № 12. – P. 14–21.
 29. Jones A. L. Over the counter analgesics: a toxicological perspective / A. L. Jones, P. I. Dargan // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2003. – № 24 (4). – P. 154–157.
 30. Kostrubsky S. E. Phenobarbital and phenytoin increased acetaminophen toxicity due to inhibition of UDP-glucuronosyltransferases in culture human hepatocytes / S. E. Kostrubsky, J. F. Sinclair, S. C. Strom et al. // *Official Journal of the Society of Toxicology.* – 2005. – № 87 (1). – P. 146–155.
 31. Lawson J. A. Inhibition of Fas receptor (CD95)-induced caspase activation and apoptosis by acetaminophen in mice / J. A. Lawson, M. A. Fisher, C. A. Simmons et al. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1999. – № 156. – P. 179–186.
 32. Litovitz T. L. 2000 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system / T. L. Litovitz, W. Klein-Schwartz, G. C. Rodgers et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 2001. – № 19. – P. 337–395.
 33. Litovitz T. L. 2001 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system / T. L. Litovitz, W. Klein-Schwartz, G. C. Rodgers et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 2002. – № 20. – P. 391–452.
 34. Mitchell I. Earlier identification of patients at risk from acetaminophen-induced acute liver failure / I. Mitchell, D. Bihari, R. Chang et al. // *Crit. Care Med.* – 1998. – № 26. – P. 279–284.
 35. Mitchell J. R. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione / J. R. Mitchell, D. G. Jollow, W. Z. Potter et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1973. – № 187. – P. 211–217.
 36. Muldrew K. L. 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 / K. L. Muldrew, L. P. James, L. Coop et al. // *Drug Metab. Dispos.* – 2002. – № 30. – P. 446–451.
 37. Mutlib A. E. Kinetics of acetaminophen glucuronidation by UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, 1A9 and 2B15. Potential implications in acetaminophen-induced hepatotoxicity / A. E. Mutlib, T. C. Goosen, J. Bauman et al. // *Chemical research in toxicology.* – 2006. – № 19 (5). – P. 705–709.
 38. Nelson S. G. S (N) 2 ring opening of beta-lactones: an alternative to catalytic asymmetric conjugate additions / S. G. Nelson, Z. Wan, M. A. Stan // *J. Org. Chem.* – 2002. – № 67. – P. 4680–4683.
 39. Patten C. J. Cytochrome P450 enzymes involved in acetaminophen activation by rat and human liver microsomes and their kinetics / C. J. Patten, P. E. Thomas, R. L. Guy et al. // *Chem. Res. Toxicol.* – 1993. – № 6. – P. 511–518.
 40. Prescott L. F. Paracetamol: past, present and future / L. F. Prescott // *Am. J. Ther.* – 2000. – № 7. – P. 143–147.
 41. Prescott L. F. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning / L. F. Prescott, R. N. Illingworth, J. A. Critchley, A. T. Proudfoot // *B. M. J.* – 1979. – № 2. – P. 1097–1100.
 42. Pumford N. R. Immunochemical quantitation of 3-(cystein-S-yl) acetaminophen adducts in serum and liver proteins of acetaminophen-treated mice / N. R. Pumford, J. A. Hinson, D. W. Potter et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1989. – № 248. – P. 190–196.
 43. Pumford N. R. Immunochemical quantitation of 3-(cystein-S-yl) acetaminophen protein adducts in subcellular liver fractions following a hepatotoxic dose of acetaminophen / N. R. Pumford, D. W. Roberts, R. W. Benson, J. A. Hinson // *Biochem. Pharmacol.* – 1990. – № 40. – P. 573–579.
 44. Qiu Y. Identification of the hepatic protein targets of reactive metabolites of acetaminophen in vivo in mice using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry / Y. Qiu, L. Z. Benet, A. L. Burlingame // *J. Biol. Chem.* – 1998. – № 273. – P. 17940–17953.
 45. James L. P. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress / L. P. James, S. S. McCullough, T. R. Knight et al. // *Free Radic. Res.* – 2003. – № 37 (12). – P. 1289–1297.
 46. James L. P. Effect of N-acetylcysteine on acetaminophen toxicity in mice: relationship to reactive nitrogen and cytokine formation / L. P. James, S. S. McCullough, L. W. Lamps et al. // *Toxicol. Sci.* – 2003. – № 75. – P. 458–467.
 47. Roberts D. W. Immunohistochemical localization and quantification of the 3-(cystein-S-yl)-acetaminophen protein adduct in acetaminophen hepatotoxicity / D. W. Roberts, T. J. Bucci, R. W. Benson et al. // *Am. J. Pathol.* – 1991. – № 138. – P. 359–371.
 48. Robin M. A. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis / M. A. Robin, M. Le Roy, V. Descatoire et al. // *J. of Hepatology.* – 1997. – Vol. 26 (Suppl.1). – P. 21–30.
 49. Serhan C. N. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epilipoxin biosynthesis: an update and role in antiinflammation and pro-resolution / C. N. Serhan // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* – 2002. – № 8–69. – P. 433–455.

50. Simon L. S. COX-2 inhibitors. Are they nonsteroidal anti-inflammatory drugs with a better safety profile? / L. S. Simon // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2001. – № 30. – P. 1011–1025.
51. Thummel K. E. Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinone imine by human CYP3A4 / K. E. Thummel, C. A. Lee, K. L. Kunze et al. // *Biochem. Pharmacol.* – 1993. – № 45. – P. 1563–1569.
52. Tsokos-Kuhn J. O. Alkylation of the liver plasma membrane and inhibition of the Ca²⁺-ATPase by acetaminophen / J. O. Tsokos-Kuhn, H. Hughes, C. V. Smith, J. R. Mitchell // *Biochem. Pharmacol.* – 1988. – № 37. – P. 2125–2131.
53. Vane J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs / J. R. Vane // *Nat. New Biol.* – 1971. – № 231 (25). – P. 232–235.
54. Wallace C. I. Paracetamol overdose: an evidence based flowchart to guide management / C. I. Wallace, P. I. Dargan, A. L. Jones // *Emerg. Med. J.* – 2002. – № 19 (3). – P. 202–205.
55. Zimmerman H. J. Drug-Induced Liver Injury / H. J. Zimmerman // *Clinical and Pathological Correlations in Liver Disease: Approaching the Next Millennium (Annual Postgraduate Course of the American Association for the Study of Liver Diseases)*. – November 6–7, 1998. – P. 252–267.
56. Zimmerman H. J. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure / H. J. Zimmerman, W. C. Maddrey // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22. – P. 767–773.
57. Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. – *Crit Care Clin.* – 2012; 28(4). – P. 499–516.
58. EK Kuffner, RC Dart, GM Bogdan. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. – *N Engl J Med.*, 337. – 1997. – P. 1112–1117.

Безопасность применения парацетамола в клинической практике

А. А. Клекот, О. А. Яковлева

Резюме. В статье приведены фармакологические аспекты применения парацетамола в контексте современных клинических рекомендаций. Внимание акцентируется на исследованиях по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности использования препарата при лечении болевого синдрома и лихорадки у взрослых и детей. Детально проанализированы возможные пути биотрансформации парацетамола и условия активации микросомальной системы печени, которой отводится важная роль в развитии нежелательных лекарственных реакций при приёме препарата. В обзоре представлены возможные варианты медикаментозных взаимодействий с парацетамолом, приводящих к гепатотоксическим реакциям. Приведены также симптомы интоксикации парацетамолом и факторы, способствующие её развитию. Детально представлены дозовые схемы антидотной терапии ацетилцистеином при отравлениях.

Ключевые слова: парацетамол, биотрансформация, цитохромы P₄₅₀, индукторы цитохромов, токсический метаболит NAPQI, ацетилцистеин.

The safety of paracetamol usage in medical practice

O. O. Klekot, O. O. Yakovleva

Abstract. The article presents the pharmacological aspects of paracetamol usage in the context of current clinical guidelines. Attention is focused on pharmacokinetics studies, efficacy and safety of the drug in the treatment of pain and fever in adults and children. We analyzed possible ways and conditions of paracetamol biotransformation in the liver by microsomal oxidative system, which plays an important role in the development of adverse drug reactions. The review presents examples of drug pharmacological interactions with paracetamol, leading to hepatotoxic reactions. Some symptoms of intoxication with paracetamol, and the factors contributing to its development are given in the article. Detailed schemes of acetylcysteine antidote therapy for poisoning by paracetamol are also presented.

Key words: paracetamol, biotransformation, cytochromes P₄₅₀, inductors of cytochromes, toxic metabolite NAPQI, acetylcysteine.