

PARACETAMOL AS A POSSIBLE CAUSE OF FULMINANT LIVER FAILURE

Marianna KISZKA, Grzegorz BUSZEWICZ

The Chair and Department of Forensic Medicine, Medical Academy, Lublin

ABSTRACT: Two cases (a 40-year-old man and a 6-year-old child) are presented, in which deaths occurred with symptoms of fulminant liver failure. Mechanical cholaemia was excluded; however, steatosis (in both cases) and an inflammatory state (in the man) of the liver were ascertained. Although no hepatotoxic factor other than paracetamol was ascertained, it could not be unequivocally established as the cause of the fulminant liver failure as the interview was incomplete, and the results of toxicological examinations showed that the levels of the medicine were situated within the range of therapeutic concentrations, and also results of histological examinations did not show necrosis of the middle lobulated, which is characteristic for acute intoxication with large doses of paracetamol. In both cases, however, there were circumstances that considerably increased the risk of hepatotoxicity of paracetamol. In the child, gastrointestinal disturbances and a diet connected to them could have increased the hepatotoxic activity of the medicine. The occurrence of alcoholic-paracetamol syndrome in the man, on the other hand, could have been caused by protracted abuse of alcohol and a 2-day abstention before death.

KEY WORDS: Acetaminophen; Paracetamol; Hepatotoxicity; Fulminant liver failure; *Post-mortem* material.

Problems of Forensic Sciences, vol. LV, 2003, 20–36

Received 24 November 2003; accepted 19 December 2003

INTRODUCTION

In Poland, the alcoholic-paracetamol syndrome is weakly recognised. Often occurring in alcoholics, fulminant liver failure as a rule is associated with toxic activity of alcohol. However, it can also be the result of the alcoholic-paracetamol syndrome, especially taking into account the magnitude of problems connected with dependence on alcohol and the popularity of paracetamol.

Paracetamol (P) can cause fulminant liver failure and death, and is a generally accessible and most often used analgesic and antifebrile medicine [5, 10, 22]. After oral consumption, the maximum concentration of P in the blood is attained after about 1–4 hours [10, 18]. In about 2–5% it is excreted with urine in the unchanged state. Over 90% of this medicine is bonded in

the liver with the remains of glucuronic and sulphuric acids and eliminated by the kidneys. On the other hand, the enzymic system of cytochrome oxidases P-450 (mostly enzyme CYP2E1) oxidizes 2–5% of the accepted dose to very toxic N-acetylo-p-benzochinonoimine (AB), being quickly bonded with glutathione and eliminated with urine in the form of its non-toxic derivatives. Thus, after the consumption of therapeutic doses, the process of enzymic oxidation of P has not got any essential significance. Taking a large dose or prolonged therapy lead, however, to saturation of the main metabolic route and to oxidation of great quantities of P, this leading to the exhaustion of physiological resources of glutathione and causing in turn that an excess of AB is linked to macro-molecules of proteins of hepatocytes, causing their damage, resulting in fulminant liver failure [10, 18, 19]. The scheme of the metabolism of P is presented in Figure 1 and 2.

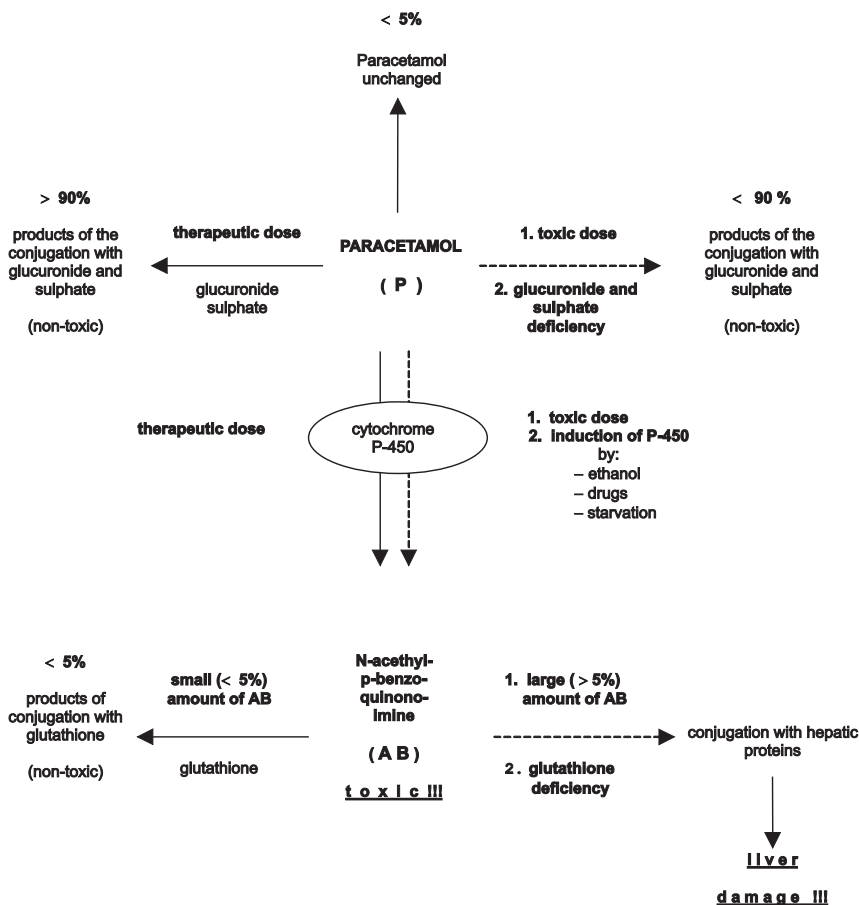


Fig. 1. Paracetamol metabolism.

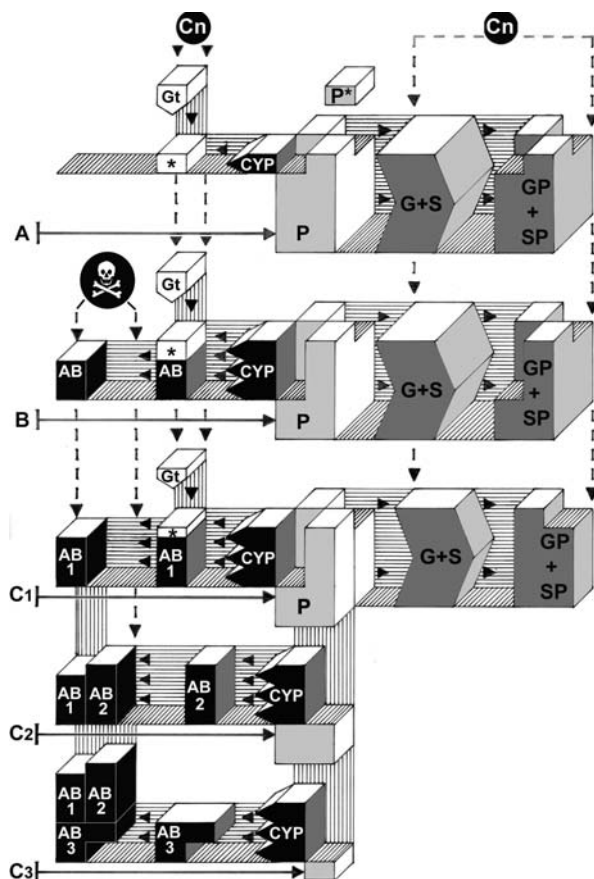


Fig. 2. Paracetamol metabolism.

Legend:

P – paracetamol (therapeutic dose)

P* – paracetamol unchanged

Cn – conjugation

CYP – cytochrome P-450

AB – N-acetyl-p-benzo-quinoneimine

Gt – glutathione

* – product of P conjugation with Gt

G + S – glucuronide and sulphate

GP + SP – products of P conjugation with G and S



– toxic effect

A – physiological activity of CYP and physiological levels of Gt and G + S

B – hyperactivity of CYP and physiological levels of Gt and G + S

C1 – hyperactivity of CYP and decreased levels of Gt and G + S

C2 and C3 – successive P metabolism by CYP

It is accepted that the maximum daily dose of P for adults should not exceed 4 g (and in prolonged therapy 2.5 g), whereas, for children 80 mg/ kg of body mass. The toxic activity in adult can appear after a single acceptance of 5–10 g of P (or 150 mg/ kg of body mass/ twenty-four hours. In cases of hypersensitivity to P, alcoholism, illnesses of the liver and kidneys, anorexia and simultaneous reception of medicines inducing cytochrome P-450 (such as rifamycine, phenobarbital, phenytoine, carbamazepine or isoniazide), lower doses can also prove to be toxic [6, 10, 12, 18, 22, 25, 26], and in prolonged treatment even therapeutic doses [4].

The diagnosis of intoxication with a large dose of P does not create problems, neither analytical nor interpretative ones. However, those poisonings which are observed after many times repeated doses nearing to therapeutic, earn an attention, especially, if as result of a late treatment, it comes to death [1, 4, 8, 11, 14, 17, 20].

The diagnosis of the poisoning with P can be difficult from the regard on the late occurrence of symptoms. The first phase after the poisoning (up to 24 hours) can proceed without symptomatically or it is being accompanied with little specific symptoms (a dysphoria, hyperhidrosis, anorexia, nausea and vomiting). In the second phase of the poisoning, i.e. after 1– 3 days, these symptoms diminish, but biochemical examinations show the damage of the function of the liver¹. Cholaemia, the tenderness (with the muscular defence) within of the abdomen, the return of nausea and of vomiting, coagulopathia, the liver encephalopathia, hypoglycemia and sometimes the failure of the kidneys, appear in the 3rd – 4th day. In the fourth phase, which can last from 4 days to 3 weeks, these symptoms draw back completely or in consequence of the fulminant liver failure it comes to death [10, 22].

Coefficients of the morbidity and mortality in mistake (so-called therapeutic) poisonings with P are higher than in suicidal poisonings (where the levels of medicine are as a rule high), whereat (both in adult, as and in children) one observes a poor correlation between usually low concentrations of P in blood and the degree of the dysfunction of the liver [9, 16]. This can, of course, result from the delay in the establishing of the reason of the accidental poisoning, but also from the pronouncement of such factors growing more intense the hepatotoxicity of P, e.g. periods of the under-nutrition or of the fast (general in different states of sickness) before or during the therapy with paracetamol [4, 9, 26]. A special meaning has however alcoholism, which is acknowledged for the factor seriously enlarging the risk of the fulminant liver failure not only after the acceptance of a large quantity of the

¹ The level of transaminases increases in the 24 hours following the poisoning, and attains a maximum after 2-3 days; a level of AspAT or ALAT above 1000 IU/l indicates severe poisoning. Levels of glucose, bilirubin and prothrombin time deviating from the norm also indicate disturbed liver function [10, 22, 25].

medicine, but also after therapeutic doses [7, 8, 22, 26, 27]. Ethanol (Et) consumed simultaneously with P (or in the short temporary distance) brakes the oxidation metabolism of the medicine that appears as the fall of the level of the hepatotoxic N-acetylo-p-benzochinonoimine (AB). Thus, it acts protectively, but the activity passes after the elimination of alcohol [19, 24]. Research of Schmidt et al. [23] showed, however, that this protective effect of Et appears only in alcoholics and does not refer to persons drinking occasionally. The protracted abuse of alcohol causes the induction of cytochrome P-450 (mostly isoenzyme CYP2E1), thus, there comes into being a risk of the excessive metabolism to hepatotoxic AB [7, 19, 23]. The induction of the enzyme depends in addition not only from the genetic determinations and of the wholesome form, but first of all from the time of the consumption of the last portion of alcohol. The greatest risk of the hepatotoxic activity of P appears after the abstention of short duration (at least for 12-hour break in drinking), when the induced by Et enzymic activity is still high and there is a lack alcohol, i.e. of the factor, wherewith P competes for microsomal enzymes.

The activity of enzymes induced by Et undergoes a normalisation up to about the fifth day after stop of the drinking. Therefore, alcoholics² are especially sensitive to the toxic activity of P during several first days of the abstinence, that being testified by examples of the paracetamol damage of the liver resultant in the short time after the discontinue of the regular consumption of alcohol on account of an accident or a disease [7, 19].

Opinions on the hepatotoxic activity of the therapeutic doses of Pin alcoholics, however, are not univocal. Prescott [19] holds e.g. that the overdosage of P causes the same negative results in alcoholics, as and in abstinentes. He reckons that the published examples the fulminant liver failure in alcoholics after the consumption of the therapeutic doses of P are biased with an incorrect analysis, an incomplete interview or with the tendentious interpretation (when they are financed by firms competing with the producers of P), and so they cannot be treated as the scientific proof. Moreover, he represents the opinion that the reasons of the heavier course of intoxication in alcoholics ought to be suspected in usually already existing the asthenia of the liver in the result of the excessive drinking before the acceptance of P, the late application for a treatment and deficient nutrition, which drives to the decrease of the efficiency of the reaction of bonding P with glucuronic and sulphuric acids. According to Prescott the protracted drinking calls out only

² The alcohol-paracetamol syndrome may occur not only in persons consuming large amounts of alcohol, but also in persons who drink 'socially' and moderately. There was a well-publicised case concerning President George Bush senior's secretary, who had drunk wine with his lunch everyday, but stopped when he fell ill. He began to take paracetamol in therapeutic doses and after several days developed symptoms of acute liver dysfunction. He was saved by a liver transplant, which cost the producers of paracetamol 8.8 million dollars in damages [7].

a moderate and short-lived induction of CYP2E1 (and so, the ability of production of AB does not increase to a significant degree from the toxicological point of view), thus suggesting that considering the greater susceptibility of this group of people on hepatotoxicity of P one should take into account also other than the enzymic induction mechanisms, e.g. the decrease of the resources of glutathionein alcoholics that have been proven [19].

CASES REPORTS

Case I. A 40-year-old man was attended with ambulant treatment on account of the gonitises. To the hospital he was brought in the general heavy state, with a difficult breathing; he complained also on the abdominalgia. The muscular defence was ascertained, there was also visible the skin becoming yellow. During the preliminary examination he fainted, it came to decreasing of the arteriotony and the stop of breathing and circulation. After about 40 minutes of the resuscitative action he was admitted to be deceased. From the interview performed with his family it resulted that in last two days he refrained from the consumption of alcohol, but earlier was prolongedly alcohol abused.

Case II. On about 1 p.m. to a 6-year-old boy there was called in the ambulance service on account on the maintaining from the day before stomachic-intestinal complaints. The doctor ascertained the slight hepatomegaly and recognised a food poisoning.

In the moment of the doctor's arrival the child was unconscious, inefficient respiratorily and circulatorily, there was visible dyeing yellow of the skin. After an efficient resuscitative action the boy was transported to the hospital, where he died about 6:20 am.

The determined intravital biochemical parameters of blood in both cases are listed in Table I.

Both, in the man and the boy, under the autopsy and histological examinations the steatosis of the liver was ascertained. Moreover, in the case of the child there were visible symptoms of the haemorrhagic defect.

In the material received from both of the bodies the presence of ethyl alcohol or other volatile poisons and glycol was not ascertain.

MATERIAL, METHODS AND RESULTS OF RESEARCH

Samples of blood and fragments of organs were subjected to a routine toxicological analysis. An extraction of the liquid-liquid type in the acidic and alkaline environment as well as the method of thin-layer chromatogra-

phy, spectrophotometry in UV and the high-performance liquid chromatography were applied.

TABLE I. THE INTRAVITAL BLOOD PARAMETERS

Parameter	Case I (man)	Case II (child)	Normal range
AST ⁽¹⁾	–	2579	10-42 U/L
ALT ⁽²⁾	–	2105	10-50 U/L
Bilirubin	10.7	–	0.17-1.22 mg/dl
Urea	174	145	15-45 mg/dl
Creatinine	–	2.36	0.5-1.1 mg/dl
Potassium	8.4	10.7	3.6-5 mmol/l
Glucose	–	5	74-110 mg/dl
Hemoglobin	4.2	–	13-16 g/dl
Hematocrit	10.9	–	37-47%
Hematocytes	1.1	–	3.5-6 mln/ μ l
Leucocytes	28.7	–	4-10 \times 10 ³ / μ l

⁽¹⁾ Aspartate aminotransferase; ⁽²⁾ – alanine aminotransferase.

In both cases in the examined material the presence of paracetamol was established. The analytical conditions and results of the identification research are placed in Table II and the concentrations of P found in the examined samples of the post-mortem material are presented in Table III.

DISCUSSION

For the majority of medicines the best indicator of the gravity of the intoxication in the initial period is the concentration of the xenobiotic in blood. However, in both of the studied cases the level of P in blood was within the range of the therapeutic concentrations (Table III)³, i.e. 10–20 mg/ml [18].

It is known, however, that due to hepatotoxic properties of P, the clinical seriousness of the poisoning with this medicine is not always proportional to

³ The concentration determined in the child should be treated as approximate (probably lowered) due to material analysed, which is livor and not blood (concentrations of medicine in stomach and intestine should be treated similarly, as these materials were secured in one container).

its level in blood, because this depends above all on the time elapsed after the acceptance of the medicine. For the estimation of the probability of damage to the liver serves the nomograph by Rumack-Matthew (i.e. a graph of the dependence of the concentration P in the serum on the time of the consumption), wherein the right line tracing the possibility of a damage of the liver runs approximately from the concentration 150–200 mg/ml in the 4th hour up to about 5 mg/ml in 24th hour from the acceptance of the medicine (but at the estimation in the case of alcoholics it is recommended about double decrease of its course). Even in heavily pocking poisonings the level of P in serum after one day can be low [5, 10, 18, 25].

TABLE II. THE ANALYTICAL CONDITIONS AND RESULTS OF THE TOXICOLOGICAL EXAMINATIONS OF PARACETAMOL

TLC ⁽¹⁾		UV ⁽²⁾		HPLC ⁽³⁾		
		Max. absorbance [nm]		Mobile phase: acetonitrile-buffer	RT [min]	
Developing phase	Rf × 100	0.1 M HCl	0.5 M NaOH		Extract	Eluate from the spot
Chloroorm : acetone 4 : 1	14	245	257	10 : 90	5.1	5.1
Ethyl acetate	32			5 : 95	8.7	8.7
Chloroform : isopropanol : ammonia 45 : 45 : 10	46			3 : 97	12.4	12.4

⁽¹⁾ Thin layer chromatography method (TLC) with use of: 20 × 20 cm plates Merck DC-Alufolien Kieselgel 60 F-254 and UV; NaNO₂ in 2 M HCl, potassium permanganate and ferric chloride solutions for the visualising of the xenobiotic spots.

⁽²⁾ Spectrophotometric method (UV) with use of the Cecil CE 7200 spectrophotometer in the spectrum range 190–350 nm.

⁽³⁾ High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) with use of the Gilson chromatograph; Hypersil ODS column (250 × 4.0 mm, 5 μm); mobile phase: acetonitrile-phosphoric buffer pH = 3 (0,025M with 0.6% v/v triethylamine) in proportions 10:90, 5:95, 3:97, flow rate 1 ml/min and UV (235 nm) detection.

The Rumack-Matthew normograph refers however to the uses of a single and large dose P and to the well-known time of its consumption, however, it does not take into account taking of the medicine for longer period (that usually takes place in accidental poisonings) or consumptions of the preparation

of prolonged releasing, and also the influence of other factors elevating the risk of the hepatotoxicity of P [16, 22, 25]. For these reasons its utilisation to estimate the influence of P on the fulminant liver failure in both of the considered cases proved to be impossible. I was not possible as to determine the forms of the medicine and the manner and the time of its reception.

TABLE III. CONCENTRATIONS OF PARACETAMOL DETERMINED BY THE HPLC ⁽¹⁾ METHOD

Examined material	Paracetamol concentration [$\mu\text{g/ml}$]	
	Case 1 Man	Case 2 Child
Blood	16.6	3.0 Bloody fluid!
Stomach	59.5	12.1
Liver	8.4	6.2
Kidney	83.0	16.1
Small intestine	11.3	12.5

(1) Analysed extracts were obtained by the use of dichloromethane-ether (1:1) mixture.

The assumption that the decease of the man was a result of the pronouncement of the alcohol-paracetamol was well-founded among other things from the regard on his alcoholism and the short abstention just before the death. On the fulminant liver failure there testified both, clinical markers (Table I) and the results of the autopsy and microscopic examinations, and taking of P was confirmed within the toxicological research. The low level of P in blood was not of the essential meaning, because this circumstance does not exclude its hepatotoxic activity. The fact that the activities of transaminases were not marked also does not prevent assuming such hypothesis. Their quick growth with the following quick decreasing differentiates the fulminant liver failure in the course of the alcohol-paracetamol syndrome from the virus - or alcoholic hepatitis, but the estimation of the dynamics of changes is possible exclusively *ex post*, that is to say only in cases about the favourable course [7, 8, 18].

In the analysed case of the child the death as result of the toxic activity P make probable results of the toxicological research and the gastrointestinal disturbances. Water-electrolyte disturbances and the diet of low calorie and low protein content or the fast activate CYP2E1, and simultaneously reduce the level of glucuronates and of the glutathione, what simultaneously enlarges the concentration of AB and diminishes possibilities of its detoxica-

tion [2, 15, 22, 26]. Whereas the temperature rise and headaches or the abdomenalgia, which accompany this, are often treated just with paracetamol. It comes into being a vicious circle which drives to the worsening of the health in regard to the prolongation of the toxic influence of AB [2, 10, 16, 22]. Thus, examples of the fulminant liver failure in children treated with P are most often a result of lengthened therapy with P together with a cumulation of the toxic activity of extortionate doses or of only imperceptibly running away from the therapeutic ones [2, 11, 14, 21].

From the casuistry it results that the most subjected to the hepatotoxic activity of P are children below 10 years⁴ and that the reason of this is the repetition of therapeutic doses joint with an incorrect estimation of the total quantity of the applied medicine or the coexistence of other factors growing more intense the toxicity of P⁵ [1, 2, 3, 11, 12, 13, 17, 21]. Heubi and Bien [12] reckon at this that the brought to light examples of after-paracetamol dysfunction of the liver one ought to treat as “the top of an iceberg”, as lighter cases are not being registered. In the cases of the child and the man only the mechanical cholaemia was excluded. However, no epidemiological interview was accessible and no diagnostic research toward of the virus - hepatitis was performed, as the patients were hospitalised shortly.

In the cases of the child and the man only the mechanical cholaemia was excluded. However, no epidemiological interview was accessible and no diagnostic research toward of the virus - hepatitis was performed, as the patients were hospitalised shortly. Whereas, the illness, similarly to the histologically established hepatitis (in the typical image for the protracted alcoholism), enlarges the risk of the hepatotoxicity of P [4, 10, 11, 22]. Also the hypothesis that with the reason of the fulminant liver failure could be an acute poisoning with a single over-therapeutic dose, was not taken into the considerations, because results of the histological research did not entitled it (as they did not show the typical, for the acute poisoning with a large dose of paracetamol, necrosis of central parties of lobules, which at last would decide doubts) and results of the toxicological research (though in the phase of the fulminant liver failure the concentration of P can be by then low).

References:

1. Alonso E. M., Sokol R. J., Hart J. [at al.], Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children, *The Journal of Pediatrics* 1995, vol. 127, pp. 888–894.

⁴ Which remains in contradiction to the fact that resistance of small children to the toxic action of P is greater due to the fact that enzymatic systems are not fully developed in them [2,10].

⁵ Including genetically conditioned increase in activity of CYP2E1 or (more rarely) lowering of activity of glutathione synthetase, as it causes a decrease in the level of glutathione, and through this, a lowering of ability to detoxify AB [2].

2. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs, Acetaminophen toxicity in children, *Pediatrics* 2000, vol. 108, pp. 1020–1024.
3. Bauer M., Babel B. M., Giesen H. [et al.], Fulminant liver failure in a young child following repeated acetaminophen overdosing, *Journal of Forensic Sciences* 1999, vol. 44, pp. 1299–1303.
4. Bolesta S., Haber S. L., Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors, *The Annals of Pharmacotherapy* 2002, vol. 36, pp. 331–333.
5. Bridger S., Henderson K., Glucksmann E. [et al.], Death from low dose paracetamol poisoning, *British Medical Journal* 1998, vol. 316, pp. 1724–1725.
6. Buck M. L., Preventing acetaminophen overdosage, *Pediatric Pharmacotherapy* 2000, vol. 6, pp. 19–25.
7. Dragonow P., Durrence H., Cox C. [et al.], Alcohol-acetaminophen syndrome, *Postgraduate Medicine* 2000, vol. 107, pp. 189–195.
8. Eriksson L. S., Broome U., Kalin M. [et al.], Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol, *Journal of Internal Medicine* 1992, vol. 231, pp. 567–570.
9. Gyamlani G. G., Parikh C. R., Acetaminophen toxicity: suicidal vs. accidental, *Critical Care* 2002, vol. 6, pp. 155–159.
10. Hamm J., Acute acetaminophen overdose in adolescents and adults, *Critical Care Nurse* 2000, vol. 20, pp. 69–74.
11. Heubi J. E., Barbacci M. B., Zimmerman H. J., Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children, *The Journal of Pediatrics* 1998, vol. 132, pp. 22–27.
12. Heubi J. E., Bien J. B., Acetaminophen use in children: more is not better, *The Journal of Pediatrics* 1997, vol. 130, pp. 175–177.
13. Hynson J. L., South M., Childhood hepatotoxicity with paracetamol doses less than 150 mg/kg per day, *The Medical Journal of Australia* 1999, vol. 171, pp. 497–498.
14. Kearns G. L., Leeder J. S., Wasserman G. S., Acetaminophen overdose with therapeutic intent, *The Journal of Pediatrics* 1998, vol. 132, pp. 5–8.
15. Kurtovic J., Riordan S. M., Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage, *Journal of Internal Medicine* 2003, vol. 253, pp. 240–243.
16. Miles K. F., Kamath R., Dorney S. F. [et al.], Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children, *The Medical Journal of Australia* 1999, vol. 171, pp. 472–475.
17. Morton N. S., Arana A., Paracetamol-induced fulminant hepatic failure in a child after 5 days of therapeutic doses, *Paediatric Anaesthesia* 1999, vol. 9, pp. 463–465.
18. Mrozińska M., Stopiński M., Paracetamol (acetaminofen) – dawki skuteczne i bezpieczne, *Przewodnik Lekarza* 2003, t. 2, s. 88–95.
19. Prescott L. F., Paracetamol, alcohol and the liver, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000, vol. 49, pp. 291–301.
20. Prescott L. F., Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction?, *American Journal of Therapeutics* 2000, vol. 7, pp. 99–114.

21. Rivera-Penera T., Gugig R., Davis J. [at al.], Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity, *The Journal of Pediatrics* 1997, vol. 130, pp. 300–304.
22. Salgia A. T., Kosnik S. D., When acetaminophen use becomes toxic. Treating acute accidental and intentional overdose, *Postgraduate Medicine* 1999, vol. 105, pp. 81–94.
23. Schmidt L. E., Dalhoff K., Poulsen H. E., Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity, *Hepatology* 2002, vol. 35, pp. 876–882.
24. Tredger J. M., Thuluvath P., Williams R. [at al.], Metabolic basis for high paracetamol dosage without hepatic injury: a case study, *Human & Experimental Toxicology* 1995, vol. 14, pp. 8–12.
25. Vale J. A., Proudfoot A. T., Paracetamol (acetaminophen) poisoning, *The Lancet* 1995, vol. 346, pp. 547–552.
26. Whitcomb D. C., Block G. D., Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use, *The Journal of the American Medical Association* 1994, vol. 272, pp. 1845–1850.
27. Zimmerman H. J., Maddrey W. C., Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure, *Hepatology* 1995, vol. 22, pp. 767–773.

PARACETAMOL JAKO EWENTUALNA PRZYCZYNA OSTREJ NIEWYDOLNOŚCI WĄTROBY

Marianna KISZKA, Grzegorz BUSZEWICZ

WSTĘP

W Polsce zespół alkoholowo-paracetamolowy jest mało znany. Często występująca u alkoholików niewydolność wątroby z reguły kojarzona jest z toksycznym działaniem alkoholu. Tymczasem może być również następstwem zespołu alkoholowo-paracetamolowego, zwłaszcza jeżeli uwzględni się rozmiar problemów związanych z uzależnieniem od alkoholu i popularność paracetamolu.

Paracetamol (P) może spowodować niewydolność wątroby i zgon, a jest on powszechnie dostępnym i najczęściej stosowanym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym [5, 10, 22].

Po doustnym spożyciu maksymalne stężenie we krwi P osiąga po około 1–4 godzinach [10, 18]. W około 2–5% wydalany jest z moczem w stanie niezmienionym. Ponad 90% tego leku jest sprzęgane w wątrobie z resztami kwasu glukuronowego oraz siarkowego i wydalane przez nerki. Natomiast enzymatyczny układ oksydaz cytochromu P-450 (głównie enzym CYP2E1) utlenia 2–5% przyjętej dawki do bardzo toksycznej N-acetylo-p-benzochinonoiminy (AB), która jest szybko sprzęgana z glutationem i wydalana z moczem w postaci jej nietoksycznych pochodnych. Po spożyciu terapeutycznych dawek proces enzymatycznego utleniania P nie ma więc istotnego znaczenia. Przyjęcie dużej dawki lub długotrwała terapia prowadzą natomiast do wysycenia głównego szlaku metabolicznego i utleniania dużych ilości P, co prowadzi do wyczerpania fizjologicznych zasobów glutationu i sprawia, że nadmiar AB trwale wiąże się z makrocząsteczkami białek hepatocytów, wywołując ich uszkodzenie, a w rezultacie niewydolność wątroby [10, 18, 19]. Schemat metabolizmu P przedstawia rycina 1 i 2.

Przyjmuje się, że maksymalna dobową dawką P dla dorosłych nie powinna przekraczać 4 g (a w długotrwałej terapii 2,5 g), natomiast dla dzieci 80 mg/kg masy ciała. Toksyczne działanie u dorosłych może wystąpić po jednorazowym przyjęciu 5–10 g P (lub 150 mg/kg m.c./dobę). W przypadkach nadwrażliwości na P, alkoholizmu, schorzeń wątroby i nerek, anoreksji oraz jednoczesnego przyjmowania leków indukujących cytochrom P-450 (takich jak rifampicyna, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina lub izoniazyd), toksyczne mogą okazać się również niższe dawki [6, 10, 12, 18, 22, 25, 26], a w długotrwałym leczeniu nawet dawki terapeutyczne [4].

Diagnostyka zatruc dużymi dawkami P nie stwarza problemów zarówno analitycznych, jak i interpretacyjnych. Natomiast te zatrucia, które obserwowane są po wielokrotnie powtarzanych dawkach zbliżonych do terapeutycznych, zasługują na szczególną uwagę, zwłaszcza jeśli w wyniku opóźnionego leczenia dochodzi do zgonu [1, 4, 8, 11, 14, 17, 20].

Rozpoznanie zatrucia P może być trudne ze względu na późne występowanie objawów. Pierwszy okres po zatruciu (do 24 godzin) może bowiem przebiegać bezobjawowo lub towarzyszą mu mało specyficzne symptomy (złe samopoczucie, nadmierne

pocenie się, brak łaknienia, nudności i wymioty). W drugiej fazie zatrucia, tj. po upływie 1–3 dni, objawy te zmniejszają się, ale badania biochemiczne wykazują uszkodzenie funkcji wątroby¹. Żółtaczką, tkliwość (z obroną mięśniową) w obrębie brzucha, nawrót nudności i wymiotów, koagulopatia, encefalopatia wątrobowa, hypoglikemia, a niekiedy niewydolność nerek, występują w 3–4 dniu. W fazie czwartej, która może trwać od 4 dni do 3 tygodni, objawy te cofają się całkowicie lub wskutek niewydolności wątroby dochodzi do zgonu [10, 22].

Współczynniki zachorowalności i śmiertelności w omyłkowych (tzw. terapeutycznych) zatruciach P są wyższe niż w zatruciach samobójczych (gdzie poziomy leku są z reguły wysokie), przy czym (zarówno u dorosłych, jak i u dzieci) obserwuje się słabą korelację między przeważnie niskimi stężeniami P we krwi a stopniem dysfunkcji wątroby [9, 16]. Może to oczywiście wynikać z opóźnienia w ustalaniu przyczyny zatrucia przypadkowego, może być jednak także skutkiem wystąpienia takich czynników nasilających hepatotoksyczność P, jak np. okresy niedożywienia czy postu (powszechne w różnych stanach chorobowych) przed lub w czasie terapii paracetamolowej [4, 9, 26].

Szczególne znaczenie ma jednak alkoholizm, który jest uznawany za czynnik poważnie zwiększający ryzyko niewydolności wątroby nie tylko po przyjęciu dużej ilości leku, ale także po dawkach terapeutycznych [7, 8, 22, 26, 27]. Etanol (Et) spożywany równocześnie z P (lub w krótkim odstępie czasowym) hamuje oksydacyjny metabolizm leku, co przejawia się spadkiem poziomu hepatotoksycznej N-acetylo-p-benzochinonoiminy (AB). Działa więc ochronnie, ale działanie to mija po eliminacji alkoholu [19, 24]. Badania Schmidta i in. [23] wykazały jednak, że ten ochronny efekt Et występuje tylko u alkoholików, nie dotyczy natomiast osób pijących okazjonalnie.

Przewlekłe nadużywanie alkoholu wywołuje indukcję cytochromu P-450 (głównie izoenzymu CYP2E1), w związku z tym powstaje ryzyko nadmiernego metabolizmu do hepatotoksycznego AB [7, 19, 23]. Indukcja enzymu zależy przy tym nie tylko od genetycznych uwarunkowań i kondycji zdrowotnej, ale przede wszystkim od czasu spożycia ostatniej porcji alkoholu. Największe ryzyko hepatotoksycznego działania P występuje bowiem po krótkotrwałej abstynencji (przynajmniej po 12-godzinnej przerwie w picie), gdy indukowana przez Et aktywność enzymatyczna jest jeszcze wysoka, brakuje natomiast alkoholu, tj. czynnika, z którym P współzawodniczy o enzymy mikrosomalne. Aktywność enzymów indukowanych przez Et ulega normalizacji do piątego dnia po zaprzestaniu picia. Alkoholicy² są więc szczególnie wrażliwi na toksyczne działanie P przez kilka pierwszych dni abstynencji, o czym świadczą przykłady poparacetamolowego uszkodzenia wątroby powstałe w krótkim czasie po zaprzestaniu regularnego spożywania alkoholu z powodu wypadku lub choroby [7, 19].

¹ Poziom transaminaz wzrasta w ciągu 24 godzin po zatruciu, ale maksymalne wartości osiąga po 2–3 dniach, przy czym poziom AspAT lub ALAT wynoszący powyżej 1000 IU/l świadczy o ciężkim zatruciu. Na uszkodzenie funkcji wątroby wskazują także odbiegające od normy poziomy glukozy, bilirubiny oraz czasu protrombinowego [10, 22, 25].

² Zespół alkoholowo-paracetamolowy może wystąpić nie tylko u osób spożywających duże ilości alkoholu, ale także u tych, którzy piją „towarzysko” i umiarkowanie. Głośny był np. wypadek sekretarza prezydenta Busha seniora, który pił codziennie wino do obiadu, ale kiedy zachorował, przestał pić, zaczął natomiast zażywać paracetamol w dawkach terapeutycznych i po kilku dniach wystąpiły u niego objawy ostrej niewydolności wątroby. Uratował go przeszczep wątroby, co producenta tego leku kosztowało 8,8 mln dolarów odszkodowania [7].

Poglądy na temat hepatotoksycznego działania terapeutycznych dawek P u alkoholików nie są jednak jednoznaczne. Prescott [19] utrzymuje np., że przedawkowanie P powoduje takie same negatywne skutki u alkoholików, jak i u abstynentów. Uważa bowiem, że opublikowane przykłady niewydolności wątroby u alkoholików po spożyciu terapeutycznych dawek P obarczone są błędną analizą, niekompletnym wywiadem lub tendencyjną interpretacją (wówczas, gdy finansowane są przez firmy rywalizujące z producentami P), nie mogą więc być traktowane jako dowód naukowy. Ponadto reprezentuje pogląd, że przyczyn cięższego przebiegu zatrucia u alkoholików należy upatrywać w na ogół istniejącej już przed przyjęciem P niedomodze wątroby w następstwie nadmiernego picia, późnym zgłoszeniu się na leczenie oraz wadliwym odżywianiu, które prowadzi do obniżenia wydolności reakcji sprzęgania P z kwasami glukuronowym i siarkowym. Zdaniem Prescottta przewlekłe picie wywołuje tylko umiarkowaną i krótkotrwałą indukcję CYP2E1 (zdolność do wytwarzania AB nie wzrasta zatem w stopniu znaczącym w toksykologicznego punktu widzenia), w związku z czym sugeruje on, by rozważając większą podatność tej grupy ludzi na hepatotoksyczność P, uwzględnić także inne niż indukcja enzymatyczna mechanizmy, np. udowodnione u alkoholików obniżenie zasobów glutationu [19].

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I. Mężczyzna l. 40 był leczony ambulatoryjnie z powodu zapalenia stawu kolanowego. Do szpitala przywieziony został w stanie ogólnym ciężkim, z dusznością; skarżył się również na ból brzucha. Stwierdzono u niego obronę mięśniową, widoczne też było zaczerwienienie skóry. W trakcie badania wstępnego stracił przytomność, spadło u niego ciśnienie tętnicze i doszło do zatrzymania oddechu i krążenia. Po ok. 40 min akcji reanimacyjnej został uznany za zmarłego. Z wywiadu przeprowadzonego z jego rodziną wynikało, że w ostatnich dwóch dobach zaniechał wprawdzie konsumpcji alkoholu, ale wcześniej długotrwałe go nadużywał.

Przypadek II. Do 6-letniego chłopca ok. godz. 13 wezwano pogotowie z powodu utrzymujących się od poprzedniego dnia dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Lekarz stwierdził nieznaczne powiększenie wątroby i rozpoznał zatrucie pokarmowe. Dziecko było przytomne, wydolne krążeniowo i oddechowo. Podano mu kroplówkę oraz leki przeciwwymiotne i uzyskano poprawę, w związku z czym pozostawiono je w domu. Następnego dnia około godziny 3 nad ranem nastąpiło jednak pogorszenie. W chwili przybycia lekarza dziecko było nieprzytomne, niewydolne oddechowo i krążeniowo, widoczne było zaczerwienienie skóry. Po skutecznej resuscytacji chłopca przewieziono do szpitala, gdzie zmarł o godz. 6.20.

Oznaczone przyżyciowo biochemiczne parametry krwi obu przypadków zawiera tabela I.

Zarówno u mężczyzny, jak i u chłopca, w trakcie sekcji zwłok oraz histologicznie stwierdzono stłuszczenie wątroby. Ponadto u dziecka widoczne były objawy skazy krwotocznej.

W materiale pobranym z obu zwłok nie stwierdzono alkoholu etylowego i innych trucizn lotnych oraz glikolu.

MATERIAŁ, METODY I WYNIKI BADAŃ

Rutynowej analizie toksykologicznej poddano krew i wycinki narządów. Zastosowano ekstrakcję typu ciecz-ciecz w środowisku kwaśnym i zasadowym oraz metodę chromatografii cienkowarstwowej, spektrofotometrii w UV i wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

W obu przypadkach w badanym materiale wykazano paracetamol. Warunki analityczne i wyniki badań identyfikacyjnych zamieszczono w tabeli II, natomiast w tabeli III zestawiono stężenia P wykazane w przebadanych próbkach materiału sekcyjnego.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Dla większości leków najlepszym wskaźnikiem ciężkości zatrucia w jego początkowym okresie jest stężenie ksenobiotyku we krwi. Tymczasem w obu omawianych przypadkach poziomy P we krwi mieściły w przedziale stężeń terapeutycznych (tabela III)³, który wynosi 10–20 µg/ml [18].

Wiadomo jednak, że z powodu hepatotoksycznych właściwości P kliniczna ciężkość zatrucia tym lekiem nie zawsze jest adekwatna do jego poziomu we krwi, gdyż ten zależy przede wszystkim od czasu, jaki upłynął po przyjęciu leku. Do oceny prawdopodobieństwa uszkodzenia wątroby służy więc nomogram Rumack-Matthew (tj. wykres zależności stężenia P w surowicy od czasu jego spożycia), w którym linia prosta wytyczająca możliwość uszkodzenia wątroby biegnie w przybliżeniu od stężenia 150–200 µg/ml w 4 godzinie do około 5 µg/ml w 24 godzinie od przyjęcia leku (ale przy ocenie alkoholików zaleca się około dwukrotne obniżenie jej przebiegu). Nawet w ciężko przebiegających zatruciach poziom P w surowicy po jednej dobie może być zatem niski [5, 10, 18, 25].

Nomogram Rumack-Matthew dotyczy jednak zastosowania jednorazowej i dużej dawki P oraz znanego czasu jej spożycia, nie uwzględnia natomiast przyjmowania leku przez dłuższy okres (co zwykle ma miejsce w zatruciach przypadkowych) lub spożycia preparatu o przedłużonym uwalnianiu, a także wpływu innych czynników podnoszących ryzyko hepatotoksyczności P [16, 22, 25]. Z tych względów jego wykorzystanie do oceny wpływu P na ostrą niewydolność wątroby w obu omawianych przypadkach okazało się niemożliwe. Nie zdołano bowiem ustalić postaci leku i sposobu oraz czasu jego przyjmowania.

Przyjęcie, że śmierć mężczyzny była skutkiem wystąpienia zespołu alkoholowo-paracetamolowego było uzasadnione m.in. ze względu na jego alkoholizm i krótką abstynencję tuż przed zgonem. O niewydolności wątroby świadczyły bowiem zarówno markery kliniczne (tabela I), jak i ustalenia sekcyjne oraz mikroskopowe, natomiast zażycie P potwierdziły badania toksykologiczne. Istotnego znaczenia nie miał przy tym niski poziom P we krwi, gdyż okoliczność ta nie wyklucza jego hepatotoksycznego działania. Przyjęciu takiej hipotezy nie przeszkadza również to, że nie oznaczono aktywności transaminaz. Szybkie ich narastanie z następującym

³ Stężenie oznaczone u dziecka należy traktować jako przybliżone (prawdopodobnie zanizone) ze względu na stan materiału, którym jest ociekлина zamiast krwi (podobnie należy traktować stężenia leku w żołądku i jelicie, gdyż materiał ten zabezpieczono w jednym pojemniku).

szybkim zmniejszaniem odróżnia wprawdzie niewydolność wątroby w przebiegu zespołu alkoholowo-paracetamolowego od wirusowego lub alkoholowego zapalenia wątroby, ale ocena dynamiki zmian jest możliwa wyłącznie *ex post*, czyli tylko w przypadkach o pomyślnym przebiegu [7, 8, 18].

W analizowanym przypadku dziecka zgon w wyniku toksycznego działania P uprawdopodobniają natomiast rezultaty badań toksykologicznych i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zaburzenia wodno-elektrolitowe oraz niskokaloryczna i niskobiałkowa dieta lub post aktywują bowiem CYP2E1, a równocześnie obniżają poziom glukuronianów oraz glutationu, co jednocześnie zwiększa stężenie AB i zmniejsza możliwości jego detoksykacji [2, 15, 22, 26]. Natomiast wzrost temperatury i bóle głowy lub brzucha, które temu towarzyszą, są często leczone właśnie paracetamolem. Powstaje więc błędne koło, które prowadzi do pogorszenia zdrowia ze względu na przedłużenie toksycznego oddziaływania AB [2, 10, 16, 22].

Przykłady ostrej niewydolności wątroby u dzieci leczonych P są więc najczęściej wynikiem przedłużonej terapii P z kumulacją toksycznego działania dawek zawyżonych lub tylko nieznacznie odbiegających od terapeutycznych [2, 11, 14, 21]. Z kazuistyki wynika przy tym, że najbardziej narażone na hepatotoksyczne działanie P są dzieci poniżej 10 lat⁴ oraz że przyczyną tego jest wielokrotne powtarzanie dawek terapeutycznych połączone z błędną oceną łącznej ilości zaaplikowanego leku lub współistnienie innych czynników nasilających toksyczność P⁵ [1, 2, 3, 11, 12, 13, 17, 21]. Heubi i Bien [12] uważają przy tym, że ujawnione przykłady „poparacetamolowej” dysfunkcji wątroby traktować należy jako „wierzchołek góry lodowej”, bowiem lżejsze przypadki nie są rejestrowane.

U dziecka i u mężczyzny wykluczono jedynie żółtaczkę mechaniczną. Nie dysponowano natomiast wywiadem epidemiologicznym oraz wynikami badań diagnostycznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, gdyż nie zostały one wykonane ze względu na krótki czas hospitalizacji. Tymczasem schorzenie to, podobnie jak stwierdzone histologicznie zapalenie wątroby (w obrazie typowym dla przewlekłego alkoholizmu), zwiększa ryzyko hepatotoksyczności P [4, 10, 11, 22].

W rozważaniach pominięto ponadto hipotezę, że przyczyną ostrej niewydolności wątroby mogło być ostre zatrucie ponadterapeutyczną dawką jednorazową, gdyż nie upoważniały do tego wyniki badań histologicznych (nie wykazały bowiem typowej dla ostrych zatruc dużą dawką paracetamolu martwicy centralnych partii zrazików, która ostatecznie rozstrzygnęłaby wątpliwości) i wyniki badań toksykologicznych (aczkolwiek w fazie ostrej niewydolności wątroby stężenia P mogą być już niskie).

⁴ Co pozostaje w sprzeczności z faktem, że odporność małych dzieci na toksyczne oddziaływanie P jest większa ze względu na to, że systemy enzymatyczne nie są jeszcze u nich w pełni wykształcone [2, 10].

⁵ Do których zalicza się genetycznie uwarunkowane zwiększenie aktywności CYP2E1 lub (rzadziej) obniżenie aktywności syntetazy glutationowej, gdyż powoduje zmniejszenie poziomu glutationu, a przez to obniżenie zdolności do detoksykacji AB [2].