

УДК 616.153.455-008.64-06:615.276+615.015.12

Е.А. Чебалина, В.Н. Жидких, А.И. Салоникиди, А.А. Соколова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

СЛУЧАЙ ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Лекарственное повреждение печени является обычным побочным эффектом, встречающимся в клинической практике, поскольку огромное количество соединений, метаболизируется в микросомах печени. Наиболее неблагоприятным клиническим проявлением является фульминантная печеночная недостаточность, когда у пациентов, не имеющих в анамнезе заболеваний печени, развивается коагулопатия, гипогликемия, печеночная энцефалопатия, желтуха и другие проявления печеночной недостаточности.

Ацетаминофен, также известный как парацетамол (в Европе и других районах мира), АРАР (в США), или N-ацетил-п-аминофенол, является одним из наиболее часто используемых соединений во всем мире. Начиная с 1955 года его использование в качестве антипиретического или анальгетического препарата было доминирующим, в том числе и из-за его дешевизны и общедоступности [1]. Парацетамол содержится более чем в 500 препаратах, продаваемых без рецепта, включая лекарственные препараты для детей, а также входит в состав многих лекарственных средств, назначаемых по рецепту [2].

Препарат рекламируется Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) США, как безопасное в дозах до 4000 мг каждые 24 часа средство, и потребление в такой дозе обычно не приводит к каким-либо токсическим эффектам [3, 4].

Сообщения о случаях гепатотоксичности, вызванной ацетаминофеном, впервые появились в середине 1980-х годов, и с тех пор отмечается растущая частота заболеваемости. Имеются многочисленные сообщения, что парацетамол является одним из самых распространенных фармацевтических продуктов, вызывающих лекарственное поражение печени [1, 3-6]. Хотя и отмечалось, что дозы парацетамола, вызывающие печеночную недостаточность, обычно превышают 150 мг/кг, в последнее время все большее число сообщений указывает на то, что и более низкие дозы ацетаминофена могут привести к острому поражению печени и печеночной недостаточности [1, 3-5].

В США ежегодно в больницы поступают около 30 000 пациентов для лечения проявлений гепатотоксичности парацетамола [7]. При том, что у большинства пациентов развиваются легкие побочные реакции, такие как гепатит, холестаза или асимптоматический рост ферментов печени, по оценкам, гепатотоксичность ацетаминофена отвечает за почти половину случаев острой печеночной недостаточности [1, 3, 4, 6].

Более того, исследования показали, что 29% пациентов с острой печеночной недостаточностью, обусловленной токсичностью парацетамола, подвергаются трансплантации печени, и что эти случаи имеют 28% смертности [1, 3, 4].

Клинические проявления передозировки ацетаминофена в первые часы после приема препарата характеризуется неспецифическими симптомами: тошнотой, рвотой, недомоганием, летаргией, потливостью. При отсутствии терапии в течение 72-96 часов после первичной передозировки парацетамола отмечается повышение АСТ и АЛТ в сочетании с желтухой, энцефалопатией, гипогликемией, коагулопатией и лактоацидозом. На этом этапе происходит максимальное поражение печени, которое характеризуется самым высоким риском смертности. Гибель больных чаще всего связана с полиорганной недостаточностью, которая может включать отек мозга, почечную недостаточность, выраженную гипогликемию, коагулопатию и лактоацидоз [5, 7-10].

Одним из грозных проявлений гепатотоксичности парацетамола, является гипогликемия. FDA США в своем отчете, основанном на исследовании 203 883 человек, имевших побочные эффекты при приеме препаратов с ингредиентами ацетаминофена, указывает, что 925 из них (0,5%) имели гипогликемию. В отчете отмечается, что гипогликемия чаще встречается у лиц, которые употребляют препараты парацетамола, особенно у женщин, старше 60 лет, которые принимали ацетаминофен в течение 1 ме-

сыца, а также сочетали медикаментозное лечение с аспирином и имели сахарный диабет 2 типа. [11]

Левин и др. установили, что у пациентов с ацетаминофен-индуцированной печеночной недостаточностью даже один эпизод гипогликемии был очень высоко информативным предиктором смерти, а сочетание гипогликемии, коагулопатии и лактоацидоза является надежным критерием для прогнозирования смерти или трансплантации печени [12, 13].

Наиболее важным определяющим фактором как в развитии, так и в тяжести гепатотоксичности парацетамола является доза препарата, однако некоторые авторы утверждают, что время от приема парацетамола до начала терапии N-ацетилцистеином (НАС) одинаково, если не более, важно [14-17].

Кроме того, известен целый ряд других факторов, влияющих на развитие и тяжесть поражения печени при приеме парацетамола: возраст, образ питания, хронический гепатит в анамнезе, одновременное употребление препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (изониазид, рифампицин, противосудорожные средства и т.д.), генетическая предрасположенность, истощение, хроническая сердечно-легочная недостаточность, беременность [4, 14, 15, 17-21]. Особенно чувствительны к токсическому действию парацетамола пациенты с «алкогольной историей» (алкоголизм, бытовое пьянство, прием алкоголя), что связано с индукцией изоэнзимов цитохрома P-450 и истощением резервов глутатиона, а также активацией продукции ферментов, ответственных за синтез NAPQI и повреждение печени у них может произойти после приема парацетамола даже в рекомендуемых дозах [22-25].

Отмечена также чрезвычайно широкая индивидуальная изменчивость чувствительности к парацетамолу. Как минимум у 20% лиц с токсическими уровнями данного вещества в крови поражение печени отсутствует, а у лиц с повышенной чувствительностью могут наблюдаться токсические эффекты и при низких дозах ацетаминофена (в некоторых случаях острое повреждение печени наблюдается даже при приеме менее 2,5 г/сутки) [26].

В качестве примера гепатотоксического действия парацетамола с развитием гипогликемии, мы хотим привести описание случая из нашей клинической практики.

Пациент А., 1978 года рождения, был доставлен в инфекционное отделение на 4-й день болезни 04.01.2017 г. в 04:00 в тяжелом состоянии в сопровождении родственников. Самостоятельно жалоб изложить не может.

Из анамнеза со слов родственников установлено, что пациент заболел остро с повышения температуры тела до 39°C, головной боли, общей слабости, сухого кашля, ломоты в теле, заложенности носа. В течение последующих 4-х дней состояние без существенной динамики: сохранялась высокая температура в пределах 38,5-39°C и вышеперечисленные жалобы. За медицинской помощью не обращался, лечился самостоятельно, принимал парацетамол (по 0,5 г 3-4 раза в сутки) в течение 4-х дней. Из анамнеза жизни установлено, что в течение недели отмечалось употребление алкоголя.

На четвертые сутки болезни, в связи с резким нарушением сознания и появлением судорог был доставлен в инфекционное отделение. При поступлении зафиксирована спутанность сознания, психомоторное возбуждение и галлюцинаторный синдром, заторможенность. В месте, времени и личности не ориентирован. Выраженные симптомы интоксикации, температура тела 37,5-38°C. Кожные покровы обычной окраски, влажные, сыпи нет, склеры иктеричны. Имеются явления ринита. Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Аускультативно в легких везикулярное дыхание с жестким оттенком, несколько ослаблено в нижних отделах, выслушиваются единичные сухие хрипы. SaO₂ = 92%. ЧДД – 24 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. АД 90/70 мм рт. ст. Пульс – 116 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 1-2 см ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Перистальтика выслушивается. Перитонеальных знаков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон. Ригидность мышц шеи. ОНС, патологические рефлексы отсутствуют. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Отмечаются судороги, отеков нет.

В приемном отделении, учитывая анамнез заболевания, эпидситуацию (зимний период времени и подъем заболеваемости гриппом), лихорадку, головную боль, кашель, явления интоксикации, а также возникновение на этом фоне нарушения сознания, судорог и ригидности мышц шеи, установлен предварительный диагноз «грипп, осложненный менингоэнцефалитом».

Больному назначена дезинтоксикационная, антибактериальная противоотечная, противовоспалительная и противосудорожная терапия. В отделении больной обследован. Клинические и лабораторные данные больного при поступлении и в динамике в последующие дни лечения и обследования представлены в таблице.

При обследовании в 1-й день лечения в стационаре (4-й день болезни): биохимический анализ крови: общий белок, мочевины, креати-

Таблица.

Данные лабораторных и объективного исследования

Показатель	Дни болезни/дни пребывания в стационаре			
	4-й/1-й	5-й/2-й	7-й/4-й	10-й/7-й
Общий анализ крови				
Эритроциты, Т/л	3,8	3,7	3,8	3,9
Гемоглобин, г/л	118	115	120	124
ЦП	1,0	0,97	0,94	0,98
СОЭ, мм/ч	28	24	18	12
Тромбоциты, Г/л	132	151	164	236
Лейкоциты, Г/л	11,8	10,5	9,8	8,8
- базофилы, %	1	-	-	-
- эозинофилы, %	-	-	-	1
- миелоциты, %	-	1	1	2
- метамиелоциты, %	-	1	2	2
- палочкоядерные, %	21	15	16	18
- лимфоциты, %	12	12	14	18
- моноциты, %	5	4	3	5
- сегментоядерн., %	61	67	61	52
- бластные клетки	-	-	2	2
Биохимические показатели крови				
Общий белок, г/л	60	58	60	62
Мочевина, ммоль/л	8,5	7,8	8,1	6,9
Креатинин, мкмоль/л	98	112	89	89
Глюкоза, ммоль/л	2,2 – 2,7	2,9 – 3,1	3,2 – 3,5	3,5 – 3,9
Билирубин общий, мкмоль/л	26	32	21	19
- прямой	22	26	18	16
- не прямой	4	6	3	3
АЛТ, Е/л	250	264	186	82
АСТ, Е/л	80	76	79	53
Амилаза крови, Е/л	389	328	231	186
ПТИ, %	80	81		
АЧТВ, сек.	47			
Фибриноген, г/л	8,05	7,6	5,8	4,6
Общий анализ мочи				
Плотность мочи, кг/л	1015	1008	1009	1018
Белок в моче, г/л	0,05	0,19	0,49	0,05
Сахар, ммоль/л	отр.	отр.	отр.	отр.
Лейкоциты в п/зр	2-3	3-4	2-4	0-1
Эритроциты в п/зр	0-1	1-3	3-4	1-3
Цил. гиалиновые.	-	-	-	-
Цил. зернистые	-	-	-	-
Ацетон	отр.	отр.	отр.	отр.
СМЖ				
Цитоз, кл/мм ³	2			
Белок, мг/л	400			
Объективное исследование				
АД, мм рт. ст.	90/70	100/70	120/80	120/80
Пульс, уд./мин.	116	92	84	86
ЧДД, в мин.	24	20	20	18
SaO ₂ (%)	92	92	94	94

нин, билирубин, без значительных изменений. Отмечалось повышение АЛТ в 5 раз, АСТ в 2 раза. Общий анализ мочи без патологии, ацетон в моче не обнаружен. При исследовании спинномозговой жидкости патологических изменений не выявлено. Определялся низкий уровень глюкозы крови – 2,2-2,7 мкмоль/л.

Отсутствие изменений воспалительного характера в результатах исследования спинномозговой, дали основание исключить диагноз менингит. А на основании низкого уровня глюкозы в крови и имеющейся клинической картины заболевания, заподозрена гипогликемическая кома.

Пациент осмотрен эндокринологом: наследственность по сахарному диабету не отягощена, ранее сахарным диабетом не болел, глюкоза крови в пределах 2,2-2,7 ммоль/л. Заключение: гипогликемическая кома. Назначено внутривенное введение глюкозы.

На 2-й день лечения в стационаре состояние больного улучшилось, восстановилось сознание, регрессировали судороги и менингеальные знаки, однако сохраняется заторможенность. Периодически отмечается повышение температуры тела до 37,2-37,4°C в вечернее время, кашель, головная боль, головокружения, слабость, ЧДД 18 в мин., пульс 82 уд. в мин., АД 110/70 мм рт. ст. Печень на 1,5 см ниже реберной дуги, эластичной консистенции. Содержание глюкозы крови поднялось до уровня 2,9-3,1 ммоль/л.

Произведено УЗИ органов брюшной полости,

при котором выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, хронический холестазит, макролиты обеих почек.

На протяжении последующих 5-ти дней лечения больного в стационаре состояние его улучшалось. Нормализовались показатели гемограммы (лейкоциты снизились, СОЭ нормализовалась, тромбоциты повысились) биохимических исследований и непосредственно уровня глюкозы в крови, снизилась, однако сохранялась повышенная АЛТ. Обследования на маркеры вирусных гепатитов (АТ НРV, ПЦР РНК НРV, НВsAg HBV, АТ Ig M HAV) отрицательные. ГГТ – 350 Ед/л, ЩФ – 85 Ед/л.

На 7-й день лечения больной в удовлетворительном состоянии был выписан с диагнозом «грипп, лекарственный гепатит, гипогликемическая кома».

Е.А. Чебалина, В.Н. Жидких, А.И. Салоникиди, А.А. Соколова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

СЛУЧАЙ ПАРАЦЕТАМОЛ-ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Парацетамол (ацетаминофен) содержится более чем в 500 препаратах, продаваемых без рецепта, а также, назначаемых по рецепту. Парацетамол является одним из самых распространенных фармацевтических продуктов, вызывающих лекарственное поражение печени, и отвечает за почти половину случаев острой печеночной недостаточности. Проанализированы литературные данные, посвященные причинам, особенностям и клиническим проявлениям дан-

ной патологии. Описаны предикторы тяжелого поражения печени.

В работе представлен случай токсического действия парацетамола (ацетаминофена), приведшего к возникновению у пациента лекарственного поражения печени и гипогликемии.

Ключевые слова: парацетамол (ацетаминофен), гипогликемия, печеночная недостаточность, лекарственная болезнь.

E.A. Chebalina, V.N. Zhidkikh, A.I. Salonikid, A.A. Sokolova

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

CASE OF PARACETAMOL-INDUCED HYPOGLYCEMIA

Paracetamol (acetaminophen) is contained in over 500 over-the-counter drugs, as well as prescription drugs. Paracetamol is one of the most common pharmaceutical products that cause drug damage to the liver and is responsible for almost half of cases of acute liver failure. Literature data are analyzed on the causes, peculiarities and clinical manifestations of this pathology. Predictors of severe liver damage are described.

The article presents a case of the toxic effect of paracetamol (acetaminophen), which led to the appearance of a drug-induced liver injury and hypoglycemia in the patient.

Key words: paracetamol (acetaminophen), hypoglycemia, liver failure, drug disease.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013; 17: 587-607. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.005
2. Rogalski A.L., Smith K.M. Changing winds: practice implications of acetaminophen regulations. *Orthopedics.* 2009; 32 (10). doi: 10.3928/01477447-20090818-17
3. Herndon C.M., Dankenbring D.M. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014; 28: 109-116. doi: 10.3109/15360288.2014.908993
4. Clark R., Fisher J.E., Sketris I.S., Johnston G.M. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol.* 2012; 12: 11. doi: 10.1186/1472-6904-12-11
5. Murray K.F., Hadzic N., Wirth S., Bassett M., Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47: 395-405. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181709464
6. Michna E., Duh M.S., Korves C., Dahl J.L. Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications. *Pain Med.* 2010; 11: 369-378. doi: 10.1111/j.1526-4637.2010.00811.x
7. Blieden M., Paramore L.C., Shah D., Ben-Joseph R. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014; 7: 341-348. doi: 10.1586/17512433. 2014. 904744
8. McGill M.R., Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res.* 2013; 30: 2174-2187. doi: 10.1007/s11095-013-1007-6
9. Cholongitas E., Theocharidou E., Vasianopoulou P., Betrosian A., Shaw S., Patch D. [et al.] Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Transpl.* 2012; 18: 405-412. doi: 10.1002/lt.23370
10. Craig D.G., Ford A.C., Hayes P.C., Simpson K.J. Systematic review: prognostic tests of paracetamol-induced acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 1064-1076. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04279.x
11. US Food and Drug Administration. Acetaminophen and Hypoglycemia. Available at <https://www.ehealthme.com/ds/acetaminophen/hypoglycemia/>. Accessed: April 08, 2018.
12. Levine M., Pizon A.F., Stellpflug S.J., Wiegand T., Villano J., Peak D.A. [et al.] Hypoglycemia in Acetaminophen-induced hepatic failure: What is the Significance? *Annals of Emergency Medicine.* 2015; 66 (4), Suppl.: S140.
13. Levine M., Stellpflug S.J., Pizon A.F., Peak D.A., Villano J., Wiegand T. [et al.] Hypoglycemia and lactic acidosis outperform King's College criteria for predicting death or transplant in acetaminophen toxic patients. *Clin Toxicol (Phila).* 2018; 5: 1-4.
14. Liu Z.X., Govindarajan S., Kaplowitz N. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology.* 2004;127:1760-1774. doi: 10.1053/j.gastro.2004.08.053
15. Xie Y., McGill M.R., Dorko K., Kumer S.C., Schmitt T.M., Forster J. [et al.] Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 279: 266-274. doi: 10.1016/j.taap.2014.05.010
16. Watkins P.B., Kaplowitz N., Slattery J.T., Colonese C.R., Colucci S.V., Stewart P.W. [et al.] Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: 87-93. doi: 10.1001/jama.296.1.87
17. Schmidt L.E., Dalhoff K., Poulsen H.E. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology.* 2002; 35: 876-882. doi: 10.1053/jhep.2002.32148
18. Dart R.C., Erdman A.R., Olson K.R., Christianson G., Manoguerra A.S., Chyka P.A. [et al.] Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila).* 2006; 44: 1-18. doi: 10.1080/15563650500394571
19. Marzilawati A.R., Ngau Y.Y., Mahadeva S. Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2012; 13: 8. doi: 10.1186/2050-6511-13-8.
20. Mennecozzi M., Landesmann B., Palosaari T., Harris G., Whelan M. Sex differences in liver toxicity-do female and male human primary hepatocytes react differently to toxicants in vitro? *PLoS One.* 2015; 10: e0122786. doi: 10.1371/journal.pone.0122786
21. Budden L.; Vink R. Paracetamol overdose: pathophysiology and nursing management. *Br J Nurs.* 1996; 5: 145-152.
22. Waring W.S., Stephen A.F., Malkowska A.M., Robinson O.D. Acute ethanol coingestion confers a lower risk of hepatotoxicity after deliberate acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med.* 2008; 15: 54-58. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00019.x
23. Altomare E., Leo M.A., Lieber C.S. Interaction of acute ethanol administration with acetaminophen metabolism and toxicity in rats fed alcohol chronically. *Alcohol Clin Exp Res.* 1984; 8: 405-408.
24. Lauterberg B.H., Velez M.E. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut.* 1988; 29: 1153-1157.
25. Lystbaek B.B., Svendsen L.B., Heslet L. Paracetamol poisoning. *Nord Med.* 1995; 110: 156-159.
26. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine.* 2003; 349: 474-485.