

Intoxikácia paracetamolom – kazuistika

Schmidt R.¹, Firment J.¹, Spodník K.², Paľko M.², Jarčuška P.², Veseliny E.², Beňa L.³

¹I. klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny, LF UPJŠ a FNsP Košice, Slovenská republika

²I. interná klinika, LF UPJŠ a FNsP Košice, Slovenská republika

³Dialyzačné oddelenie FNsP, Košice, Slovenská republika

Súhrn

K intoxikácii paracetamolom môže dôjsť veľmi ľahko vzhľadom k jeho dostupnosti. Pri predávkovaní môže nastať závažné poškodenie pečene. Zatiaľ jediným špecifickým antidotom je N-acetylcystein, ktorého podávanie je odporúčané pri predávkovaní paracetamolom. Autori popisujú prípad predávkovania paracetamolom.

Kľúčové slová: paracetamol – N-acetylcystein

Summary

Acetaminophene Intoxication: a Case Report

The acetaminophene intoxication may be very frequent due to an easy availability of the drug. A serious hepatic impairment may occur after overdose. So far, N-acetylcysteine is the only specific antidote recommended. The authors describe the case of an acetaminophene overdose.

Key words: acetaminophene – N-acetylcysteine

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 3, s. 161–165.

Úvod

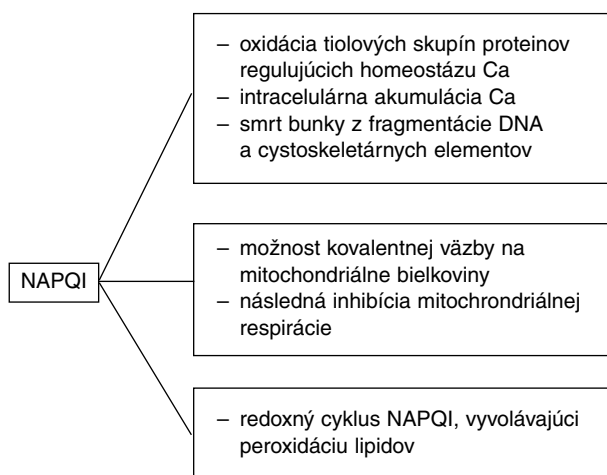
N-acetyl-p-aminophenol, alebo APAP, známy ako paracetamol v európskych krajinách a ako acetaminophen v USA je pravdepodobne najznámejšie analgetikum a antipyretikum. Obsahuje ho približne 86 na Slovensku registrovaných (jedno- aj viaczožkových) prípravkov [1]. Prípravky s obsahom paracetamolu sa v lekárňach vydávajú bez receptu. Podstatne sa zvýšila nekontrolovaná spotreba liekov obsahujúcich paracetamol [2] a pre jeho širokú dostupnosť sú predávkovania časté. Pri dodržiavaní štandardných dávok je to pomerne bezpečný liek, ale sú známe aj prípady toxického poškodenia pečene pri používaní terapeutických dávok. Aj keď počiatočné klinické príznaky pri predávkovaní sú mierne, bez zahájenia promptnej terapie antidotom sa pacienti vystavujú veľkému riziku rozvoja potenciálnej fatálnej nekrózy pečene [3] s jej zlyhaním v priebehu niekoľkých dní. Na prvý prípad pečenej nekrózy vzniknutej po predávkovaní paracetamolom poukázali v roku 1966 Davidson a Eastham [4].

Paracetamol sa v humánnej medicíne používa od roku 1893 pre svoj analgetický a antipyretický efekt, ktorý je sprostredkovaný cez centrálny nervový systém, kde blokuje cyklooxygenázu 2 (COX 2), enzým,

ktorý sa podieľa na produkcii prostaglandínov. Antipyreticky pôsobí priamo v hypotalame [5]. Je to metabolický derivát fenacetínu. Oproti salicylátom má niekoľko výhod: relatívny nedostatok senzibilizácie, absenciu gastrointestinálnej iritácie, neovplyvňuje koaguláciu a nevyvoláva Reyeov syndróm.

Metabolizmus paracetamolu

Paracetamol je metabolizovaný v pečeni (98 %), kde vznikajú neaktívne metabolity konjugáciou s glukuronidom alebo sulfátom a následne vylučované obličkami. Za toxicitu je zodpovedný vysoko reaktívny metabolit N-acetyl-p-benzoquinoneimin (NAPQI) vznikajúci pri reakcii s cytochrómom P450 (4 %), ktorý je sulfhydrylovou skupinou glutathionu redukovaný na netoxickú formu a vylučovaný v moči. Pri nedostatku glutathionu (už pod 30 % normálneho množstva) sa NAPQI viaže s bunkovými bielkovinami a vedie k hepatocelulárnej centrilobulárnej nekróze. Presný mechanizmus hepatotoxicity nie je celkom známy [6] – obr. 1. Pri predávkovaní dochádza ľahko k vyčerpaniu pečenej zásoby glutathionu. Zvýšené riziko je aj pri hladovaní a chronickom alkoholizme. Taktiež dlhodobá liečba barbiturátmi a antituberkulotikami – najmä isoniazidom – môže zvýšiť pravdepodobnosť toxického účinku paracetamolu v dôsledku zvýšenej stimulácie P450 oxidačného systému. V niektorých prípadoch môže byť primárnou



Obr. 1. Mechanizmy toxického účinku NAPQI (N-acetyl-p-benzo-quinoneimin)

klinickou manifestáciou akútne zlyhanie obličiek. Možno je to spôsobené tým, že pri rovnakej príčine, vzniká viac toxických metabolitov v obličkách a menej v pečeni. Taktiež môže dôjsť k toxickému poškodeniu myocytov a buniek pankreasu. Ako antidotum pri intoxikácii sa podáva N-acetylcystein (NAC), ktorého účinnok spočíva v poskytnutí (náhrade) sulfhydrylovej skupiny pre potrebnú reakciu s NAPQI, čo vedie k vzniku netoxickej formy.

Jednorázová terapeutická dávka paracetamolu je 10–15 mg/kg telesnej hmotnosti. Maximálna dávka je 2,5 g/24 hodín. Toxická jednorázová dávka je 150 mg/kg telesnej hmotnosti u detí, u dospelých je to viac ako 7,5g/kg telesnej hmotnosti. Pri dávke nad 25 g je už vysoké riziko úmrtia. Toxický účinok môže nastať aj pri opakovaných dávkach, keď kumulatívna dávka v priebehu 24 hodín prekročí danú hranicu.

Terapeutická hladina paracetamolu v krvi je od 5 do 20 µg/ml a jej maximum je dosiahnuté v priebehu 1–2,5 hodín po požití terapeutickú dávku. Pri požití vyššej dávky je maximálna koncentrácia dosiahnutá po 4 hodinách. Biologický polčas je 1–3 hod. pri terapeutickú dávku, predlžuje sa u pacientov s pečeno-vým ochorením a v starobe. Pri vyšších dávkach je až 12 hodín. Vylučovanie paracetamolu prebieha predovšetkým obličkami: 60 % ako glukuronid, 30 % ako sulfát, v malom množstve ako cysteín alebo v nezmenenej forme. Pri nepoškodennej pečeni je žlčou vylučované len malé množstvo metabolitov, ktoré však v prípade poškodenia stúpa na 40 % vo forme konjugátov s glutathionom.

Klinické príznaky intoxikácie paracetamolom

Pacienti majú vo všeobecnosti prvých 12–24 hodín nešpecifické príznaky ako nauzea, vomitus, nechutenstvo, zvýšené potenie alebo toto obdobie môže byť bezpríznakové. V nasledujúcich 24–48 hodinách dochádza k elevácii transamináz, bilirubínu, predĺženiu protrombínového času (PT) a k začiatku rozvoja zlyhania pečene a obličiek. Pacienti môžu pociťovať bolesti brucha v pravom hornom kvadrante.

Po 48 hodinách sa objavuje manifestné zlyhanie pečene a obličiek. Veľkosť dávky ovplyvňuje rýchlosť nástupu príznakov. V niektorých ťažkých prípadoch sa pečeno-vé zlyhanie môže rozvinúť už počas 12 hodín s nástupom krvácania, hypoglykémie, pečeno-vej encefalopatie, metabolickej acidozy, edému mozgu, sepsy až multiorgánovému zlyhaniu a smrti. Existuje určitá individualita v reakcii na toxický efekt paracetamolu. Asi u 20 % pacientov s toxickou hladinou nemusí dôjsť k poškodeniu pečene.

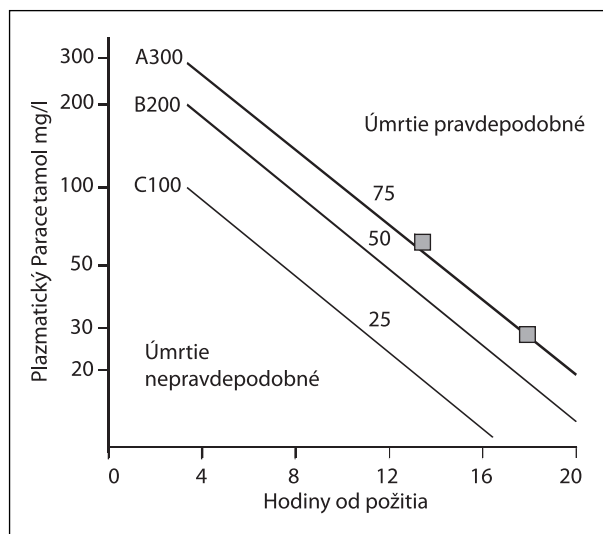
Zhoršenie obličkových funkcií je popisované asi u 1 % prípadov pri predávkovaní paracetamolom [4]. Oligúria môže nastať v priebehu 24–48 hodín po predávkovaní a je často sprevádzaná s bolesťou v lumbálnej oblasti, mikroskopickou hematuriou a proteinuriou. Paracetamol môže spôsobiť analgetickú nefropatiu a chronickú renálnu insuficienciu. Poškodenie obličiek sa môže vyskytnúť aj bez poškodenia pečene [17].

Poškodenie myokardu zahŕňa obraz kardiomyopatie a myokarditídy. V patologickom obraze nachádzame tukovú degeneráciu myocytov, fokálnu nekrózu srdcového svalu, dilatáciu ľavej komory, subendokardálnu nekrózu a fokálnu infiltráciu myokardu neutrofilami. Klinické prejavy poškodenia myokardu sú zriedkavé. Najmä u pacientov v hepatálnej kóme sa môžu objaviť EKG abnormality, ale zmeny ST-segmentu sa u pacientov bez encefalopatie vyskytnú zriedka.

Intoxikácia paracetamolom môže byť komplikovaná aj pankreatitídou, alergickou reakciou, rozvojom disseminovanej intravaskulárnej koagulopatie, nekardiálnym pľúcny edémom, hypofosfatémiou a hyperglykémiou.

Diagnostika a princíp liečby

Základnou diagnostickou metódou je stanovenie hladiny paracetamolu v krvi. Má význam stanovovať ju najskôr po 4 hodinách od požitia. Pre úspešnosť liečby je dôležitý čas od požitia paracetamolu



Obr. 2. Pravdepodobnosť úmrtia na akútne zlyhanie pečene pri otrave paracetamolom podľa jeho plazmatických hladín a času odberu vzorky od požitia Podľa Rumack-Matthewovho nomogramu. Bodmi sú vyznačené hodnoty 67,5 mg/l a 31,1 mg/l.

a veľkosti hladiny paracetamolu v krvi. Ako pomôcka slúži Rumack-Mathtewov nomogram (obr. 2).

Podstata liečby spočíva v zabránení absorpcie z GIT, odstránení látky (metabolitov) z krvi, podaní NAC a transplantácii pečene [7]. Je dôležité začať liečbu čo najskôr, najlepšie do 8–10 hodín po otrave. Čím je neskôr začatá, tým je horšia prognóza prežitia. Aj keď smernice pre použitie NAC sú jasne definované, existuje nejednotnosť názorov výplachu žalúdka a podania aktívneho uhlia pri intoxikácii. Aktívne uhlie, výplach žalúdka a podanie ipekakuany môže znížiť absorpciu paracetamolu, ale klinický úžitok je nejasný. Z toho najlepšou voľbou na zníženie absorpcie paracetamolu sa zdá byť podanie aktívneho uhlia [7]. Najvhodnejšie je podať uhlie do 4 hodín od otravy. Pretrvávajúca nejednotnosť názorov pre veľkosť dávky aktívneho uhlia. Po uplynutí dlhšej doby pravdepodobne už uhlie nebude účinné. Podanie NAC sa zdá byť výhodnejšie ako podanie dimerkaprolu a cysteaminu, ale jeho výhoda oproti methioninu zatiaľ nie je overená. Zatiaľ však nie je jasné, ktorý algoritmus podávania NAC je výhodnejší. Žiadne poznatky nepodporujú použitie hemoperfúzie alebo podanie cimetidinu pri otrave. Transplantácia pečene má veľký potenciál na záchranu života pri fulminantnej hepatitíde, ale je potrebné spresniť výberové kritéria transplantácie pečene a hodnotenie dlhodobého výsledku [7]. NAC je možné podať intravenózne (výhodnejšie) alebo perorálne (zníženie absorpcie pri súčasnom podaní aktívneho uhlia – až o 39 %) [8]. Veľkosť dávky NAC nezávisí od veľkosti hladiny paracetamolu v krvi. Doterajšie odporúčania boli podať 300 mg/kg v priebehu 20 hodín, ale podanie až 980 mg/kg v priebehu 48 hodín sa zdá byť efektívnejšie, najmä ak uplynul dlhší čas od intoxikácie [9]. Spôsob intravenózneho podania: bolus 150 mg/kg t. hm. v 200 ml 5% glukózy počas 15 minút, potom 50 mg/kg t. hm. v 500 ml 5% glukózy v 4-hodinovej infúzii, nakoniec 100 mg/kg t. hm. v 1000 ml 5% glukózy počas 16 hodín. Táto liečba je účinná, pokiaľ je začatá do 8 hodín po otrave a pokračuje sa v nej aspoň 24 hodín [5]. *Per os* je možné podať najprv bolus 140 mg/kg t. hm. formou 5% roztoku. Udržiavacia dávka je 70 mg/kg t. hm každé 4 hodiny, celkovo 17 dávok. Ak pretrvávajú toxická hladina paracetamolu v plazme, treba podať všetkých 17 dávok [3, 10]. V súčasnosti mnoho medicínskych toxikológov odporúča liečbu NAC aj u pacientov, u ktorých uplynul čas od intoxikácie viac ako 24 hodín, pokiaľ je stále prítomná hladina paracetamolu v sére a sú jasné prejavy pečenej toxikácie (zvýšená hodnota transamináz, celkového bilirubínu a predĺžený protrombínový čas) [11].

NAC je pomerne bezpečný liek. Medzi jeho nežiadúce účinky patrí bronchospazmus (najmä u astmatikov), zriedkavo nauzea, vomitus, cefalea, žihľavka, výnimočne anafylaktická reakcia. Riziko z týchto vedľajších účinkov je však zanedbateľné oproti riziku z nepodania NAC pri otrave paracetamo-

lom. Je taktiež indikovaný aj pri otrave paracetamolom v tehotenstve. Paracetamol (nie však konjugované metabolity) a NAC prestupujú placentou, ale u novorodencov neboli zistené poruchy funkcie pečene [10]. Avšak pre plod predstavuje predávkovanie zvýšené riziko vzniku poškodenia pečene, pretože fetálna pečeň vytvára toxické metabolity prostredníctvom oxidácie. Výrobca odporúča nepodávať NAC pri existujúcej encefalopatii pre jej teoretické zhoršenie, ale štúdie poukázali na jeho bezpečnosť aj napriek tomuto odporúčaniu [12, 13]. Názory na použitie mimotelových eliminačných metód sú nejednotné, ale ak dôjde k zlyhaniu obličiek, sú potrebné. V poslednom období sa experimentuje s použitím albuminovej dialýzy (systém MARS – molecular absorbant recirculating system) [18].

Počas liečby je dôležité denné laboratórne sledovanie AST, ALT, bilirubínu (aj konjugovaného), glykémie, močoviny v sére a protrombínového času. Nepriaznivým ukazovateľom pravdepodobnej mortality a súčasne potreby transplantácie pečene je aj acidémia. Až u 95 % prípadov úmrtí bez transplantácie pečene bolo dokázané pH menej ako 7,30 [14]. Medzi ďalšie indikátory nepriaznivej prognózy patria: prítomnosť renálnej insuficiencie, hepatálna encefalopatia III. a IV. stupňa a markantné predĺženie protrombínového času. Pereira et al. zistili, že hladina faktora V menej ako 10 % normálu indikuje zlú prognózu (91% mortalita) a pomer faktora VIII k faktoru V menej ako 30 indikuje dobrú prognózu (100% prežitie) [15]. Transplantácia pečene je indikovaná pri fulminantnom zlyhaní pečene, ktoré nereaguje na konvenčnú liečbu. Podávanie NAC je možné ukončiť, ak aspoň 72 hodín je hladina paracetamolu v plazme netoxická a pacient nemá príznaky zlyhania pečene alebo až do normalizácie funkcie pečene, jej transplantácie. Pacienti s touto otravou si samozrejme vyžadujú intenzívnu starostlivosť a interdisciplinárnu spoluprácu. V diferenciálnej diagnostike je treba myslieť na intoxikáciu paracetamolom pri fulminantnom zlyhaní pečene alebo akútnej hepatitíde.

Od roku 1997 do roku 2003 bolo na Slovensku 248 intoxikácií paracetamolom podľa údajov Toxikologického informačného centra (TIC) v Bratislave [16] – tabuľka 1. Nie je možné zistiť, koľko z toho bolo život ohrozujúcich a či dané číslo predstavuje všetky intoxikácie na Slovensku od roku 1997.

Kazuistika

V júli 2004 sme o 7.15 hod. prijali na našu kliniku 29-ročného pacienta, psychiatricky dispenzarizovaného, ktorý v podvečer predchádzajúci deň medzi 18.00–19.00 hod. zjedol 7 celých balení Paralenu á 500 mg tbl (35 gramov !!!) zo suicidálnym úmyslom. Iné lieky a ani alkohol nepožil. Za tým zjedol krajec chleba a vypil pohár čaju. Ráno po prebudení 4 razy zvracal, hnačky nemal. Pacient bol pri prijatí kardiopul-

Tabuľka 1. Počet hlásených intoxikácií paracetamolom na Slovensku.

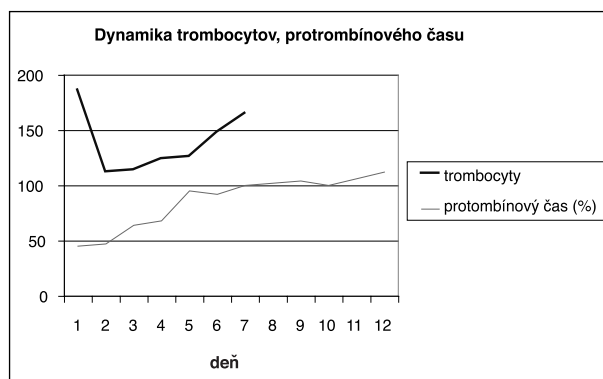
Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Spolu
Počet	40	33	32	29	38	43	33	248

monálne kompenzovaný, GCS 15 bodov, cítil sa slabo, bol anikterický, udával bolesť v oblasti žalúdka. Brucho bolo priehmatné, mal palpačnú citlivosť v epigastriu, hepar presahovala rebrá o +1cm, lien bola nehmata-telná, bol bez peritoneálneho dráždenia. Výplach žalúdka vykonaný nebol vzhľadom na ubehnutý čas od intoxikácie a udávané zvracanie. Napriek tomu, že nebol výsledok z laboratórnych vyšetrení, pacientovi mal podané živočíšne uhlie (Carbantox) 10 tbl p. o. po 4 hod., laktulózu 2 x 1 10ml, 20% glukózu do centrálnej žily a hepatoprotektíva. Zahájili sme podávanie NAC (prípravok ACC injekt®) v úvodnej dávke: 150 mg/kg t. hm. riedených do 100 ml 5% glukózy (40 ampúl) podaných počas 15 minút i. v., potom 50 mg/kg t. hm. do 500 ml 5% glukózy (13 ampúl) podaných počas 4 hodín a posledná dávka bola 100 mg/kg t. hm. do 1000 ml 5% glukózy v priebehu 16 hodín i. v. Spolu to bolo 300 mg/kg/24 hodín. Ďalšie 2 dni hospitalizácie sme pokračovali v dávke 150 mg/kg t. hm./24 hodín (40 ampúl) do 200 ml 5% glukózy i. v. až do preloženia pacienta. Prvý výsledok z toxikológie uvádzal hladinu paracetamolu v krvi 67,5 mg/l, čo bola hodnota asi po 13 hodinách od intoxikácie. Umiestnenie tejto hodnoty do Rumack-Mathtewovho nomogramu znamenalo, že pacient sa nachádzal na hranici pásma vysokého rizika smrti. Po konzultácii s hepatológom sme pristúpili aj k eliminačnej liečbe (hemodialýza + hemoperfúzia), ktorá trvala len 2 hodiny pre technický problém v prie-toku cez dialyzačnú kanylu. Napriek tomu hladina paracetamolu v plazme mala klesajúcu tendenciu. V priebehu 30 hodín od prijatia došlo k vyše 12-násob-nému poklesu hladiny paracetamolu v krvi, ďalšie monitorovanie nebolo potrebné (tab. 2). Pacienta sme v stabilizovanom stave na 3. deň hospitalizácie po dohode s hepatológom preložili na internú kliniku. Ďalšie 2 dni pacient dostával NAC v dávke 150 mg/kg hmotnosti v priebehu 24 hodín v kontinuálnej infúzii 5% glukózy. Vzhľadom na výrazné zvýšenie transami-náz sme NAC podávali ešte ďalších 5 dní v dávke 75 mg/kg hmotnosti za 24 hodín v kontinuálnej infúzii 5% glukózy, súčasne pacient dostával intravenóznou hepa-toprotektívnu liečbu. Hodnota percentuálneho pro-trombínového času pacienta bola v prvých 24 hodi-nách od prijatia do nemocnice znížená pod hodnotu 50 %, normalizovala sa na 5. deň hospitalizácie. Počas hospitalizácie sa objavila trombocytopénia, ktorá sa upravila na 7. deň hospitalizácie (graf 1). Žiadne preja-vy krvácania neboli prítomné. Hodnoty transamináz dosiahli maximum na 3. deň hospitalizácie, ALT bolo zvýšené približne na 30-násobok hornej hranice nor-my. Postupne nastal pokles aktivity transamináz, AST sa normalizovalo na 8. deň liečby, hodnota ALT bola približne 2-násobne zvýšená pri ukončení hospitalizá-cie na internej klinike (graf 2). Hodnota bilirubínu bola

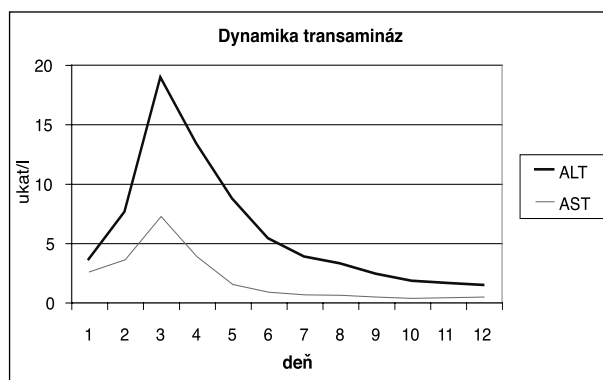
Tabuľka 2. Hladina paracetamolu v krvi

1. deň	čas: 07.15 hod	67.5 mg/l	čas: 13.30 hod	31.1 mg/l	čas: 18.00 hod	19.0 mg/l
2. deň	čas: 08.00 hod	7.01 mg/l	čas: 14.00 hod	5.24 mg/l	—	
3. deň	Pacient ráno preložený na internú kliniku.					

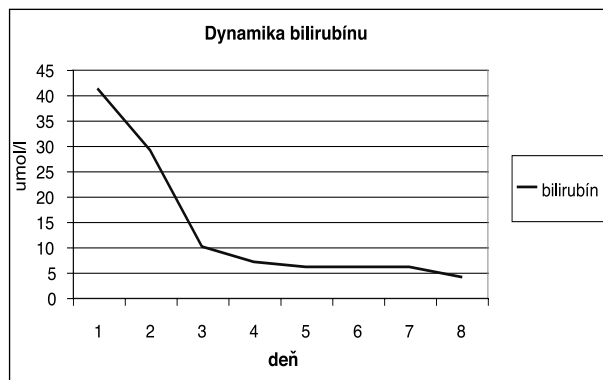
Vysvetlivky: čas – čas odberu vzorky, normálna referenčná hodnota je 7–17 mg/l.



Graf 1. Dynamika trombocytov a protrombínového času v priebehu liečby intoxikácie paracetamolom



Graf 2. Dynamika transamináz v priebehu liečby intoxikácie paracetamolom



Graf 3. Dynamika bilirubínu v priebehu liečby intoxikácie paracetamolom

zvýšená iba mierne a normalizovala sa v priebehu 2. dňa hospitalizácie (graf 3). Pomer konjugovaného/celkového bilirubínu ostal zachovaný (pod 50 %). Zvýšenie glykémie sme zaznamenali len 1 raz, bez nutnosti jej korekcie inzulínom. Hladiny amoniaku, cholinesterazy, urey a kreatinínu boli počas celej hospitalizácie v referenčných hodnotách. U pacienta sme nezaznamenali metabolickú acidózu. Liečba viedla k úprave klinického stavu aj

laboratórnych parametrov, liečbu na psychiatrickej klinike pacient odmietol. Týždeň po prepustení z internej kliniky boli pri ambulantnej kontrole zistené normálne hodnoty krvného obrazu, hepatálnych testov, bilirubínu aj hemokoagulačných parametrov.

Diskusia

Hladina paracetamolu v krvi po približne 13 hodinách od otravy bola 67,5 mg/l, čo podľa nomogramu znamenalo vysokú pravdepodobnosť úmrtia. Tu sa vynára otázka, či je táto hodnota po 13 hodinách skutočne výsledkom požití udaného množstva paracetamolu. Napriek tomu, že bolo ťažko objektivizovať, či pacient skutočne zjedol udané množstvo paracetamolu, začali sme liečbu podávaním NAC (riziko z nežiadúcich účinkov je podstatne menšie ako nepodanie NAC). Po nasadení liečby hladina klesala, napriek tomu ostávala v pásme vysokého rizika. Počas hospitalizácie na našej klinike bol pacient pri vedomí, nemal klinické prejavy hepatálnej encefalopatie. Z klinických prejavov intoxikácie paracetamolom, popisovaných v literatúre, sa u nášho pacienta vyskytla nevoľnosť, zvracanie, bolesť brucha. Klinický stav pacienta, ani laboratórne nálezy nepotvrdili diagnózu fulminantného zlyhania pečene. Priaznivý vývoj stavu pacienta aj napriek fatálnym hladinám paracetamolu v krvi možno dávať do súvislosti s predpokladanou dobrou detoxikačnou schopnosťou pečene (dostatok sulfhydrylových skupín, dobré zásoby glutathionu).

Záver

Pri voľnom predaji liekov obsahujúcich paracetamol môžeme očakávať vyšší počet intoxikácií touto látkou. Po určení diagnózy je potrebné starostlivo monitorovať klinický stav pacienta, hladiny paracetamolu v plazme, hemokoagulačné parametre, hladiny bilirubínu, transamináz, urey, kreatinínu a acidobázickú rovnováhu. Dominantné miesto v liečbe intoxikácie paracetamolom má podávanie N-acetylcysteínu, ako účinnej a relatívne lacnej terapie. Klinický stav pri prejavoch zlyhávania pečene je vhodné konzultovať s hepatológom. Pri fulminantom zlyhaní pečene prichádza do úvahy transplantácia pečene. Včas začatá a správne realizovaná liečba intoxikácie paracetamolom zlepšuje prežívanie pacientov s touto diagnózou. S prihliadnutím na dostupnosť, toxicky potenciál paracetamolu (nízky terapeutický index) a relatívnu obtiažnosť rýchlej transplantácie pečene je vhodné požiadať jeho staňovanie v prípade každej suspektnéj intoxikácie.

Literatúra

1. **Plačková, S.** Činnosť toxikologického informačného centra. *Med. monitor*, 2004, 3, s. 1–7.
2. **Plačková, S.** Intoxikácia paracetamolom. *Slovakofarma revue*, 2001, 11, s. 114–116.
3. **Ryskamp, P. R., Taylor, W. R.** *Toxicology: Specific drugs and poisons*. In Civetta, M. J. et al. *Critical Care*, the 3rd edition, Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers 1997, p. 1483–1486.
4. **Schonwald, S.** *Medical toxicology: A synopsis and study guide*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2001, p. 82–85.
5. **Ševela, K., Ševčík, R., Kraus, R. et al.** Akutní intoxikace v intenzivní medicíně. 1.vydanie, Praha : Grada Publishing 2002, p. 194–197.
6. **Kieslichová, E., Zazula, R., Tyl, T.** Intoxikace paracetamolom. *Anest. neod. Péče*, 2000, 4, s. 170–174.
7. **Brok, J., Buckley, N., Gluud, C.** *Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose (Cochrane review)*. The Cochrane Library, Issue 3, 2004, Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd. 2004.
8. **Elkins, B. R., Ford, D. C., Thompson M. B. et al.** The effect of activated charcoal on N-acetylcysteine absorption in normal subjects. *Am. J. Emerg. Med.*, 1987, 5, p. 483.
9. **Smilkstein, M. J., Bronstein, A. C., Linden, C. et al.** Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann. Emerg. Med.*, 1991, 20, p. 1058.
10. **Firment, J., Studená, A.** *Anesteziológia a intenzívna medicína*. LF UPJŠ Košice, 1. vydanie, 2001, 256 s.
11. **Tucker, J.** Toxicity, Acetaminophene, last updated: December 12, 2003.
12. **Harrison, P., Wendon, J., Gimson, A. et al.** Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, p. 1852.
13. **Harrison, P., Keays, R., Bray, G. et al.** Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*, 1990, 1, p. 1572.
14. **O'Grady, J. G., Alexander, G., Hayllar, K. et al.** Early indicators of prognosis of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989, 97, p. 439.
15. **Pereira, L., Langley, P., Hayllar, K. et al.** Coagulation factor V and VII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut*, 1992, 33, p. 98.
16. Toxikologické informačné centrum, Klinika pracovného lekárstva a toxikológie, FNŠP ak. L. Dérera, Limbová 5, 833 05 Bratislava, tic@healthnet.sk.
17. **Seyffart, G.** *Poison index: The treatment of acute intoxication*. 4. edition, Pabst Science Publishers 1997, p. 520–529.
18. **McIntyre, Ch. W.** Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17, p. 316–317.

Došlo 1. 11. 2004.

Přijato 15. 2. 2005.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Roman Schmidt
I. KAIM FNŠP
Tr. SNP 1
040 01 Košice
Slovenská republika
e-mail: rschmidt@post.sk