



# Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом

А. Ю. СИМОНОВА<sup>1,3</sup>, М. М. ПОЦХВЕРИЯ<sup>1,2</sup>, М. В. БЕЛОВА<sup>1,2</sup>, К. К. ИЛЬЯШЕНКО<sup>1,3</sup>, В. В. КУЛАБУХОВ<sup>1</sup>, Л. Р. АСАНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва, РФ

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, РФ

<sup>3</sup> Научно-практический токсикологический центр Федерального медико-биологического агентства России, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Ацетилцистеин (АЦЦ) является эффективным антидотом при отравлении парацетамолом. Существуют различные схемы его применения – при этом в настоящее время отсутствуют сведения о наиболее приоритетной из них при данной патологии. Немногочисленные исследования указывают на эффективность 12-часового протокола введения АЦЦ при отравлениях парацетамолом. Однако для внедрения в мировую практику модифицированной 12-часовой схемы не хватило обоснований.

**Цель** – сравнение эффективности применения 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлениях парацетамолом.

**Материалы и методы.** Обследованы 43 пациента с острым отравлением парацетамолом. Исследуемую группу (проспективную) составили 23 больных, которым проводили 12-часовой протокол АЦЦ, в группу сравнения (ретроспективную) с использованием 21-часового протокола АЦЦ вошли 20 пациентов. Группы были сопоставимы. Конечными точками являлись: уровень АЛТ в крови, частота аллергических реакций, длительность лечения в реанимации, срок нахождения в стационаре.

**Результаты.** 12-часовой и 21-часовой протоколы внутривенного введения АЦЦ при отравлении парацетамолом одинаково эффективны в отношении профилактики поражения печени, о чем свидетельствовали результаты исследования: в обеих группах при раннем начале введения антидота (в первые 8 часов) повышения уровня АЛТ не было отмечено. Применение 12-часового протокола внутривенного введения АЦЦ приводит к сокращению срока пребывания в реанимационном отделении в 1,5 раза ( $p = 0,001$ ), длительности лечения в стационаре в 1,3 раза ( $p = 0,034$ ) по сравнению 21-часовым протоколом. Частота возникновения аллергических реакций при проведении 21-часового протокола введения АЦЦ составляла 10%, при 12-часовой схеме АЦЦ аллергических реакций отмечено не было.

**Выводы.** Полученные данные показывают, что оба протокола введения АЦЦ при раннем их применении одинаково эффективны в профилактике токсического поражения печени, при этом введение АЦЦ по 12-часовому протоколу приводит к меньшему числу нежелательных реакций, сокращению срока пребывания в реанимации и длительности госпитализации.

**Ключевые слова:** отравление парацетамолом, токсикология, лечение отравления парацетамолом, ацетилцистеин, антидотная терапия, острое отравление

**Для цитирования:** Симонова А. Ю., Поцхверия М. М., Белова М. В., Ильяшенко К. К., Кулабухов В. В., Асанова Л. Р. Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 46–53. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53.

## Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning

A. YU. SIMONOVA<sup>1,3</sup>, M. M. POTSKHVERIYA<sup>1,2</sup>, M. V. BELOVA<sup>1,2</sup>, K. K. ILYASHENKO<sup>1,3</sup>, V. V. KULABUHOV<sup>1</sup>, L. R. ASANOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Research and Applied Toxicology Center of Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

**Background.** Acetylcysteine (ACC) is an effective antidote for paracetamol poisoning. There are various schemes for its application. At the same time, there is currently no information about the most priority of them in this pathology. Few studies indicate the effectiveness of the 12-hour protocol for ACC administration in paracetamol poisoning. However, there were not enough justifications for the introduction of a modified 12-hour scheme into world practice.

**The objective** was to compare the effectiveness of the 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning.

**Materials and methods.** 43 patients with acute paracetamol poisoning were examined. The study group (prospective) consisted of 23 patients who underwent the 12-hour ACC protocol; the comparison group (retrospective) with the 21-hour ACC protocol included 20 patients. Groups were comparable. The endpoints were: ALT blood level, the frequency of allergic reactions, the duration of treatment in the ICU, the duration of stay in the hospital.

**Results.** The 12-hour and 21-hour protocols for intravenous administration of ACC in case of paracetamol poisoning are equally effective in preventing liver damage, as evidenced by the results of the study: in both groups, when the antidote was started early (in the first 8 hours), there was no increase in ALT levels. The use of the 12-hour protocol for intravenous administration of ACC leads to a reduction in the duration of stay in the ICU by 1.5 times ( $p = 0.001$ ), the duration of hospital treatment by 1.3 times ( $p = 0.052$ ) compared to the 21-hour protocol. The frequency of allergic reactions during the 21-hour protocol of ACC administration was 10%; with the 12-hour ACC scheme, no allergic reactions were noted.

**Conclusions.** The data obtained show that both protocols for the administration of ACC, when used early, are equally effective in preventing toxic liver damage, while the administration of ACC according to the 12-hour protocol leads to fewer adverse reactions, a reduction in the duration of stay in the ICU and the duration of hospitalization.

**Key words:** paracetamol poisoning, toxicology, treatment of paracetamol poisoning, acetylcysteine, antidote therapy, acute poisoning

**For citation:** Simonova A. Yu., Potshkveriya M. M., Belova M. V., Ilyashenko K. K., Kulabuhov V. V., Asanova L. R. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 4, P. 46–53. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53.

Для корреспонденции:  
Анастасия Юрьевна Симонова  
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru

For correspondence:  
Anastasia Yu. Simonova  
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru

## Введение

Парацетамол (ацетаминофен) является широко используемым безрецептурным жаропонижающим и болеутоляющим препаратом [2–4, 9]. Прием парацетамола является безопасным в терапевтических дозах, однако его передозировка приводит к развитию печеночной недостаточности, что было установлено в 1966 г. В настоящее время отравление парацетамолом является наиболее частой причиной поражения печени в развитых странах [1, 7, 9, 15].

Ацетилцистеин (АЦЦ) является антидотом при отравлении парацетамолом. Механизм его действия заключается в восполнении запасов глутатиона печени. Назначается АЦЦ при наличии риска поражения печени. При этом он наиболее эффективен в случае начала его введения в первые 8 часов после приема парацетамола. Ключом к эффективному лечению является начало антидотной терапии до повышения уровня аминотрансфераз печени в крови.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования по изучению эффективности АЦЦ для профилактики поражения печени по этическим соображениям. Однако ряд исследований доказывает высокую эффективность раннего введения АЦЦ, т. е. в первые 8 часов от момента приема парацетамола; наряду с этим установлено его положительное влияние в случае уже развившейся печеночной недостаточности [13, 14]. Между исследователями продолжаются споры о наиболее эффективном способе и продолжительности введения АЦЦ. Существуют различные схемы его применения. Наиболее часто используются 20-часовые и 21-часовые схемы внутривенного введения АЦЦ. От перорального введения препарата клиницисты отказываются и предпочтение отдают внутривенному введению, поскольку курс терапии значительно короче (20–21 час против 72 часов). В литературе имеются сообщения об эффективности 12-часового протокола при отравлении парацетамолом (SNAP) [16]. Отмечено, что данная схема введения АЦЦ также эффективна по сравнению с 21-часовым протоколом, технически упрощает его введение и уменьшает количество побочных явлений. Несмотря на то, что режим SNAP был описан в токсикологических базах, в том числе TOXBASE, пока он не внедрен в мировую практику, поскольку эффективность не считается достаточно доказанной [15].

**Цель** – сравнить эффективность применения 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлениях парацетамолом.

## Материалы и методы

Проведено проспективное одноцентровое исследование с ретроспективной группой сравнения на базе

отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н. В. Склифосовского в период 2021–2022 гг., одобренное комитетом по био-медицинской этике (протокол № 2-21 от 29.03.2021 г.).

### Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты с острым отравлением парацетамолом после однократного приема токсической дозы;
- 2) возраст от 18 до 65 лет;
- 3) наличие показаний к назначению антидотной терапии: концентрация парацетамола выше «лечебной» линии по номограмме Рамэка – Мэтью 150 [12], при неизвестном времени приема обнаружение концентрации парацетамола в крови более 10 мкг/мл, при приеме парацетамола в анамнезе и наличия признаков поражения печени.

### Критерии невключения в исследование:

- 1) обнаружение при химико-токсикологическом исследовании других токсичных веществ в диапазоне выше терапевтического;
- 2) концентрация парацетамола ниже «лечебной» линии по номограмме Рамэка – Мэтью (150), что указывало на низкий риск развития поражения печени;
- 3) возраст старше 65 лет.

Пациентам исследуемой группы проводили внутривенное введение АЦЦ по 12-часовому протоколу: I этап – 100 мг/кг в течение 2 часов, II этап – 200 мг/кг в течение 10 часов. Суммарная доза составила 300 мг/кг. После проведения 12-часовой схемы введения АЦЦ осуществляли контроль сыровоточного уровня парацетамола, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови. В случае обнаружения парацетамола в крови более 20 мкг/мл или повышения уровня АЛТ и АСТ более чем в 2 раза от референтных значений, продолжали введение АЦЦ по 20-часовому двухэтапному протоколу (I этап – 200 мг/кг в течение 4 часов, 100 мг/кг в течение 16 часов) [16]. В группе сравнения (ретроспективной) пациентам внутривенно вводили ацетилцистеин по 21-часовому протоколу в 3 этапа: I – насыщающая доза АЦЦ в первые 60 мин (150 мг/кг), II – поддерживающая доза 50 мг/кг в течение 4 часов, III этап – 100 мг/кг в течение 16 часов. Суммарная доза составила также 300 мг/кг. При повторном обнаружении в крови концентрации парацетамола более 10 мкг/мл через 21 час после начала введения АЦЦ или повышения АЛТ и АСТ более чем в 2 раза от референтных значений продолжали внутривенное введение АЦЦ по 21-часовому протоколу. В случае отсутствия необходимости проведения детоксикационной и антидотной терапии пациенты были переведены из реанимационного отделения в отделение острых отравлений.

Первичной конечной точкой являлось повышение концентрации АЛТ в крови выше референтных значений. Также проводили оценку длительности лечения в реанимационном отделении, срок пребывания в стационаре.



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Пациентам обеих групп при поступлении в стационар начинали вводить внутривенно АЦЦ (I этап). После получения концентрации определяли риск развития гепатотоксического эффекта (при известном времени приема парацетамола). С этой целью использовали номограмму Рамэка – Мэтью («лечебная» линия 150): прямая линия («лечебная» линия) начинается от 150 мкг/мл (через 4 часа от момента приема), проходит через 37,5 мкг/мл (через 12 часов) и заканчивается в точке 4,7 мкг/мл (через 24 часа). «Лечебная» линия соответствует критическим значениям концентрации парацетамола в крови, при которых риск поражения печени высок и необходимо применение антидотной терапии [12]. В случае отсутствия данных о времени приема парацетамола ориентировались на концентрацию парацетамола и уровень АЛТ, АСТ в крови пациентов.

В каждом конкретном случае для сравнения концентраций парацетамола в крови больных был рассчитан индекс парацетамола (ИП) в связи с тем, что временной диапазон от момента приема препарата до химико-токсикологического исследования у каждого пациента был разным. ИП для отдельного больного рассчитывали как соотношение сывороточной концентрации парацетамола к уровню парацетамола, соответствующего «лечебной» линии по номограмме Рамэка – Мэтью 150, в данное время.

Концентрацию парацетамола в крови у всех пациентов определяли при поступлении в стационар методом хромато-масспектрометрии на приборе Agilent 7890В с масс-селективным детектором 5977В

после экстракционного выделения из крови, а также повторно после проведения 12-часового или 21-часового протокола внутривенного введения АЦЦ.

*Статистическая обработка материала* выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Шапиро – Уилка ( $n \leq 50$ ). В связи с тем, что распределение было ненормальным, определяли медиану (Me), 25 и 75 перцентили в виде Me ( $Q_1; Q_3$ ). Категориальные данные представлены в виде  $n$  (%). Сравнение количественных данных между группами проводили с использованием критерия Манна – Уитни (кр. M–W) (независимые группы). Для сравнения категориальных данных между группами применяли точный критерий Фишера. Уровень значимости был принят как  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование были включены 43 пациента с отравлением парацетамолом (ацетаминофеном): исследуемую группу составили 23 пациента, в группу сравнения вошли 20 больных (рис. 1).

Оценка общей характеристики пациентов показала, что группы были сопоставимы по возрасту, гендерной принадлежности и другим показателям, в том числе по количеству пациентов с отравлением «массивными» дозами парацетамолом (более 30–40 г или выше линии номограммы 300 мкг/мл), при которых, согласно ряду исследований не всегда эффективен «классический» 21-часовой протокол

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов**

*Table 1. General characteristics of patients*

Показатель	Исследуемая группа (12-часовой протокол АЦЦ)	Группа сравнения (21-часовой протокол АЦЦ)	Р
Количество пациентов, <i>n</i>	23	20	
Возраст, годы Me (Q1;Q3)	22,0 (19,0; 26,0)	21,5 (20,0; 32,0)	0,864
Мужчины, <i>n</i> (%)	5 (21,7)	4 (20)	1,0
Женщины, <i>n</i> (%)	18 (78,3)	16 (80)	1,0
Число пациентов с исходно повышенными уровнями АЛТ и АСТ в крови (более 50 Ед/л), <i>n</i> (%)	1 (4,3)	4 (20)	0,167
Время от момента приема до госпитализации в стационар, ч, Me (Q1;Q3)	4,0 (2,5; 7,0)	6,0 (2,0; 14,5)	0,494
Индекс парацетамола, Me (Q1;Q3)	2,30 (1,15; 5,20)	2,67 (1,46; 5,45)	0,693
Введение активированного угля, <i>n</i> (%)	14 (61)	11 (55)	0,763
Число пациентов с отравлением «массивной» дозы	2 (8,7)	2 (10)	1,0

**Таблица 2. Результаты оценки клинических критериев эффективности у пациентов с острым отравлением парацетамолом**

*Table 2. Results of evaluation of clinical efficacy criteria in patients with acute paracetamol poisoning*

Показатель	Исследуемая группа (12-часовой протокол АЦЦ) ( <i>n</i> = 23)	Группа сравнения (21-часовой протокол АЦЦ) ( <i>n</i> = 20)	р
Число пациентов с повышением АЛТ выше референтных значений после введения АЦЦ, <i>n</i> (%)	3 (13)	6 (30)	0,263
Повторное проведение протокола АЦЦ, <i>n</i> (%)	4 (17,4)	6 (30)	0,473
Тошнота, рвота при введении АЦЦ, <i>n</i> (%)	8 (34)	10 (50)	1,000
Аллергическая реакция при введении АЦЦ, <i>n</i> (%)	0	2 (10)	0,210
Гемодиализ, <i>n</i> (%)	0	0	–
Летальность, <i>n</i> (%)	0	0	–

**Таблица 3. Результаты оценки поражения печени у пациентов с исходным уровнем АЛТ в крови в пределах референтных значений**

*Table 3. Results of assessing liver damage in patients with initial blood levels of ALT within the reference values*

Показатель	Исследуемая группа (12-часовой протокол АЦЦ)	Группа сравнения (21-часовой протокол АЦЦ)	Р
Количество пациентов, <i>n</i>	22	16	–
Увеличение уровня АЛТ до 150 Ед/л, <i>n</i> (%)	2 (9,1%)	0	0,499
Увеличение уровня АЛТ более 150 Ед/л, <i>n</i> (%)	0	2 (12,5)	0,171
Всего пациентов с увеличением АЛТ выше референтных значений	2 (9,1)	2 (12,5)	1,000

АЦЦ и, вероятно, необходимо увеличивать дозу АЦЦ [5, 6, 8, 10] (табл. 1).

Анализ полученных данных показал, что в исследуемой группе число пациентов, у которых наблюдали гепатотоксический эффект, было 3 (1 – с исходно повышенным уровнем АЛТ в крови) против 6 (у 4 исходно были повышен уровень АЛТ в крови) в группе сравнения. Повторное проведение внутривенного введения АЦЦ потребовалось в 4 случаях в исследуемой группе, в группе сравнения у – 6 больных. Статистически значимых различий между группами не было (табл. 2).

Развитие печеночной энцефалопатии, острого почечного повреждения ни в одном случае не зарегистрировано, гемодиализ никому из пациентов обеих групп не проводили. Показаний для трансплантации печени не было. Летальных исходов не было. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Следует отметить, что в исследуемой группе в 34% случаев наблюдали тошноту

у пациентов, в группе сравнения – в 50%. Вероятно, это было обусловлено либо побочным действием при введении насыщенной дозы АЦЦ, либо клиническим проявлением после приема токсической дозы парацетамола. У 2 пациентов в группе сравнения установлено развитие аллергических реакций при введении насыщенной дозы АЦЦ. В исследуемой группы пациентов с аллергическими проявлениями не было.

Для сравнительной оценки эффективности 2 режимов введения АЦЦ при отравлении парацетамолом отдельно проводили анализ пациентов, у которых исходный уровень АЛТ в крови был в пределах референтных значений. В исследуемой группе у 2 пациентов обнаружено повышение АЛТ более 40 Ед/л (71 Ед/л, 59 Ед/л), в группе сравнения – аналогично у 2 пациентов, однако более 150 Ед/л (826 Ед/л и 1322 Ед/л) (табл. 3). Во всех случаях время от момента приема парацетамола до начала введения АЦЦ составило более 8 часов, в одном случае в группе сравнения достигало 24 часов.

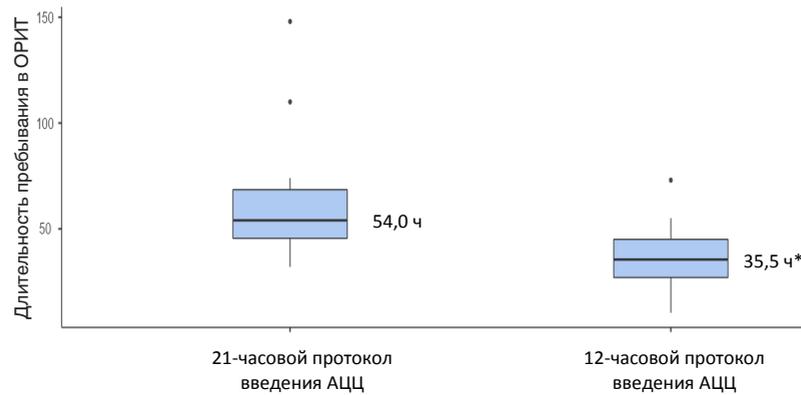


Рис. 2. Диаграмма размаха длительности пребывания в ОРИТ в зависимости от протокола введения АЦЦ: \* – различия показателей статистически значимы между группами ( $p < 0,05$ )

Fig. 2. Diagram of the range of duration of stay in the ICU depending on the protocol for the introduction of ACC: \* – differences in indicators are statistically significant between groups ( $p < 0.05$ )

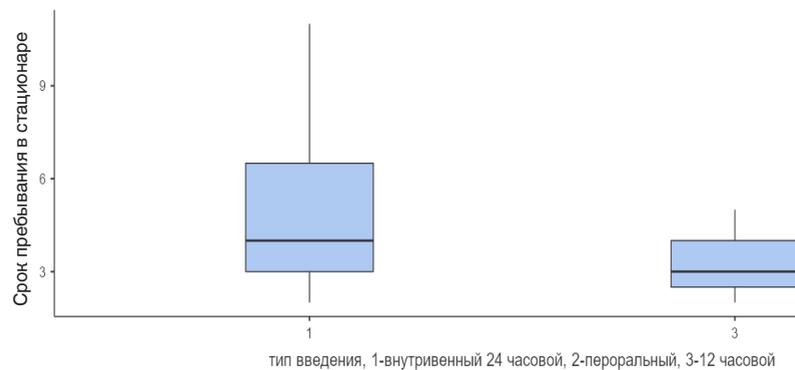


Рис. 3. Диаграмма размаха срока пребывания в стационаре в зависимости от протокола введения АЦЦ: \* – различия показателей статистически значимы между группами ( $p < 0,05$ )

Fig. 3. Diagram of the range of duration of stay in the hospital, depending on the protocol for the introduction of ACC: \* – differences in indicators are statistically significant between groups ( $p < 0.05$ )

Мы отдельно проанализировали пациентов с отравлением парацетамолом «массивными» дозами (2 пациента в исследуемой группе, 2 – в группе сравнения). Им проводили антидотную терапию аналогично другим пациентам в группах; при этом всем больным с «массивной» передозировкой потребовалось повторное введение АЦЦ по протоколу. В группе сравнения у 2 пациентов наблюдали развитие поражения печени, время от момента приема парацетамола до введения АЦЦ составило 17 часов у одного больного и 24 часа у второго. В исследуемой группе у 2 пациентов была начата антидотная терапия через 4 часа с момента приема парацетамола, повторное введение АЦЦ по 20-часовому протоколу проводили в связи с высокой концентрацией парацетамола в крови (более 20 мкг/мл) после окончания 12-часового протокола. Гепатотоксического эффекта у них не наблюдали.

Статистический анализ показал, что медиана срока нахождения в ОРИТ при проведении 12-часового протокола внутривенного введения АЦЦ составляет 35,5 (27,0; 45,0) часов против 54,0 (45,5; 68,5) часов ( $p = 0,001$ ) в группе сравнения (рис. 2).

Медиана длительности пребывания в стационаре составила при 12-часовом протоколе АЦЦ 3,0 (2,5; 4,0) против 4,0 (3,0; 6,5) суток ( $p = 0,034$ ) у лиц сравниваемой группы (рис. 3).

### Обсуждение

АЦЦ является высокоэффективным антидотом при отравлении парацетамолом [3, 4, 9, 11]. Согласно данным литературы, применение наиболее часто используемого 21-часового протокола внутривенного введения АЦЦ приводит к высокой частоте возникновения нежелательных явлений, в том числе тошноте и аллергическим реакциям и, соответственно, к увеличению времени госпитализации больных [12]. Результаты проведенных в Великобритании ретроспективных исследований показали, что при применении более короткого режима введения АЦЦ (12-часового, исследование «SNAP») наблюдается меньше нежелательных явлений из-за более низкой концентрации АЦЦ в крови на I этапе, эффективность аналогична 21-часовому протоколу [16, 17]. При фармакокинетиче-

ском моделировании авторы сделали аналогичные выводы [17].

В нашем исследовании мы установили, что оба протокола введения АЦЦ имеют одинаковую эффективность в отношении профилактики поражения печени при отравлении парацетамолом при условии введения антидота в течение 8 часов с момента приема препарата. В обеих группах было по 2 больных с повышением уровня АЛТ и АСТ в крови на фоне введения АЦЦ, во всех случаях время начала введения антидота было более 8 часов и достигало 24 часов. После введения АЦЦ у этих больных отмечали положительную динамику клинических и лабораторных данных. Наши данные согласуются с результатами других исследователей [4, 9, 16].

Отмечено отсутствие аллергических реакций при введении АЦЦ по 12-часовому протоколу, тогда как при 21-часовом протоколе нежелательные явления наблюдали у двух больных. Аналогичные результаты были получены ранее при проведении исследования «SNAP»: анафилактические реакции наблюдались у 11% пациентов при 21-часовом протоколе АЦЦ, в 2% случаев – при 12-часовом протоколе [16]. Вероятно, это обусловлено более продолжительным I этапом и меньшей пиковой концентрацией АЦЦ в крови при 12-часовом протоколе. Авторы отмечают, что это не опасно для жизни пациентов, как правило, неблагоприятные реакции быстро купируются, однако нередко требуется прерывание антидотного лечения или отказ от него, что приводит к негативным последствиям.

Введение антидота по 12-часовому протоколу происходит в 2 этапа, это приводит к меньшему количеству ошибок персонала при его применении, что сказывается на результатах лечения. При проведении 12-часового протокола введения АЦЦ установлено статистически значимое сокращение срока нахождения больных в ОРИТ (35,5 [27,0; 45,0] часов против 54,0 [45,5; 68,5] часов), а также

длительности лечения в стационаре (3,0 (2,5; 4,0) против 4,0 [3,0; 6,5] суток).

Следует также учитывать, что при 12-часовом протоколе 300 мг/кг АЦЦ вводят в течение 12 часов, т. е. в более короткий промежуток времени, и у больных с высоким риском поражения печени уже через этот период времени начинается повторное введение АЦЦ. Вероятно, данная схема введения АЦЦ эффективна также будет для пациентов с отравлением «массивными» дозами парацетамола, поскольку в одинаковый промежуток времени вводят дозу АЦЦ выше, чем при «классическом» протоколе.

Полученные данные показывают, что оба протокола введения АЦЦ при острых отравлениях парацетамолом эффективны в профилактике токсического поражения печени. Однако следует отметить меньшее число нежелательных реакций, сокращение сроков пребывания в ОРИТ и госпитализации на фоне введения АЦЦ по 12-часовому протоколу.

Следует отметить, что наше исследование ограничено небольшой выборкой пациентов. Для подтверждения результатов требуется дальнейшее проведение исследования и накопление опыта.

## Выводы

1. 12-часовой и 21-часовой протоколы внутривенного введения АЦЦ при отравлении парацетамолом одинаково эффективны в отношении профилактики поражения печени при условии его использования в первые 8 часов с момента отравления и нормальном исходном уровне АЛТ.

2. Применение 12-часового протокола внутривенного введения АЦЦ приводит к сокращению срока пребывания в ОРИТ в 1,5 раза ( $p = 0,001$ ), продолжительность лечения в стационаре в 1,3 раза ( $p = 0,034$ ) по сравнению с 21-часовым.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

- Акалаев Р. Н., Шарипова В. Х., Стопницкий А. А., Хожиев Х. Ш. Оценка влияния хронической алкогольной интоксикации на некоторые показатели вегетативной нервной системы и когнитивных функций // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 32–38. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38.
- Белова М. В., Ильяшенко К. К., Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Трусов Г. В. Структура острых экзотоксикозов в первые три месяца пандемии COVID-19 (по данным отделения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ») // Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 27–32. Doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-27-32.
- Ильяшенко К. К., Симонова А. Ю., Белова М. В. Структурный анализ острых экзотоксикозов в пожилом и старческом возрасте // Токсикологический вестник. – 2017. – № 1 (142). – С. 10–14. Doi: 10.36946/0869-7922-2017-1-10-14.
- Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Белова М. В. и др. Лечение острых отравлений парацетамолом // Неотложная медицинская помощь. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 249–257. Doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257.
- Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Белова М. В. и др. Модификация антидотной терапии при отравлениях вследствие массивного приема

## REFERENCES

- Akalaev R.N., Sharipova V.Kh., Stopnitskiy A.A., Khozhiev Kh.Sh. Assessment of effect of chronic alcohol intoxication on certain parameters of the autonomic nervous system and cognitive functions. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 3, pp. 32–38. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-3-32-38. (In Russ.)
- Belova M.V., Ilyashenko K.K., Simonova A.Yu., Potshkveriya M.M., Trusov G.V. The structure of acute exotoxicosis during the first three months of the COVID-19 pandemic (according to the acute toxicosis department of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine). *Emergency Medical Care*, 2021, vol. 10, no. 1, pp. 27–32. Doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-27-32. (In Russ.)
- Ilyashenko K.K., Simonova A.Yu., Belova M.V. A structural analysis of acute exotoxicoses in people of elderly and senile age. *Toxicological Review*, 2017, vol. 1, no. 142, pp. 10–14. Doi: 10.36946/0869-7922-2017-1-10-14. (In Russ.)
- Simonova A.Yu., Potshkveriya M.M., Belova M.V. et al. On the Treatment of Acute Poisoning with Paracetamol. *Emergency Medical Care*, 2022, vol. 11, no. 2, pp. 249–257. Doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-2-249-257. (In Russ.)
- Simonova A.Yu., Potshkveriya M.M., Belova M.V. et al. Modification of antidote therapy for poisoning due to massive admission of paracetamol.

- парацетамола // Трансплантология. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 444–451. Doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-444-451.
6. Симонова А. Ю., Пощхверия М. М., Ильяшенко К. К. и др. Модификация антидотной терапии при отравлениях парацетамолом // Развивая вековые традиции, обеспечивая «Санитарный щит» страны: материалы XIII Всероссийского съезда гигиенистов, токсикологов и санитарных врачей с международным участием, посвященного 100-летию основания Государственной санитарно-эпидемиологической службы России, (Москва, 26–28 октября 2022 г.). – Мытищи: Федеральный научный центр гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана, 2022. – С. 275–278.
  7. Удальцов М. А., Пшениснов К. В., Александрович Ю. С., Казиахмедов В. А. Острые отравления метадон у детей: диагностика и лечение // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 5. – С. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39.
  8. Cairney D. G., Beckwith H. K., Al-Hourani K. et al. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2016. – Vol. 54, № 5. – P. 405–410. Doi: 10.3109/15563650.2016.1159309.
  9. Chiew A. L., Gluud C., Brok J. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 2, № 2. – P. CD003328. Doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3.
  10. Chiew A. L., Isbister G. K., Kirby K. A. et al. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2) // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2017. – Vol. 55, № 10. – P. 1055–1065. Doi: 10.1080/15563650.2017.1334915.
  11. Clark R., Fisher J. E., Sketris I. S. et al. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study // *BMC Clin Pharmacol*. – 2012. – Vol. 12. – P. 11. Doi: 10.1186/1472-6904-12-11.
  12. *Medical Toxicology* / Eds. by R. C. Dart. 3rd ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2004. – 2304 p.
  13. Harrison P. M., Keays R., Bray G. P. et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine // *Lancet*. – 1990. – Vol. 335, № 8705. – P. 1572–1573. Doi: 10.1016/0140-6736(90)91388-q.
  14. Heard K., Rumack B. H., Green J. L. et al. A single-arm clinical trial of a 48-hour intravenous N-acetylcysteine protocol for treatment of acetaminophen poisoning // *Clin Toxicol (Phila)*. – 2014. – Vol. 52, № 5. – P. 512–518. Doi: 10.3109/15563650.2014.902955.
  15. Humphries C., Roberts G., Taheem A. et al. SNAPTIMED study: does the Scottish and Newcastle Antiemetic Protocol achieve timely intervention and management from the emergency department to discharge for paracetamol poisoning? // *Emerg. Med. J.* – 2023. – V. 40, № 3. – P. 221–223. Doi: 10.1136/emermed-2021-212180.
  16. Pettie J. M., Caparrotta T. M., Hunter R. W. et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose // *Eclinical Medicine*. – 2019. – Vol. 11. – P. 11–17. Doi: 10.1016/j.eclinm.2019.04.005.
  17. Wong A., Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions // *Clin. Toxicol. (Phila)*. – 2016. – V. 54, № 2. – P. 115–119. Doi: 10.3109/15563650.2015.1115055.
- Transplantologiya. *The Russian Journal of Transplantation*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 444–451.
6. Simonova A.Yu., Potskhveriya M.M., Belova M.V. et al. Modification of antidototherapy for poisoning due to massive admission of paracetamol. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 444–451. (In Russ.) Doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-444-451.
  7. Udaltsov M.A., Pshenishnov K.V., Aleksandrovich Yu.S., Kaziaxmedov V.A. Acute methadone poisoning in children: diagnosis and treatment. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2020, vol. 17, no. 5, pp. 31–39. Doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-5-31-39.
  8. Cairney D.G., Beckwith H.K., Al-Hourani K. et al. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2016, vol. 54, no. 5, pp. 405–410. Doi: 10.3109/15563650.2016.1159309.
  9. Chiew A.L., Gluud C., Brok J. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, vol. 2, no. 2, pp. CD003328. Doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3.
  10. Chiew A.L., Isbister G.K., Kirby K.A. et al. Massive paracetamol overdose: an observational study of the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM-2). *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2017, vol. 55, no. 10, pp. 1055–1065. Doi: 10.1080/15563650.2017.1334915.
  11. Clark R., Fisher J.E., Sketris I.S. et al. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol*, 2012, vol. 12, pp. 11. Doi: 10.1186/1472-6904-12-11.
  12. *Medical Toxicology* / Eds. by R.C. Dart. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 2304 p.
  13. Harrison P.M., Keays R., Bray G.P. et al. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet*, 1990, vol. 335, no. 8705, pp. 1572–1573. Doi: 10.1016/0140-6736(90)91388-q.
  14. Heard K., Rumack B.H., Green J.L. et al. A single-arm clinical trial of a 48-hour intravenous N-acetylcysteine protocol for treatment of acetaminophen poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 512–518. Doi: 10.3109/15563650.2014.902955.
  15. Humphries C., Roberts G., Taheem A. et al. SNAPTIMED study: does the Scottish and Newcastle Antiemetic Protocol achieve timely intervention and management from the emergency department to discharge for paracetamol poisoning? *Emerg. Med. J.*, 2023, vol. 40, no. 3, pp. 221–223. Doi: 10.1136/emermed-2021-212180.
  16. Pettie J.M., Caparrotta T.M., Hunter R.W. et al. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. *Eclinical Medicine*, 2019, vol. 11, pp. 11–17. Doi: 10.1016/j.eclinm.2019.04.005.
  17. Wong A., Graudins A. Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions. *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2016, vol. 54, no. 2, pp. 115–119. Doi: 10.3109/15563650.2015.1115055.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»,  
107045, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования МЗ РФ,  
125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Федеральный научно-клинический центр физико-химической  
медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России,  
119435, Россия, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

**Симонова Анастасия Юрьевна**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,  
3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 107045, Russia.

Russian Medical Academy of Continuous Professional  
Education,  
2/1, bldg. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russia

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-  
Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency,  
1a, Malaya Pirogovskaya STR., Moscow, 119435, Russia

**Simonova Anastasia Yu.**

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the

острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, ассистент кафедры клинической токсикологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, старший научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России.  
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru,  
ORCID: 0000-0003-4736-1068, SPIN: 3070-7183

**Потсхверия Михаил Михайлович**

канд. мед. наук, зав. научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, доцент кафедры клинической токсикологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.  
E-mail: potskhveriya@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0117-8663, SPIN: 6418-5480

**Белова Мария Владимировна**

д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, доцент кафедры клинической токсикологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования.  
E-mail: maniaabel@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0861-5945, SPIN: 6197-3906

**Ильяшенко Капиталина Константиновна**

д-р мед. наук, профессор, научный консультант отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, ведущий научный сотрудник, Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России.  
E-mail: toxikapa@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6137-8961, SPIN: 3555-6274

**Кулабухов Владимир Витальевич**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.  
E-mail: kulabuchovvv@sklif.mos.ru,  
ORCID: 0000-0003-1769-7038, SPIN: 8256-1630

**Асанова Лола Рустамовна**

младший научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ.  
E-mail: asanovalola@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2334-7010

Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Assistant of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Leading Research Fellow, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency.  
E-mail: SimonovaAU@sklif.mos.ru,  
ORCID: 0000-0003-4736-1068, SPIN: 3070-7183

**Potskhveriya Michael M.**

Cand. of Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
E-mail: potskhveriya@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0117-8663, SPIN: 6418-5480

**Belova Maria V.**

Dr. of Sci. (Biol.), Leading Research Fellow of the Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Toxicology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.  
E-mail: maniaabel@gmail.com, ORCID: 0000-0002-0861-5945, SPIN: 6197-3906

**Ilyashenko Kapitalina K.**

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Consultant of the Department of Acute Poisonings and Somatopsychiatric Disorders, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Leading Research Fellow, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency.  
E-mail: toxikapa@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6137-8961, SPIN: 3555-6274

**Kulabukhov Vladimir V.**

Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N. V. Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine.  
E-mail: kulabuchovvv@sklif.mos.ru,  
ORCID: 0000-0003-1769-7038, SPIN: 8256-1630

**Asanova Lola R.**

Junior Research Fellow of the Department of Acute Poisoning and Somatopsychiatric Disorders, N. V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.  
E-mail: asanovalola@gmail.com, ORCID: 0009-0001-2334-7010