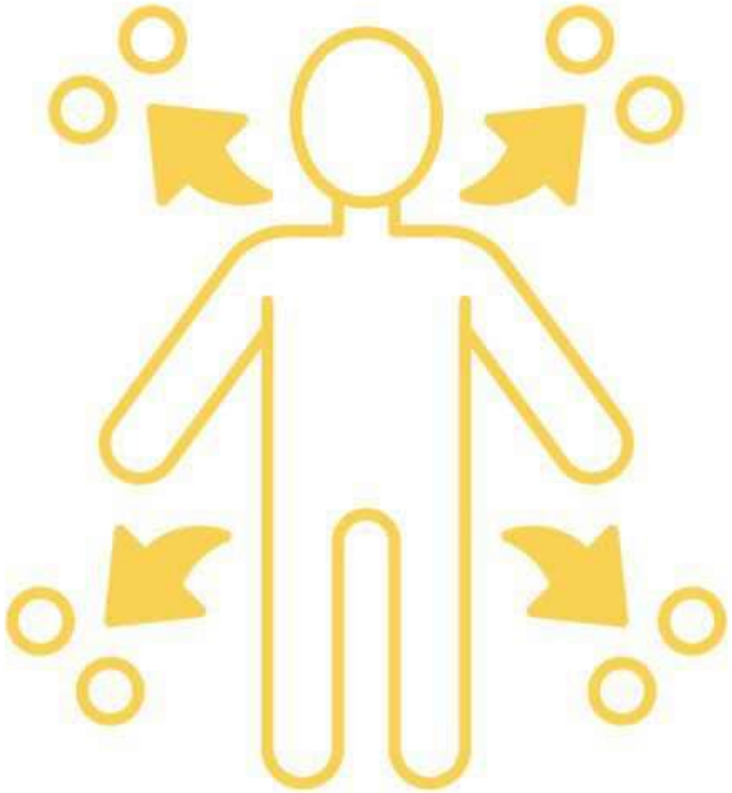


MIRACLE Academy

سموم
زميلتكم حلا عبد الجابر

لجان الدفعات

قال تعالى (يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

اللهم وجّهنا لما خلقتنا له، واصرفنا عمّا نهيتنا عنه،اللهم اجعلنا من جند الخير، دُلّنا عليك أرشدنا إليك فهّمنا عنك علّمنا منك، وأعِذنا من مُضلات الفتنِ ما أحييتنا.

Acetaminophen (paracetamol) Toxicity

- هالموضوع كثير Common و واحد من الأسباب الرئيسية اللي بفوتوا بسببه المرضى بـ intentional toxicity حيث انه كل حد بده يتعمد ينتحر بروح بياخد كمية كبيرة من الـ Paracetamol و مش مدركين مدى الخطورة اللي حتصير بدل الوفاة و انهم ممكن يعيشوا بتشمع كبد!!

بالشرح رح نلاقي سيرة البنادول لكن لا ننسى انه مقاطعة!

- لما يجينا حد من المراهقين بده ينتحر عن قصد بـ paracetamol نظراً لأنه متوافر و لرخص سعره بالسوق، الكويس فيه انه اله Antidote اللي هو (N-acetylcystine NAC) و هو يعتبر Effective بس بفرق معنا الوقت اللي بنعطيه فيه ، يعني ممكن نكون تأخرنا بإعطاؤه و صار عند المريض Liver failure و ما في رجعة اله ، فالوقت مهم.

- لما يجينا حد متسمم بالـ paracetamol بهمنا متى اخد الجرعة عشان نقدر نعرف اكم نعطي NAC و كمان معرفة متى اخد الجرعة بنعرف الـ level بالدم و هل هي خطرة أم لأ، بالأعتماد على الوقت اللي أخد فيه الجرعة ، ليش؟؟

فلنفترض اخد الجرعة قبل 4 ساعات ففي Graph رح نشوفه لقدام بحكيلنا رح نلاقي فيه انه الامتصاص عشان يكون كامل و الـ Distribution يكون صار بالجسم من الـ Compartment بعد 4 ساعات بنروح نقيس Paracetamol level in blood و لما يكون Level معين معناها Indication of toxicity و اذا كان اقل من الـ Level هي معناها most likely the patient later on can recovery and survive يعني في أمل يتعافى !

- طبعا هي دراسات ، يعني بحكيلي 60% من الناس فوق هالـ Level ما رح يعدوا الـ Toxicity هي ، بس بالآخر اذا قدرنا ناخد أكم الجرعة و متى اخدها هالشي منيح ، لكن لما نحكي عن واحد بده ينتحر فبالتالي هو ما رح يحكي تفاصيل وانه جد متى اخد الجرعة واكم اخد ، فمرات بنعتمد على الـ Concentration in blood لما اكون عارفة اكم الجرعة و متى اخدها و اذا ما رضي يحكي في حل لقدام رح نشوفه

متى الموضوع بصير Complicated ؟؟؟

هسا احنا بنحكي فحص الدم مهم اذا كان كان ماخد Immediate release لكن اذا كان مثلا Panadol joint اللي هو Long acting فهاد امتصاصه بطيء و رح تبين الـ Peak تاعته متأخر .فعشان هيك بهمنا شو اخد لأنه الـ T half للدوا و امتصاصه معناه رح نحصل على Peak مختلفة ، فمثلا ماخد immediate or sustained كل واحد فيهم اله Peakمختلفة زي لما نحكي عن Actifast امتصاصه هاد سريع لكن Panadol joint امتصاصه بطيء.

طيب كيف بشتغل الـ Paracetamol ؟؟

هو بروح بشتغل على الـ Hypothalamus بـ CNS بعمل inhibition of PG لكن الـ Inhibition of PG قليل عشان هيك لا يعتبر Anti-inflammatory

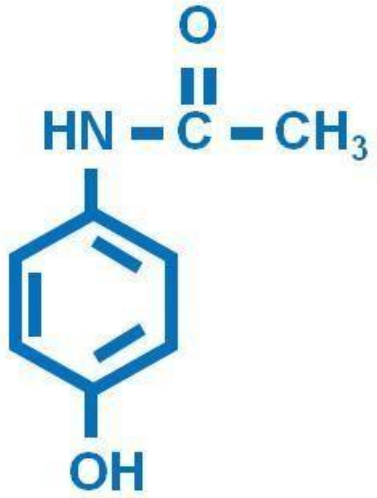
الشعب كله مفكر انه آمن عشان هيك هالشي هو اللي جابلنا المشكلة لكن مش كلهم فعليا آمنين لأنه مش كلشي اسمه Panadol معناه بيحتوي بس على Paracetamol فمثلا عنا الـ Panadol night بكون معه Anticholinergic اللي هو Antihistamine ، و كمان Panadol flu بكون معه Pseudoephedrineفهيك بطلوا آمنين مثل أمان الـ paracetamol لوحده .

PG: Prostaglandin

Key points

- Suspect paracetamol poisoning in all adolescent deliberate self-poisonings.
- N-acetylcystine (NAC) is a safe and effective antidote. Time to NAC is crucial to protect the liver from significant toxicity.
- Stated timing and dose are often unreliable and this needs to be taken into consideration.

Paracetamol



- N-acetyl-p-aminophenol (APAP)
- Effective analgesic and anti-pyretic
- Its antipyretic action is directly on the hypothalamus
- ……APAP action is mediated by interference with PG synthesis in the CNS
- Very weak activityas inhibitorof the peripheral PG synthetase……weak anti-inflammatory action

Paracetamol

- Generally well tolerated
- Use:analgesic / anti-pyretic (0.5-1 g every 4to 6 hours, maximum daily dose 4 g) (2000 mg/day for chronic alcoholics)
  - 2014 FDA Alert: discontinue prescribing and dispensing prescription combination drug products containing >325 mg acetaminophen per dosage unit.
- Children (less 12 years) : up to 75mg/kg/day
- Available in tablets regular strength 325mg, 500mg
- Also supplied as suppositories 125, 250mg
- Extended-release preparation

Doses of paracetamol

- هسا الـ 4 g باليوم تعتبر انها الـ maximam لكن عشان نحكي Toxic فعليا بنقصد 7 g or 8g or 9g ، لكن المشكلة الفعلية انه التسمم فيه بكون في حالات غير مقصود يعني Unintentional **كيف ؟؟**

بكون واحد مرشح بياخد Paracetamol و بياخد معه Snip اللي هو اصلا بيحتوي على 325 mg من الـ Paracetamol و بنعطى مرتين باليوم!! ، أو مثلا myogesic أو أدوية الرشح و المغص مثل Riabal. فما بكون عند المريض دراية انه هالشي ممكن يؤدي للـ Toxicity .

- هسا بعض الـ Guideline حكوا بلاش نحكي 4g صاروا يحكوا خلينا نحكي 3.2g عشان ما يصير هي الخربشة في حال اخد دوا ثاني بالتالي هيك ما بطلع عن 4g
- هسا الـ Children الـ Maximum dose الهم هي 75 mg/kg/day و موجود منه تقريبا كل الاشكال الصيدلانية من Suppositories لـشراب و Suspension و هكذا.

- لما طلع الـ paracetamol الناس حبته لسبب ، لأنه قبله كان في الأسبرين و كان Good antipyretic بنزل الحرارة بشكل منيح و كمان يعتبر Pain killer فكان عاجب الناس لكن مشكلته بعمل GI ulcer و Saliclyism بسبب انه هو Weak acid فعلى جرعة عالية بصير الدم Acidic و الـ Compensatory mechanism بجسمنا بتعمل Respiratory alkalosis و كمان مشكلة الأسبرين بعمل Reyes syndrome عند الأطفال فعشان هيك كيفوا الناس اول ما طلع الـ Paracetamol عبين ما بلشوا يكتشفوا مشاكله.

- مشاكله : انه بالبداية اكتشفوا انه الـ Overdose بتعمل Liver necrosis أو Liver damage

هسا بالنسبة للـ Paracetamol للحوامل فهو يعتبر Category B ،ليش B مش A لأنه في دراسات بيّنت انه اللي بياخدوه بالحمل أطفالهم لما انولدوا طلع معهم ADHD أكثر لكن هي كانت دراسة صغيرة فهو مش مثبت بدراسات كبيرة لذلك بنصحوا الحوامل اللي بدهم ياخدوه انهم ياخدوه لفترات صغيرة و ما يطولوا عليه

Category A : جربوه على البني ادمين و ما كان اله أي اعراض جانبية At all !!

Category B: جربوه على الحيوانات و على البني آدمين و ما كان اله اعراض جانبية

Aspirin vs Acetaminophen (APAP)

- Aspirin considered a wonder drug for >50 years (1899-1950). . . but found to cause gastrointestinal ulcers and bleeding, to cause CNS "salicylism", altered acid-base balance (respiratory alkalosis), inhibit cyclooxygenase, Reye's syndrome in children with viral infections. …
- Acetaminophen approved 1950 and for OTC use about 1959 (proof of efficacy not required) . . . did not cause bleeding or GI ulcers, did not cause Reye's syndrome ….*but,….*

Br Med J 1966 (27 Aug); 2 (5512)

- **Davidson DGD, Eastham WN. (Edinburgh) pp 497-9:** ***Acute liver necrosis following overdose of paracetamol.***
- **Thompson JS, Prescott LF. (Aberdeen) pp 506-7:** ***Liver damage and impaired glucose tolerance after paracetamol overdosage.***
- **Editorial pp 485-6:** ***Liver necrosis from paracetamol.***

- الـ Paracetamol يتم امتصاصه من الـ GI و بوصل الـ Peak بعد نص ساعة و 95% منه بدخل Hepatic metabolism

طب هو فعليا كيف بضرب الكبد ؟؟

هسا هو بصيرله Metabolism بالكبد عن طريق انه يصيرله Conjugation مع الـ Glucuronide و في جزء بسيط بربط بالـ Sulfate ، مشكلة الـ Paracetamol هو الجزء اللي بصيرله Metabolism عن طريق الـ CYP450 لأنه لما يتدخل رح يطلعلي metabolite اسمه N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) ، وهو اللي بكون خطر و بنخاف منه!
تمام هسا هاد نفسه بروح بربط مع الـ Glucuronide و بطلع و بصيرله Excretion لكن المشكلة الفعلية لما يبطل في Enough substrate of glucuronide and sulfate فبتصير نسبته عالية و طالما هو رابط معه Glucuronide or sulfate فهو فش خوف منه لكن المشكلة لما يرتبط بـ CYP450 فبتحول لـ NAPQI و هاد الجسم بربطه و هو في اكثر من Substrate ممكن يربط Compound فيه ع اساس نخلص منه و طبعا كل الـ substrates همه Liver metabolized ، الأغلب انه الـ Glutathione هو الـ Substrate للـ Compound هاد اللي هو NAPQI فالمشكلة بتيجي لما يكون في منه كمية عالية فببطل اله وسع لأنه كل Glutathione تم استهلاكهم و الـ liver بكون Exhausted all potential فبالتالي بضل الـ NAPQI حر و Active و بعمل مشاكل !!

الـ NAPQI هو عبارة عن Strong oxidizing agent بالتالي الجسم لازم يتخلص منه فبربطه مع Sulfhydryl group اللي على الـ Glutathione و طبعا هو يتم التخلص من الت Acetaminophen بأساليب أخرى لكن هالـ Toxic metabolite يتم التخلص منه هيك و بنخاف لو ما تم التخلص منه انه يعمل Hepatocellular and renal toxicities

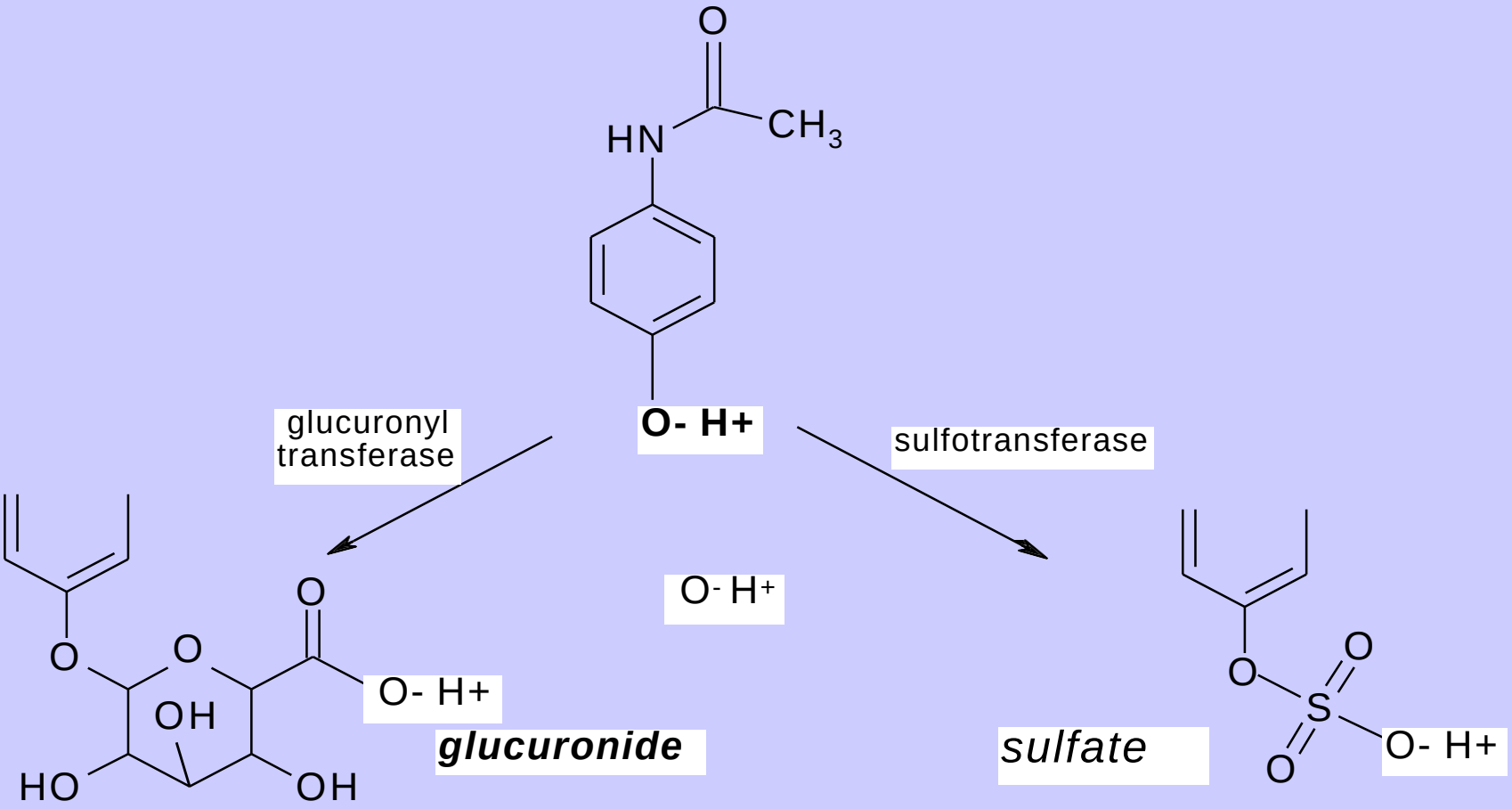
نسبته الطبيعية بالدم هي 5- 20 microgram/ml و حكينا عند الأطفال الـ Max dose هي 4g/day لكن لو وصلت لـ 800mg /kg بصير عنا هي المشكلة بالجسم فالجسم ما بلحق يعمل Conjugation فبروح يتدخل الـ CYP450 عشان يتخلص منه فبروح بطلعلنا Toxic metabolite يحتاج الى Deactivation و بنفس الوقت كل الـ Receptors اللي بتمسك فيه full .

الشخص العادي بوصل الت Toxicity على جرعة من 6g to 7g لكن لو الشخص اصلا بشرب كحول (Chronic alcoholism) فمجال انه يصير عنده metabolism اقل فهدول لو اخدوا الجرعة العادية يعني من 3g to 4g ممكن يصيبهم Toxicity لأنه فش مكان يربط فبتتكون الـ Toxic metabolite و بتضل.

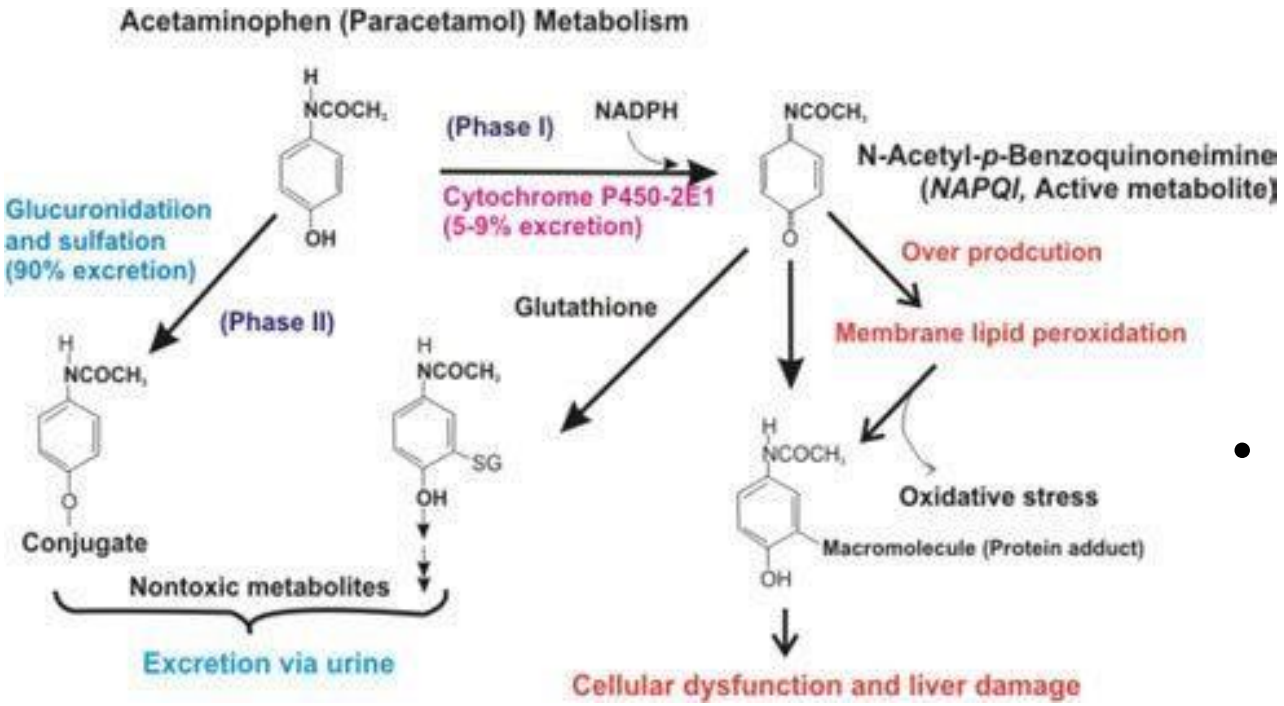
Paracetamol ToxicoKinetics

- Rapidly absorbed from GI tract and reaches a peak plasma
  level in 30min to 2 hrs; half life is approximately ~3 hrs
- Elimination is by hepatic metabolism (95%):
- Metabolized in liver mainly through glucuronic acid conjugation
- 65% inactive glucuronide conjugation, 30% sulfate conjugate
- A small portion of the ingested dose undergoes metabolism by the cytP450 mixed function oxidase to a reactive, arylating metabolite, **N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI)**

Acetaminophen (APAP) Conjugates



Paracetamol Metabolism



- **<u>At therapeutic doses</u>** acetaminophen is **glucuronidated or sulfated** at its –OH group which can be **<u>excreted</u>**

- When the glucuronidation and sulfation pathways **become saturated**, a **<u>cytochrome p450 pathway</u>** converts the acetaminophen to NAPQI (a reactive compound)

Mechanism of Toxicity

- NAPQI is a strong oxidizing agent, **subsequently reduced by the sulfhydryl groups of glutathione to a nontoxic form**
- This glutathione conjugates is then converted to **cysteine and mercapturic acid conjugate**
- If no sufficient glutathione available…..NAPQI bind covalently to cellular protein…..**hepatocellular and renal toxicity**

Toxicity at low doses of paracetamol due to :

1) لما يكون الشخص Chronic alcoholism
2) الشخص عنده بالأصل مشكلة بالكبد
3) الشخص عنده قلة بالـ Glutathione اللي بربط بالـ Metabolite ليعمله Deactivation
4) الشخص عنده قلة بإنتاج الـ Glutathione

هسا مشكلتنا الأساسية انه ما ببين أول ما الواحد ياخد هي الكميات الكبيرة من الـ Paracetamol الأعراض المخيفة ، فكثير ناس بتبلع كميات رهيبة منه ، لحد أول 24 ساعة بتكون الأعراض خفيفة و ما ببين أعراض خطيرة مثل انه مثلا يصيبه Hypotension or dizziness فلحد يوم هو بكون بما يسمى Phase 1 و Phase 2 فطبعا بالطوارئ بروحوهم عالدار ، هسا بعدين بس يروحوا عالدار فيما بعد بدخل بـ phase 3 and phase 4 و هون بكون غالباً الكبد انضرب و جزء من اللي انضرب بكون Irreversible .

بالبداية شو بنتوقع يبين معنا ؟؟

أول شي ببين Nausea , vomiting, anorexia و لقدام بتحسن لأنه يتم امتصاصه فبفكروه انه تحسن و بروحوه عالبيت لكن المشكلة هون بعد Phase 2 بتبلش المشاكل الحقيقية و بترتفع انزيمات الكبد (Transaminase enzyme) و بـ Phase 3 ببلش Hepatic necrosis يعني بصير Death of hepatic cell.

فلو اجانا المريض معه Nausea and vomiting و اوقات بكون معرق كثير و ممكن يكون وجهه على صفار و ممكن يجي ما عنده اعراض واضحة ، و هون لازم نعرف أكم و متى عشان نقرر كميته بالدم و نعرف هل نعطي antidote أو لأ ، فإذا كان في جهل بالطوارئ بروحوه فالمريض خلال 48 ساعة يعني Phase 2 رح يبلش يتحسن و رح يبلش يحس بوجع بـ Right upper quadrant يعني فوق الكبد بالضبط بكون الألم و بكون الـ PT طويل عنده و برتفع الـ Creatinine لأن الـ paracetamol ممكن يضر الكلية كمان .

هسا من 4- 5 days ببلش بـ Phase 3 و ببلش معه الـ Liver damage و ببلش الـ Jaundice و Coagulopathy حيث بصير عنده الحالتين : حالة بصير Bleeding و حالة بصير coagulation زيادة لأن بروتين S & C همه اصلا مميعات فهمه كمان بنضربوا.

و ممكن يصير عند المريض Renal failure و Cardiomyopathy ولكنهم ثانويات يعني بعد ما ضرب الكبد ، و بـ Phase 4 بصير Resolution and death وهاد حسب الكمية اللي كانت موجودة و كيف عالجناها

1% من المرضى بصيبهم Fulminant hepatitis يعني بسرعة بسرعة بصير عندهم Fibrosis بالكبد يعني تليف بالكبد فما بلحقوهم!

بعد اليوم الرابع او الخامس اغلب المرضى ببلشوا يشوفوا الـ hepatic failure signs ، طب هسا شو بعمل الكبد ليحافظ على الـ Homeostasis: نتيجة ذلك بصير تراكم للـ Bilirubin فبصير عندهم jaundice و كمان بقل السكر لأنه الكبد هو اللي بخزن الـ Glucose و بنتج Glucagon اللي برفع السكر فبالتاللي ببطل قادر يرفع سكر الدم و كمان هو بصنع الـ Clotting factor فبصير عندهم Bleeding

هسا كمان ممكن يبين Myocardial damage لكن مش كثير ببين معنا لأنه أكثر شي ببين هو مشاكل الكبد ، و طبعاً لأنه الكبد ضرب فـ رح يبين معنا مشكلة الـ Encephalopathy و هي Reversible الها دخل انه الكبد ما عم بشتغل ، و نتيجتها بصير عند المريض Confusion و مشاكل بالـ CNS

هسا Phase 3 في حلين اله ، إما بصير Recovery و بتحسن أو خلص بكون Liver damage and death

لكن Phase 4 يا ببلش الكبد يتحسن أو بكون انضرب كثير و من ضمن الشغلات اللي بتصير مع المريض بهي المرحلة هي Disseminated intravascular coagulation (DIC) و هون بكون تميع كثير و في تجلطات كثير و هالشي بسبب الوفاة و غالباً ما حد بقدر يطلع من الـ DIC .
كمان ممكن المريض يدخل بـ Sepsis لأن الكبد خرب فبتصير تتراكم الـ Toxins .

HEPATOTOXICITY

- **Hepatotoxicity In adults,** hepatotoxicity may occur after ingestion of a single dose of 10 to 15 g (150 to 250 mg/kg) of acetaminophen
- • Doses of 20 to 25 g or more are potentially fatal High-risk people:

•Conditions of CYP induction (e.g. heavy alcohol consumption, those on anticonvulsant drugs)

- Condition of GSH depletion
- With pre-existing liver disease

Phases of toxicity

- Phase 1 – from to of ingestion to 24 hours

The patient typically has anorexia, nausea, vomiting, and diaphoresis

The results of laboratory tests are usually normal.

- Phase 2 – 24-72 hours

RUQ pain, elevated liver enzymes, prolonged PT.

Phases of toxicity

- Phase 3 – 72-96 hours

Also known as the hepatic stage

Severe signs of hepatotoxicity

appear This includes:

1. Plasma ALT and AST levels often >10,000 IU/L, Increased in PT or INR
2. A total bilirubin concentration above 70umole/l (primarily indirect)
3. Death most commonly occurs in this stage, usually from multiorgan system failure.

Phases of toxicity

- Phase 4 (4 days-2 weeks) :
- Is the recovery stage
- Patients who survive stage III enter a recovery phase that usually begins by day 4 and is complete by 7 days after overdose
- However, transient renal failure may develop 5-7 days after ingestion
- Complete hepatic recovery may take 3-6 months.

Table 1. Phases of Acute Acetaminophen Toxicity

Phase 1
(30 minutes to 24 hours)
Anorexia
Nausea
Vomiting
Pallor
Diaphoresis (excessive sweating)
Patient may also be asymptomatic

Phase 2
(24-72 hours)
Symptomatology from Phase 1 becomes less pronounced
Right upper quadrant pain from liver damage
Liver enzyme abnormalities
PT and creatinine abnormalities

Phase 3
(72-96 hours)
Sequelae of hepatic damage
Jaundice
Coagulopathy
Encephalopathy
Renal failure
Cardiomyopathy
Death

Phase 4
(4 days to 2 weeks)
Resolution of symptoms and lab abnormalities, with complete resolution of liver damage
or
Continued worsening of liver function and death

احنا حكينا انه اهم شي الكبد لكن برضه في 10% من المرضى صار عندهم Acute tubular necrosis (ATN) و في دراسات بتحكي انه استخدامه بالـ Doses العادية لكن لـ Long duration ممكن يسبب Renal failure و كانت الدراسة بتحكي عن مدة 2-3 years لحد ما نشوف renal impairment .

هسا الـ NSAIDS ممنوع نعطيهم لمرضى التفول حيث انه ممكن يصير مع استخدامهم الـ methemoglobinemia and hemolysis و لكن هالشي rare مع الـ paracetamol

Complications

- 10% of patients develop renal impairment from **acute tubular necrosis** - occasionally in the absence of hepatic failure
- Very rarely patients with G6PD deficiency develop methemoglobinemia and hemolysis

Prognostic features

- A <u>prothrombin time of 20s at 24 hrs</u> indicates significant <u>hepatocellular damage</u>; the more rapid the rise in PT, the poorer the prognosis

شو الأشياء اللي بتدلني انه المريض مش رايح نحو الشفاء و انما نحو الـ Death

- In patients developing hepatic failure, a poor prognosis is suggested by:
  1. Blood pH <7.3;
  2. Prothrombin time >100s;
  3. Serum Creatinine >300 mol/l

They should be considered for early liver transplantation

الحل انه بالـ Early stages نعمل زراعة للكبد

شو بنقدر نفحص؟؟

حكينا بنستنى امتصاص الـ paracetamol و من ثم بعد 4 ساعات بنقيس الـ Levelاله بالدم، و هو اجى دور واحد اسمه Rumack- Matthew عمل nomogram محطوط فيه plot للساعة و اكم الـ Concentration بالدم ، هسا اذا كان الـ Concentration فوق خط معين على الـ Plot فـ 60% من الناس اذا كانت فوقه بكون عندهم Sever liver damage ، لكن حكينا بعد 4 ساعات و من ثم نحدد هل الـ level خطيرة أو لأ حسب قبل الخط بكون أو بعده .

ليش بنعمل هي الحركة؟؟

عشان نعرف هل نعطيهم IV NAC or Oral NAC

الـ NAC اله احتياطات قبل ما نعطيه ألا و هي انه ممكن يعمل Anaphylactic shock اللي هي الحساسية فبصير عندهم hypotension, , rash bronchospasm فبالتالي بنعطي Antihistamine مثل diphenhydramine IV و ممكن يصير عندهم Angioedema لكن بهالحلة يا بنوقف الـ NAC أو بنعطي Corticosteroids .

IV NAC بتصير معه الحساسية أكثر مما لما نعطي Oral NAC

استخدام الـ NAC الثاني هو كـ Expectorant

إذا استعملنا الـ Graph بشكل خطأ رح يضرنا ليش؟؟

لأنه بنستخدمه لواحد أخد كمية كبيرة مرة وحدة لكن لو واحد بياخده Chronic ما رح يكون الـ level بالدم Correlated بعد 4 ساعات فبالتالي مش صح ، فيعني لا يستخدم لما يكون Chronic ingestion

كمان ممكن يكون المريض ماخد شغلات بتخلي المعدة أبطأ فبصير الإمتصاص للمواد أكثر مثل لما يكون ماخد Anticholinergic أو opioids أو ماكل وجبة ثقيلة أو ماخد الحبة كـ Extended release فبالتالي بعد 4 ساعات ما بتكون وصلت أكبر Peak فالقراءة مش دقيقة.

Prognostic features

- **Laboratory analysis:**

- **paracetamol levels must be determined not sooner than 4 hours after ingestion??.....After the distribution phase**

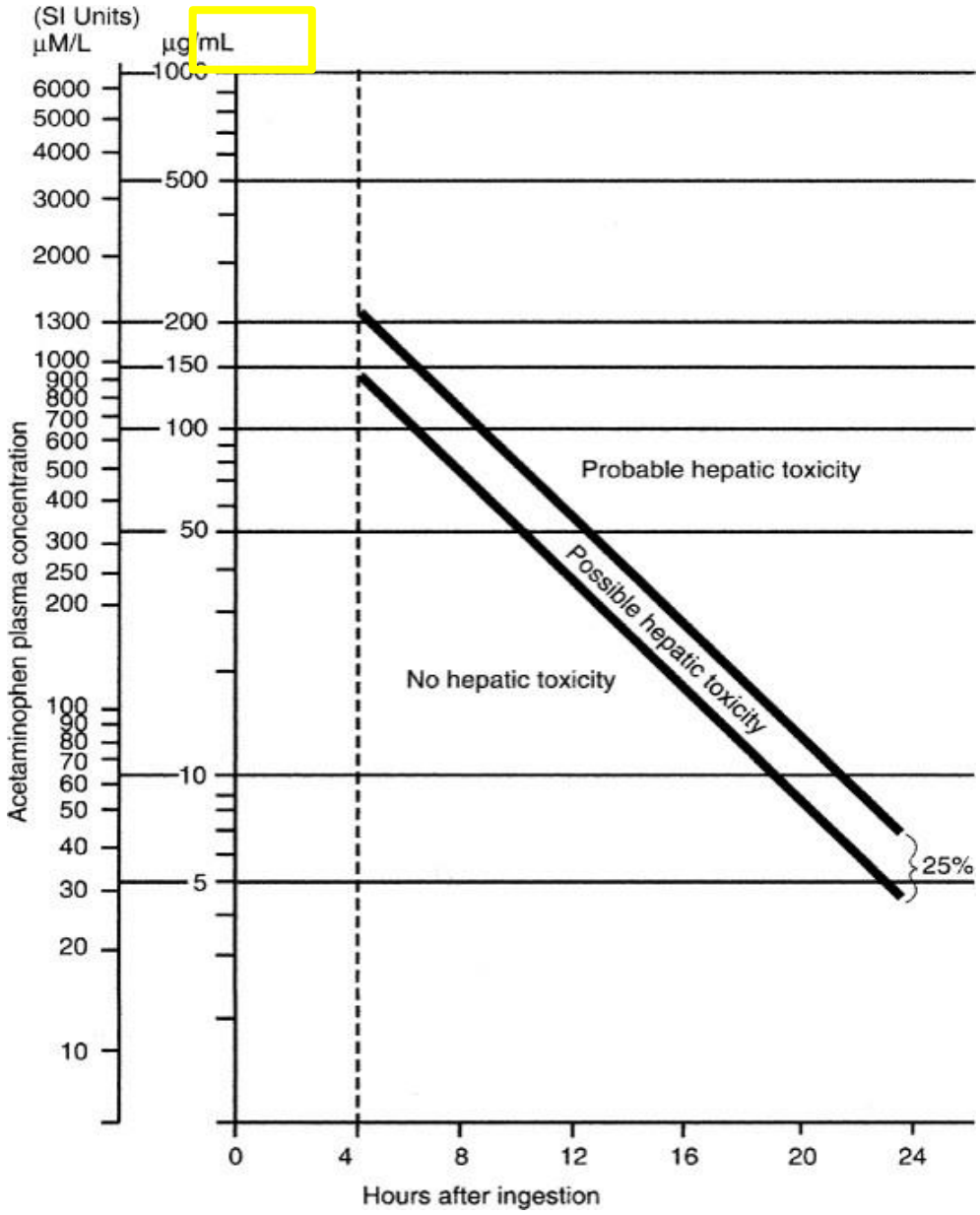
- **The values are plotted on the modified Rumack- Matthew nomogram to assess potential toxicity**

PARACETAMOL TOXICITY MANAGEMENT

- Paracetamol levels checked at 4hrs & compared to treatment curve (200mg/l or 1.32mmol/l at 4h joined to 6mg/l or 0.04mmol/l at 24h). 60% of patients above the line develop severe liver damage defined as AST >1000

  Patients on or above the line should be given IV N-acetylcysteine*

- up to 10% have a rash, bronchospasm or hypotension during the Tx (acts as a mast cell releaser). Stopping and giving diphenhydramine IV usually allows the IV to be safely restarted al slow infusion rate



PARACETAMOL TOXICITY MANAGEMENT

Cautions for use of this chart:

(1) **Must be used only in relation to a single acute ingestion, and when the approximate time of ingestion is known**

(2) **Concomitantly ingested drugs (opioids and anticholinergics) or carbohydrate-rich foods may change the gastric emptying time and the peak time**

(3) **May underestimate the peak concentration of APAP extended-release tablet coz of a possible delayed peak**

لو المريض مش راضي يحكي متى أخده زي مثلاً بحالة بده ينتحر شو بنعمل ؟

بهالحالة رح يكون ماخد كمية كبيرة و الكبد مش عم يقدر يتخلص منها فالـ T half للدوا بتزيد فمعناها بالتالي بنقدر نقيس الـ T half اله و مثل ما متذكرين بالكاينتيك بنعمل plot و بنطلع الـ T half فإذا كانت الـ T half اكثر من 4 ساعات معناها ممكن يصير Liver damage لكن اذا كانت الـ T half أكثر من 12 ساعة بتوقع انه الوضع خطير و يدخل بـ Hepatic coma .

فالمهم نضل متذكرين انه بالـ Paracetamol الشي المحدد هو الوقت

PARACETAMOL TOXICITY MANAGEMENT

If time of ingestion is not known?

- **One way to overcome this obstacle…..determine the patient's plasma half-life of acetaminophen**
- **Determination of at least 3 plasma levels and plotting them to obtain a half-life value**
- **The approximate normal half life of acetaminophen is 1 to 3hrs…..is prolonged following overdose…..use this indicator for potential liver toxicity:**
- **If plasma half-life >4hrs, liver damage is likely to occur**
- **If >12hrs, hepatic coma will probably ensue**

لما يكون ماخد كمية كبيرة منه و اخد Antidote طيب ماشي ، لكن في كمية كبيرة بالمعدة لازم نتخلص منها عن طريق GI decontamination كيف؟؟

أهم واحد هو هو الـ Activated charcoal لكن الـ Gastric lavage مش كثير مهم اذا كانت الكمية مش كثير كبيرة .

هسا مشكلة الـ Charcoal اذا كان المريض عم يستفرغ لأنه هيك رح يطلع الـ Charcoal و ما نسفيد منه ، عشان هيك بنعطي شي يوقف الإستفراغ مثل metoclopramide ، هسا هو فعليا اول مرة بستفرغ بفيدنا عشان بساعد تنظيف المعدة لكن احنا بنضل بحاجة الـ Charcoal و بدنا نخليه بالجسم فبنعطي شي يوقف الإستفراغ.

الحلو بالـ Charcoal انه بمسك بالـ Acetaminophen كثير منيح.

لما يكون في Antidote ما بكون في داعي للـ Hemodialysis لكن لو الكمية كبيرة و الـ Level فوق الـ 1000mg/L و في Complication رح نحتاج الـ Hemodialysis

Treatment of Acute Acetaminophen Ingestion

1. **Gastrointestinal Decontamination**

- Is largely determined by the approximate timing and estimated amount of acetaminophen ingested, any suspected co-ingestions, and the patient's mental status
- Administer **activated charcoal** orally. **Gastric lavage is not necessary** after small to moderate ingestions if activated charcoal can be given promptly
- **Spontaneous vomiting** may delay the oral administration of antidote or charcoal and can be treated with **metoclopramide**

Other Therapies for Acetaminophen Toxicity

Extracorporeal methods:

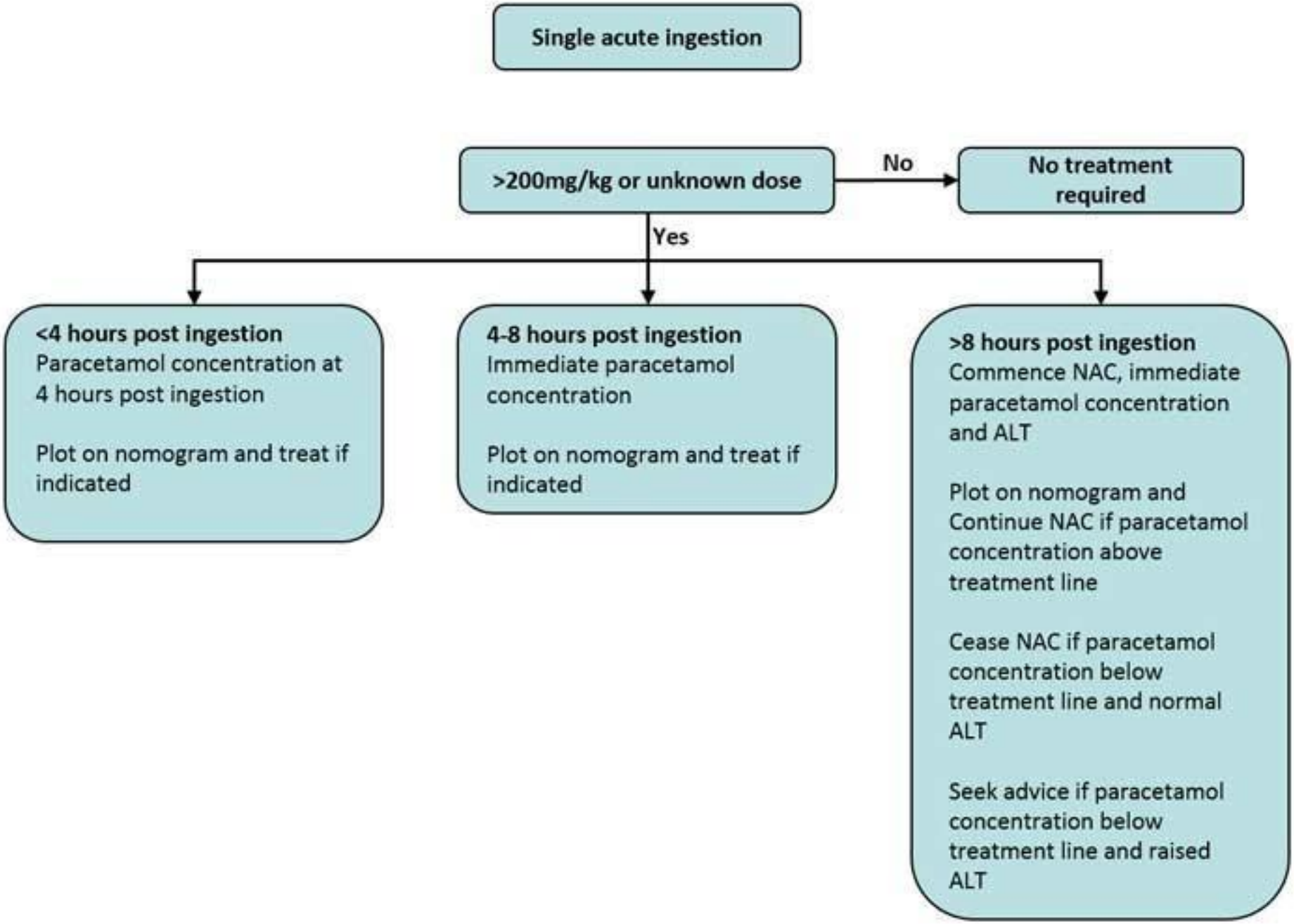
- **Hemodialysis** effective but is not generally indicated because **antidotal therapy** is so effective
- **Dialysis** should be considered for **massive ingestions** with very high levels (eg, >1000 mg/L) complicated by coma or renal failure that persists more than 48hrs
- **Charcoal hemoperfusion** does not remove any toxic intermediates formed in the liver or the kidney and currently has **no role** in the management of acetaminophen toxicity

إذا المريض ماخد كمية كثير كبيرة من الـ Acetaminophen يعني أكثر من 200mg/Kg أو الجرعة مش معروفة أول شي بنقيس الـ Level على 4 ساعات و نشوف حسب الـ Grams شو نعمل ، اذا كان بعد 4 ساعات الـ paracetamol ببين على الـ Graph انه عالي فبنروح نعطي IV NAC لكن اذا كان اقل فبنعطي Charcoal و Symptomatic relief إلا اذا كنا شاكين انه ماخد Sustained release فبكون ما صار امتصاص كامل لسا.

هسا اذا المريض جاي بعد 4 ساعات بكون برضه في على الـ plot من 4 لـ 8 ساعات فبنروح نفحص الدم و نعرف التركيز و بنروح على الـ plot و نشوف هل فوق الخط أو تحته و هل نعطي IV أو لأ و نعالج الأعراض

لكن اذا كان فوق 8 ساعات بنروح بنفحص ALT and liver enzymes و نفحص الـ level الموجودة بس لازم نبلش NAC ، طبعا الرقم ما رح يكون واضح زي بعد 4 ساعات فهون بنكون شاكين أكثر انه لازم نروح للـ Treatment مش لنستنى أو مش زي بعد 4 ساعات كان قليل بنستنى لكن بعد 8 ساعات اذا قسنا و كان عالي طبعاً طبعاً نحتاج للـ Treatment و برضه بحالة الـ Unknown بنشوف اكم صارله فترة عشان نبلش بالـ NAC

الخلاصة انه الوقت مهم و نحاول ما نستنى كثير و بعد 8 ساعات غالباً القراءة تاعت الدم بتكون مش كثير دقيقة لكن اللي ببين اذا في مشكلة هو قراءة الـ Liver enzymes ففي حال كانت مرتفعة بكون بدنا NAC لكن اذا قراءة إنزيمات الكبد منيحة و الـ plot منيح خلص هون الوضع مريح و تم التخلص منه


Single acute ingestion
>200mg/kg or unknown dose
No
No treatment required
Yes
<4 hours post ingestion
Paracetamol concentration at 4 hours post ingestion
Plot on nomogram and treat if indicated
4-8 hours post ingestion
Immediate paracetamol concentration
Plot on nomogram and treat if indicated
>8 hours post ingestion
Commence NAC, immediate paracetamol concentration and ALT
Plot on nomogram and Continue NAC if paracetamol concentration above treatment line
Cease NAC if paracetamol concentration below treatment line and normal ALT
Seek advice if paracetamol concentration below treatment line and raised ALT

هسا كيف الـ NAC بشتغل ؟؟

حكينا قبل انه الـ NAPQI هو المشكلة و بروح بتفاعل مع الخلايا تاعت الكبد و بعمل Hepatocellular death ، فإذا الـ Glutathione موجود فـ رح يعمل Deactivation.

1) الـ NAC هو precursor للـ Glutathione

2) هو Sulfur donor فبساعد على انه يربط الـ Acetaminophen مع الـ Sulfate

3) اله Protective effect anti oxidizing effect of the cell

نعطيه إما IV أو Oral حسب وضع المريض إذا خطير أو لأ و إذا كان عنده vomiting بنعطيه IV

IV

بنبلش مع المريض بـ loading dose اللي هي 140 mg/kg و بعدين بنكمل بـ maintenance dose اللي هي 70 mg/kg every four hours و بنعطي منها 5 جرعات يعني مدة العلاج رح تضل لـ 20 ساعة

Oral

بنبلش بـ loading dose اللي هي 140 mg/kg بعدين بنكمل بـ maintenance dose اللي هي 70 mg/kg every four hours و بنعطيه 17 جرعة يعني رح نحتاج 72 ساعة

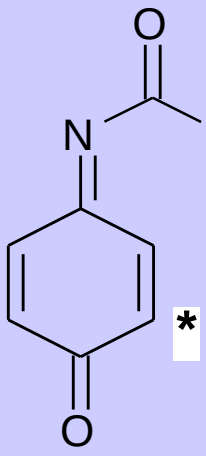
مشكلة الـ NAC انه طعمه سيء ففوق ما همه بستفرغوا كمان ممكن يستفرغوا من طعمه لأنه طعمه مثل الـ Rotten egg فعشان هيك بحكولهم يحلوه بعصير او شي غازي او مشروب حلو يخفي الطعم و إذا برضه ما تقبله برضه و كمان ما بقدر اعطيه IV فبالتالي نلجأ لنعطيه عن طريق nasogastric tube فهيك ما بحس بطعمه .

Treatment of Acute Acetaminophen Ingestion

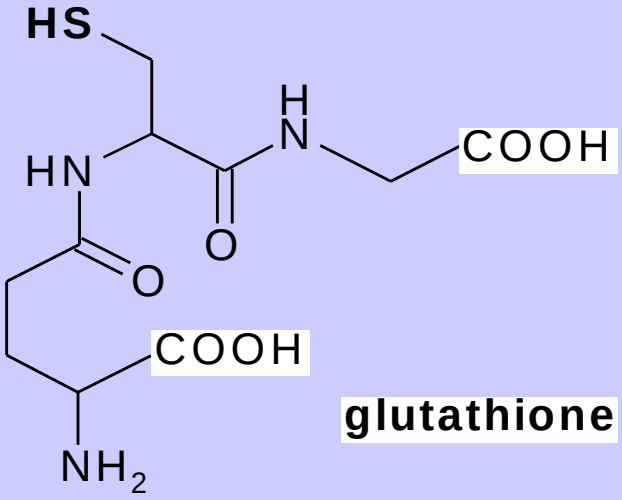
3. **Antidote Therapy for Acetaminophen Toxicity**

- Different amino acids containing sulfhydryl groups were tested as potential antidotes
- **Glutathione** was an immediate choice but was **expensive** and had **poor penetration into cells**
- Although **cysteamine** and **methionine** were found to be effective antidotes, **N-acetylcysteine (NAC)** was **more effective and had fewer adverse effects**

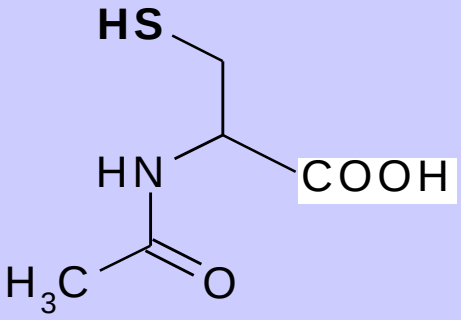
NABQI Detoxification



NABQI



glutathione



N-acetylcysteine

Mechanism of Action

- **N-acetylcysteine** is the antidote of choice for acetaminophen toxicity
- Several different mechanisms of action have been postulated for the antidotal effect of NAC, including:

1) **NAC** is a **glutathione precursor** that replace glutathione storage;
2) **NAC reacts directly with NABQI** and prevents cellular damage;
3) **NAC** acts as a **sulfur donor** to enhance the non-toxic sulfation elimination of acetaminophen;
4) **NAC** has some non-specific **cellular protective effects**, which may be related to **anti-oxidizing effects** in the microcirculatory system

Administration…p.o

- In the **United States, the oral form** of NAC is used
- The **loading dose** of NAC **is 140 mg/kg**; the **maintenance dose is 70 mg/kg every four hours** for an additional **17 doses (72 hours total)**
- **i.v** route avoids the risk of Tx failure by vomiting (available in Canada & EU)

Preparation of Antidote Solution

- The duration of **i.v** regime is 20 hours
- loading dose of 140 mg/kg, 5 maintenance dose of 70 mg/kg every four hours
- If evidence of liver injury develops, continue NAC until liver function tests are improving
- The mixture should be **consumed within one hour** of preparation

Side Effects of Oral NAC

- **Nausea and vomiting**, which are due to the hyperosmolarity and disagreeable **"rotten egg"** odor of NAC
- To minimize these gastrointestinal symptoms, NAC should **be diluted to a 5% solution with a sweet beverage** (juice or soda) to make it more palatable
- **Alternatively, NAC may be administered through a nasogastric tube**
- Anaphylactic reactions are **rare with oral** NAC, although rash, angioedema, and bronchospasm have been reported with intravenous NAC

حكينا عن هالنقطة قبل

عرفنا كيف نتعامل مع واحد أخد كمية كبيرة يعني Acute ، طب شو بالنسبة للـ Chronic use ؟؟

اللي بياخده بشكل Chronic ممكن تصيبه Toxicity لأنه اصلا في ناس عندها مشكلة بالكبد أو اذا كان الشخص بشرب كحول و في ناس بكون عندهم الـ CYP450 كثير Active فهم عرضة للـ Toxicity من الجرعات العادية حتى.

إذا صار تسمم من Chronic فما رح نقدر نستخدم الجدول هداك مثل ما حكينا لأنه حكينا هداك للي بستخدموا كمية كبيرة مرة وحدة ، فإحنا هون بنفحص الـ Liver enzymes و نفحص الـ level لكن ما بستخدم الـ Chart لأنه ما رح يفيدنا ، و نشوف اذا في Symptoms of liver disease مثل : Jaundice ، و حكينا ممكن يضر الكلى على المدى الطويل من سنتين لثلاث.

هسا بالـ overdose اللي بنحكي عنه انه بسبب مشكلة Renal failure هي تعتبر Adverse effect لكن مشاكل الكبد و انه يصير Liver failure هي Toxicity بتظهر من 3 لـ 4 أيام أعراضها فهدول اللي بنحكي عنهم Chronic بصير عندهم الـ Toxicity لما تكون الـ Capacity للتخلص من الـ Acetaminophen قليلة بغض النظر هل السبب جينات أو الكبد خربان و لكن بنقدر نحسب هالحكي عن طريق قياس الـ level of acetaminophen in blood و نشوف الـ liver test و الـ Symptoms و بالتالي بنقدر نعالجه و نعطي NAC حتى لو كان مش Acute ingestion و لكن الـ Symptoms بنقدر نكتشف انها صارت من a few days

إجابة سؤال كيف هو انه عن طريق الـ History يعني آخر 24 ساعة و هل أكثر من 200 mg ولا لا فببلش أشك Acute toxicity

Tx of Chronic Acetaminophen Poisoning

- **Repeated chronic overdose can produce toxic levels of hepatotoxicity**
- **NAC is administered no matter what the time since the last dose in case:**
  - **History of more than the recommended dose for several days (more than 200 mg/kg within a 24-hour period, 150 mg/kg/d for 2 days, or 100 mg/kg/d for 3 days or more)**
  - **Elevated liver function tests**
  - **Detectable acetaminophen in the serum**
  - **Persistent vomiting**

هسا بالحوامل لاحظوا بصير Fetal death و بتجهض الحامل لكن ما شافوا انه بسبب تشوهات بالجنين ، ففي حال صاب الحامل Toxicity ممكن الحامل يصير معها Abortion ، فلو صابتها الـ Toxicity ما بكون الحل انها تخسر الجنين لأنه لو كمل الحمل بعد الـ Toxicity ما رح يصير تشوه بالجنين ولكن ممكن نتيجة الـ Toxicity منها تخسر الجنين ، **و طبعا العلاج انه نعطي NAC عشان لو صار عندها مشكلة بالكبد فـ رح يصير عند الجنين كمان مشكلة بالكبد .**

Tx of Acetaminophen Poisoning

- **PREGNANCY:**
- Overdose during **pregnancy** has been associated with **fetal death and spontaneous abortion**
- The available data appear to indicate **no teratogenicity for APAP and NAC (category C)**
- Currently, there are **no recommendations** for the early **termination or delivery** of a fetus in setting of APAP toxicity
- It is recommended that pregnant patients with a toxic blood concentration of APAP be treated with NAC to prevent hepatotoxicity in both fetus and mother

NAC and Activated Charcoal

- Binding of NAC to activated charcoal has been demonstrated both in *in-vitro* and *in-vivo* studies
- Administration of 60 gm of activated charcoal with NAC decreases the bioavailability of NAC by approximately 20%
- The current evidence suggests that a small decrease in NAC does not alter its efficacy
- If multiple doses of activated charcoal are required because of co-ingestions, it would be prudent to separate NAC and activated charcoal dosing by 1-2 hours

آخر شي بدنا نعرفه هو انه تقل الـ Bioavailability للـ NAC بنسبة 20% لما نعطيه معه الـ Charcoal
و لكن هي نسبة قليلة ولا تؤثر و برضه رح نعطي الثنين للمريض لكن رح نباعد بينهم من ساعة لساعتين