

Л.И. Дворецкий*, А.Н. Ковалевская, С.Е. Колендо, Е.В. Сергеева

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва, Россия

ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, Москва, Россия

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ И ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

L.I. Dvoretzki*, A.N. Kovalevskaja, S.E. Kolendo, E.V. Sergeeva

The First Moscow State Medical University n. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

City Clinical Hospital n. S.S. Yudin, DHM, Moscow, Russia

PULMONARY AND LIVER DAMAGE DURING TREATMENT WITH ACETAMINOPHEN (PARACETAMOL)

Резюме

Описание больного, у которого на фоне приема ацетаминофена (парацетамола) развилось поражение легких в виде интерстициального пневмонита с выраженной дыхательной недостаточностью. Кроме того, у пациента наблюдалось значительное повышение активности АЛТ и АСТ без клинических признаков поражения печени. На фоне назначения глюкокортикоидов отмечено обратное развитие рентгенологических изменений в легких наряду с нормализацией показателей печеночных ферментов. Подчеркивается редкость интерстициального пневмонита вследствие приема ацетаминофена (парацетамола), особенно в сочетании с поражением печени. Представленная история болезни пациента является первым описанием случая лекарственного легочно-печеночного синдрома при приеме парацетамола.

Ключевые слова: ацетаминофен, интерстициальный пневмонит, АЛТ, АСТ.

Abstract

This is a case report of pulmonary damage in the form of interstitial pneumonitis with severe respiratory failure during administration of acetaminophen (paracetamol). In addition, significant increase of ALT and AST levels without clinical signs of liver damage was observed in this patient. After glucocorticoids administration regression of radiological abnormal findings in the lungs along with normalization of liver enzymes values were registered. The rarity of interstitial pneumonitis induced by acetaminophen (paracetamol), especially in combination with liver damage, is emphasized. The presented patient history is the first case report of drug-induced hepatopulmonary syndrome during acetaminophen (paracetamol) administration.

Key words: acetaminophen, interstitial pneumonitis, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-58-64

АЦ — ацетаминофен, БАЛЖ — бронхоальвеолярная жидкость

Современная клиническая медицина немыслима без использования анальгетических и жаропонижающих препаратов, которые принимаются не только по назначению врача, но, зачастую, и по собственной инициативе самих пациентов, чему способствует безрецептурный отпуск этой группы лекарственных средств. Около 36 млн. американцев ежедневно принимают безрецептурные болеутоляющие средства, которые за последние несколько лет были сбыты в США аптеками, супермаркетами и оптовыми продавцами на сумму, превышающую 2 млрд долларов.

Среди ненаркотических анальгетиков особое место занимает ацетаминофен (АЦ), имеющий разные

торговые названия (парацетамол, панадол, калпол, тайленол и др.). Почти 70% европейского населения принимали АЦ, по крайней мере, один раз в жизни, а многие регулярно употребляют АЦ в качестве анальгетического и жаропонижающего средства [1]. В Англии АЦ получают более 85% детей, а в США данный препарат употребляет около 79% всего населения, включая 35% беременных женщин [2]. В США АЦ, выпускаемый под торговым названием «Тайленол», относится к безрецептурным препаратам, несмотря на то, что ежегодно регистрируется около 1 000 смертных случаев при приеме препарата, о чем были соответствующие публикации, в частности в статье «Тайленол — убийца американцев» [3].

*Контакты/Contacts. E-mail: dvoretzki@mail.ru. Телефон: +7 916 676 45 45

По сложившемуся мнению, ненаркотические анальгетики в большинстве случаев безопасны и назначаются всем возрастным группам пациентов, однако их широкое и неконтролируемое применение может привести к возникновению серьезных побочных эффектов с учетом частых случаев намеренной или случайной передозировки препарата. По данным центра отравлений США, в 2005 году зарегистрировано 70 000 обращений к врачу по поводу отравлений АЦ и около 300 смертей [4]. Ежегодное число обращений в отделения неотложной помощи по поводу передозировки АЦ составляет 56 000, а количество госпитализаций достигает 26 000. Передозировка АЦ является причиной смерти в 458 случаях, причем в 100 из них передозировка была ненамеренной. Обращает внимание рост числа случаев передозировки АЦ с фатальным исходом с 98 в 1997 году до 173 в 2001 году [5].

Нам пришлось наблюдать больного, у которого на фоне приема АЦ (Парацетамол) развились тяжелое поражение легких и печени. Приводим клиническое наблюдение.

Больной К-ов., А., 46 лет, поступил 23.12.15 г. в отделение кардиореанимации ГКБ им. С.С. Юдина с подозрением на ТЭЛА с жалобами на одышку, выраженную слабость, повышение температуры тела до 38°C.

Считает себя больным с 19.12.15 г., когда повысилась температура, появился непродуктивный кашель, по поводу чего принимал в большом количестве Парацетамол (до 10 таблеток в день). В связи с отсутствием эффекта и ухудшением состояния, нарастающей одышкой госпитализирован в ОРИТ № 2 ГКБ им. С.С. Юдина.

По данным анамнеза, на протяжении нескольких лет у больного отмечается кашель с отделением светлой мокроты. Курит. Алкоголь употребляет в умеренных количествах. Профессиональных вредностей нет. Аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты отрицает.

Объективно: состояние тяжелое. Избыточного питания. Кожные покровы влажные, с землистым оттенком. Цианоз губ и кончиков пальцев. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов не прослушивается. ЧД 28/мин. Тоны сердца ритмичные ЧСС 92/мин. АД 120/80 мм.рт.ст. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Рентгенография органов грудной клетки при поступлении (23.12.15 г.) (рис. 1): Определяется двухстороннее уплотнение легочной ткани преимущественно в прикорневых и базальных отделах. **Альвеолярный отек легких? Полисегментарная пневмония? Необходимо согласование с клинико-лабораторными данными.**

Проведена КТ органов грудной клетки 24.12.15 г. (рис. 2). Субтотально в паренхиме обоих легких определяется понижение воздушности за счет зон матового стекла с наличием сохраненных воздушных участков. Бронхиальный и сосудистый рисунок не изменен. В средостении определяются единичные лимфоузлы размерами до 10 мм. **Заключение: КТ картина интерстициального заболевания легких.**

В таблице 1. приведены основные биохимические показатели больного К-ва в динамике.

В таблице 2 приведены показатели КЩС и газов венозной крови.

В клинической картине заболевания преобладали признаки выраженной дыхательной недостаточности, требовавшие вентиляционной поддержки, в связи с чем больной был переведен в ОРИТ.

Особенность данной клинической ситуации заключалась в том, что наряду с легочным синдромом (диффузный интерстициальный процесс с выраженной дыхательной недостаточностью) выявлено значительное повышение показателей активности АСТ и АЛТ, превышающее два порядка нормы и свидетельствующее наиболее вероятно о поражении печени, поскольку других причин гиперферментемии (инфаркт миокарда, мышечная патология) у пациента не установлено. Поэтому синдром цитолиза и поражение легких были расценены как единое проявление патологии (своеобразный гепато-пульмональный синдром), имеющей одну общую причину. Такой причиной в данной ситуации могли являться инфекция (вирусная, легионеллезная и др.) или воздействие каких-то экзогенных факторов

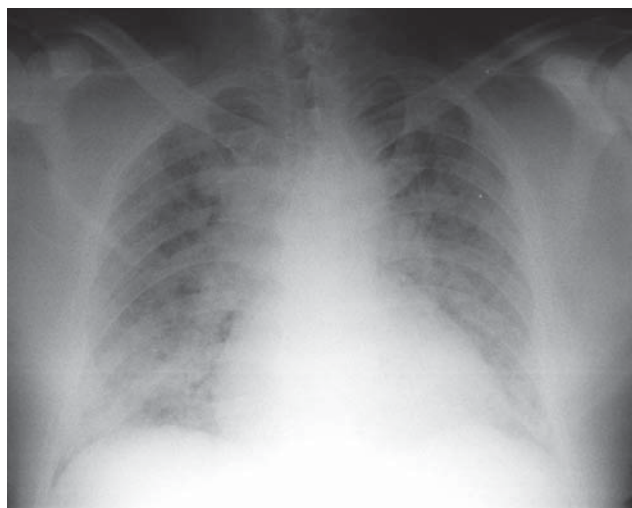


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции больного К-ва от 23.12.15 г. (лежа в палате)

Figure 1. Chest X-ray of the chest in a straight projection of the patient from 12.23.15 (lying in the House)

с гепатотропным и пневмотропным эффектами (отравление, медикаменты и т.д.). Вирусный гепатит А был отвергнут (отсутствие желтухи, поражение легких, заключение инфекциониста). Окончательно не исключалась легионеллезная пневмония с внелегочным поражением, хотя рентгенологическая

картина (отсутствие легочной инфильтрации), отсутствие аускультативных признаков легочного инфильтрата и слишком высокие показатели активности трансаминаз были нехарактерными для данной патологии. С учетом указаний больного на прием больших доз парацетамола в качестве жаропонижа-

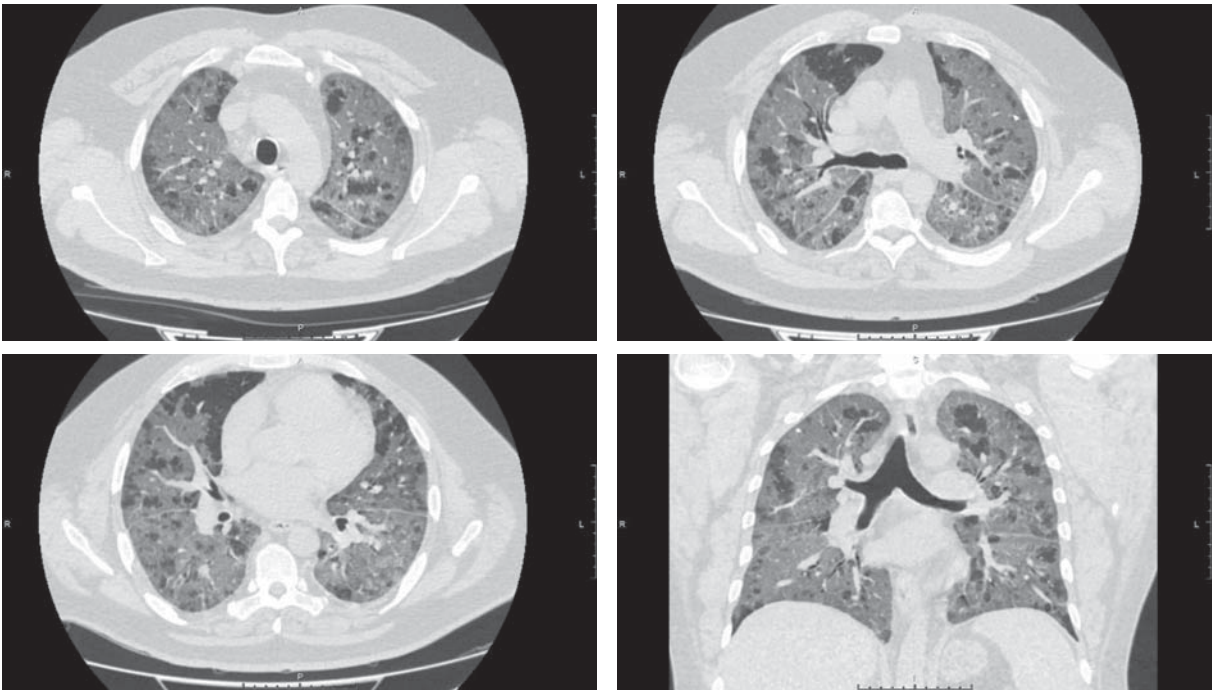


Рисунок 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного К-ва от 24.12.2015 г.
Figure 2. Computed tomography of the chest of the patient of 24.12.2015.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у больного К-ва.
Table 1. Dynamics of laboratory parameters in the patient

Лабораторные показатели/ Laboratory findings	23.12.15	24.12.15	25.12.15	26.12.15	28.12.15	30.12.15
АСТ/AST		3441	1001	388	206	67
АЛТ/ALT		1334	1054	783	631	283
ЛДГ/LDG		3703	1688	1199	1567	588
КФК (ЕД)/СК (U)	322	279				198
Билирубин (мкмоль/л)/Bilirubin (umol/l)		16				15,4
Глюкоза (ммоль/л)/GLU (mmol/l)	6,54					
Мочевина (ммоль/л)/UREA (mmol/l)	16,66	19,21		14,4		10,3
Креатинин (мкмоль/л)/CREA (umol/l)	138	183		117		125,4
СРБ (мг/дл)/CRP (mg/dl)		238		103		28

Таблица 2. Динамика показателей КЩС и газов венозной крови у больного К-ва.
Table 2. Dynamics of indicators of acid-base balance and venous blood gases in a patient

Показатель/ Indicator	23.12.15	26.12.15	27.12.15		28.12.15	29.12.15
			11 ⁰⁵	17 ⁴⁸		
Sat O ₂ (%)	62,4	78,0	79,5	91,4	77,5	89
Фракция O ₂ (%)	21,0	30,0	30	30,0	21	42,9
PO ₂ (мм.рт.ст)	30,1	39,3	40,7	55,0	39,7	42,9
PCO ₂ (мм.рт.ст)	34,5	33,7	32,8	28,2	33,1	37,9
Лактат (ммоль/л)	4,85	3,11	1,81	1,61	2,54	

ющего препарата казалось логичным предполагать возможную роль препарата в развитии данного «гепато-пульмонального» синдрома. Следует указать в дополнении к анамнезу, что наряду с парацетамолом больной принимал колдрекс (препарат, содержащий парацетамол) и хотя точное количество принятых таблеток было неизвестно, не исключалось превышение терапевтической дозы парацетамола. Больному была назначена глюкокортикоидная терапия (метипред 16 мг/сутки). На второй день лечения отмечена положительная динамика состояния больного (уменьшение выраженности одышки, цианоза), увеличение показателей сатурации кислорода, снижение показателей активности печеночных ферментов и ЛДГ (табл.1 и 2). Необходимости в вентилиционной поддержки не было и больной был переведен из ОРИТ в терапевтическое отделение.

На контрольной КТ от 04.01.16 г. (через 10 дней после первоначального рентгенологического исследования) отмечена положительная динамика (рис. 3а). Определяется повышение воздушности легочной паренхимы, уменьшение зон матового стекла. Отмечается диффузное утолщение внутридолькового интерстиция. В средостении сохраняются лимфоузлы до 7 мм. **КТ картина положительной динамики интерстициальных изменений в легких.**

Больной был выписан на амбулаторное лечение, и вскоре приступил к работе.

По данным контрольного КТ исследования от 10.03.16 г., сохраняется тенденция к дальнейшей положительной динамике. Отмечаются менее выраженные линейные зоны матового стекла, уплотнение внутридолькового интерстиция (рис. 3б).

Таким образом, на основании клинического течения заболевания, данных лабораторных и рентгенологических исследований, положительной динамики заболевания с одновременным обратным развитием нарушений со стороны печени (снижение показателей активности АЛТ и АСТ) и легких на фоне глюкокортикоидной терапии клиническая ситуация была расценена как интерстициальный пневмонит с развитием дыхательной недостаточности, токсический гепатит на фоне приема парацетамола.

Побочные эффекты при приеме АЦ хорошо известны и включают нарушения со стороны печени, почек, кожные высыпания, гематологические синдромы. При приеме обычных доз побочные эффекты возникают редко. Если о повышении трансаминаз при передозировке АЦ было известно более 40 лет, то сообщения о гиперферментемии на фоне приема терапевтических доз препарата стали появляться в последнее время [6] с привлечением данных метаанализов и результатов плацебо-контролируемых исследований.

Среди 24 больных, не употреблявших алкоголь на протяжении месяца и принимавших АЦ в суточной дозе 4 г в течение 10 дней, у 58% выявлено статистически достоверное повышение показателей активности АЛТ (24 ЕД/л — 39 ЕД/л $p = 0,0003$) через 7 дней после окончания приема препарата. Снижение активности АЛТ наблюдалось к 14 дню после отмены АЦ. Показатели билирубина и МНО оставались в пределах нормы. Клинических симптомов поражения печени не отмечалось [7].

Был проведен метаанализ 7 исследований показателей активности АЛТ и АСТ у больных остеоартрозом, получавших длительное время (от 4 недель до 12 месяцев) АЦ в суточной дозе 1950-4000 мг. У 181 из 1039 пациентов (17,4%) отмечено повышение показателей активности АЛТ выше референтных значений (у 4,2% больных выше 1,5 норм). В большинстве случаев при динамическом исследовании наблюдалась тенденция к снижению или нормализация показателей активности АЛТ на фоне продолжающегося приема АЦ. Ни у кого не отмечалось клинических проявлений поражения печени [8].

Представляет интерес рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показателей активности АЛТ у лиц, принимавших АЦ в суточной дозе 4 г в течение, по меньшей мере, 16 дней. У 48 из 205 (23%) исследуемых с повышением показателей активности АЛТ на 16 день, в дальнейшем на фоне продолжающегося приема препарата к 40 дню отмечена нормализация показателей, за исключением одного пациента, у которого не исключалась другая причина повышения АЛТ. В одном случае на фоне приема плацебо на 16 день выявлено повышение показателей АЛТ, нормализовавшихся к 22 дню. Наиболее высокий показатель активности АЛТ у одного больного достигал 191 ЕД/л. Клинических признаков печеночной дисфункции не наблюдалось [9]. В то же время, по данным другого метаанализа нескольких плацебо-контролируемых исследований, не было выявлено различий в показателях активности АЛТ на 4 день приема терапевтической дозы АЦ (4 г/сутки) и плацебо [10]. О клиническом значении АЦ с точки зрения риска нарушений со стороны печени (влияние препарата на показатели трансаминаз) свидетельствуют результаты широкомасштабных проспективных (30 865 больных) и ретроспективных (9 337 больных) исследований, отраженных в 791 публикациях. При этом лишь у 129 больных (0,4%) в проспективных исследованиях показатели АЛТ превышали верхнюю границу нормы, в том числе и у 61 больного (в плацебо-контролируемых исследованиях) с такими же показателями, как и в группе плацебо. Среди них 4 263 (13,8%) получали максимально рекомендованные терапевтические дозы препарата (3,9-4 г в сутки). По данным ретроспективных исследований, превышение уровня АЛТ отмечалось у 96 больных (1,0%), у одного больного

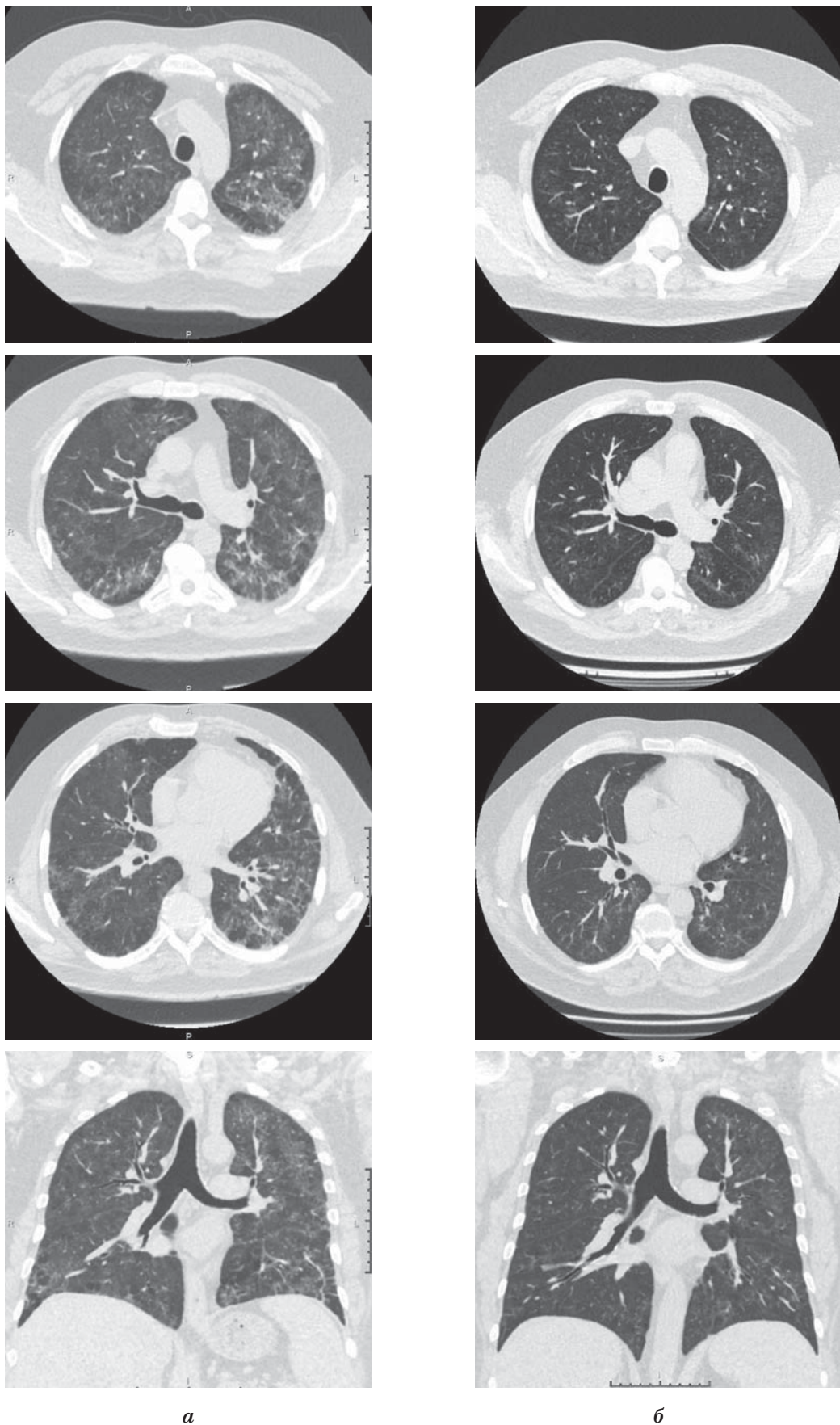


Рисунок 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного К-ва от 04.01.16 (рис.3а) и от 10.03.16 (рис.3б)

Figure 3. Computed tomography of the chest of the patient cells from 04.01.16 (a) and from 03.10.16 (б)

произведена трансплантация печени, и 6 пациентов умерли (0,06%). Согласно используемой специальной бальной оценке, в 103 случаях имела вероятная связь между повышением АЛТ и приемом АЦ, причем в некоторых сообщениях (ретроспективные исследования) не исключалось превышение терапевтической дозы препарата [11].

Резюмируя результаты метаанализов, а также исследований, (в том числе и плацебо-контролируемых), посвященных влиянию АЦ на активность печеночных ферментов, следует обратить внимание на относительную редкость гиперферментемии, отсутствие достоверных различий в частоте повышения активности ферментов при приеме АЦ и плацебо, частое спонтанное снижение показателей активности АЛТ, несмотря на продолжающийся прием препарата, редкое превышение 3-4 норм показателей АЛТ, отсутствие изменений других биохимических показателей (билирубин, МНО и др.) и, наконец, практически полное отсутствие клинических симптомов печеночной недостаточности. Примечательно, что ни в одном из исследований не было выявлено случаев увеличения уровня трансаминаз, превышающего десятки норм АЛТ и АСТ, как это имело место в нашем наблюдении. У наблюдаемого нами пациента также отсутствовали такие клинические признаки поражения печени как гепатомегалия, желтуха, геморрагический синдром, неврологическая симптоматика.

Если нарушения со стороны печени при применении АЦ хорошо известны и упоминаются в инструкциях по применению препарата, то легочные синдромы регистрируются относительно редко. В опубликованном консенсусе по диагностике и лечению лекарственных поражений легких [12] среди многочисленных препаратов, вызывающих эозинофильную пневмонию наряду с НПВП (диклофенак, напроксен, локсопрофен, аспирин) упоминается АЦ.

Первое описание поражения легких при приеме АЦ [13] касается 20-летней женщины, принявшей по поводу зубной боли 1,2 г АЦ с развитием впоследствии непродуктивного кашля, лихорадки и одышки. Рентгенологически выявлялись двусторонние сетчато-нодулярные тени. В бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) обнаружено повышенное количество клеток с увеличением процента эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. В связи с подозрением на лекарственный пневмонит все препараты были отменены и назначены глюкокортикоиды (метилпреднизолон). На фоне лечения отмечен регресс клинической симптоматики, улучшение функции легких и рентгенологической картины. Тест стимуляции лимфоцитов *in vitro* под влиянием АЦ был положительный, что позволило диагностировать пневмонит, вызванный АЦ. Авторы позиционировали данный случай как первое описание аллергического АЦ-индуцированного пневмонита, в Японии.

Год спустя был описан еще один случай пневмонита, вызванного АЦ, у 63-летней женщины, принявшей по поводу лихорадки 2350 мг АЦ [14]. Клиническая симптоматика включала непродуктивный кашель и одышку, а рентгенологически выявлялись двусторонние сетчато-нодулярные тени в обоих легких. В БАЛЖ было обнаружено увеличение количества лимфоцитов и снижение соотношения CD4/CD8. В биоптате легкого (трансбронхиальная биопсия) отмечалось утолщение альвеолярных перегородок. Тест стимуляции лимфоцитов *in vitro* под влиянием АЦ был положительным (индекс стимуляции 273%) при отрицательном тесте с другими лекарственными препаратами. На фоне назначения метилпреднизолона отмечено уменьшение выраженности клинической симптоматики и улучшение рентгенологической картины. На основании имеющихся данных диагностирован пневмонит, вызванный АЦ. Авторы считают, что до этого был описан всего один такой случай, ссылаясь на вышеприведенное описание [13]. В этом же году был описан случай эозинофильной пневмонии, вызванной АЦ у больного, принимавшего АЦ-содержащий препарат, на фоне которого рентгенологически были выявлены затемнения в легких, сохраняющиеся в течение месяца. *In vitro* наблюдалась пролиферация лимфоцитов под влиянием как АЦ-содержащего препарата, так и самого АЦ [15]. Спустя несколько лет представлено уже два случая пневмонита, вызванного АЦ [16]. У 64-летней больной пузырьчаткой и маститом на фоне дополнительно назначенного АЦ появилась выраженная одышка, а рентгенологически диагностирована интерстициальная пневмония. У другой 70-летней пациентки, страдавшей болезнью нижних мотонейронов на фоне приема АЦ, развилась лихорадка, одышка. В легочных биоптатах (трансбронхиальная биопсия) у обоих выявлена интерстициальная инфильтрация мононуклеарными клетками, которая регрессировала наряду с улучшением клинической симптоматики после отмены АЦ и назначения глюкокортикоидов. В обоих случаях в условиях *in vitro* отмечена пролиферация лимфоцитов под влиянием АЦ, что, по мнению авторов, подтверждало аллергический механизм развития пневмонита. При этом не исключалось усиление гиперчувствительности к АЦ под влиянием имеющихся у больных фоновых иммунологических нарушений (пузырчатка, болезнь нижних мотонейронов). С учетом этого авторы рекомендуют с осторожностью применять АЦ у больных с иммунными нарушениями. Вскоре японские авторы опубликовали в том же журнале еще одно наблюдение, касающееся лекарственного пневмонита, вызванного АЦ. У 49-летней женщины, принимавшей АЦ-содержащий препарат по поводу головной боли через 7 дней после начала приема препарата появился кашель, лихорадка, одышка. Рентгенологически в легких выявлялись сетчато-нодулярные тени, феномен матового стекла. В биоптате легкого выявлена лимфоцитарная и эо-

зинофильная инфильтрация альвеолярных стенок и интерстиция с гранулематозными образованиями и наличием макрофагов в альвеолах. На фоне приема преднизолона внутрь (30 мг) отмечался регресс легочных изменений. Тест стимуляции лимфоцитов АЦ был положительным. Авторы рекомендуют всегда иметь в виду возможность АЦ-индуцированного пневмонита у лиц, принимающих анальгетические препараты [17].

При анализе приведенных клинических описаний обращает внимание, что все представленные случаи касаются жителей Японии. Этот факт труднообъясним, хотя можно сделать предположения о генетической предрасположенности и особенностях метаболизма АЦ у лиц данной расы.

Особенностью описанного нами случая является развитие сочетанного поражения печени и легких, вызванного приемом АЦ. Именно одновременное возникновение у больного клинико-лабораторных признаков поражения легких и изменений показателей печеночных ферментов наряду с положительной динамикой обратного развития легочных и печеночных нарушений свидетельствует, по нашему мнению, об этиологической роли АЦ в развитии вышеуказанного симптомокомплекса. Поскольку мы не встретили в литературе подобных описаний сочетанных легочно-печеночных нарушений лекарственной природы, мы полагаем, что приведенное наблюдение является первым случаем АЦ-индуцированного лекарственного пневмонита в Европе и первым наблюдением развития сочетанного поражения печени и легких на фоне применения АЦ в больших дозах. Что касается возможных патогенетических механизмов поражения легких при применении АЦ, то с учетом стимуляции лимфоцитов под влиянием АЦ во всех приведенных японскими авторами случаях пневмонитов можно предполагать, что в основе поражения легких на фоне приема АЦ лежат реакции замедленной гиперчувствительности, которые реализуются конкретным лекарственным препаратом. Следует также учитывать данные экспериментальных исследований об истощении запасов важнейшего антиоксиданта глутатиона в легочной ткани у крыс под влиянием АЦ [18, 19]. В связи с этим страдает антиоксидантная защита легких под влиянием различных инфекционных и неинфекционных факторов, в частности при приеме лекарственных препаратов.

Ⓐ

Список литературы/References:

- US Food and Drug Administration For Consumer. Don't double up on acetaminophen 2013 www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdate/ucm336581.htm Accessed March 19, 2013).
- Posados I., Santos P., Blanco A. et al. Acetaminophen induces apoptosis in rat cortical neurons. PLoS ONE. 2010; 15(12): e15360.
- Medicine Watch 2013, September 29. Health Impact News — <http://healthimpactnews.com>.
- Lai M.W., Klein-Schwartz W., Rodgers G.C. et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. Clin Toxicol (Phila). 2006; 44: 803–932.
- Nourjah P., Ahmad S.R., Karwoski C., Willy M. Estimates of acetaminophen (Paracetamol)-associated overdoses in the United States. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15 (6): 398–405.
- Heard K. Asymptomatic alanine aminotransferase elevations with therapeutic doses of acetaminophen. Clin Toxicol (Phila). 2011; 49 (2): 90–93.
- Heard K.J., Green J.L., Dart R.C. Serum alanine aminotransferase elevation during 10 days of acetaminophen use in nondrinkers. Pharmacotherapy. 2010, 30 (8): 818–822.
- Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M. et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. Curr Med. Res. Opin. 2006; 22 (11): 2137–2148.
- Heard K., Green J.L., Anderson V. et al. A randomized, placebo-controlled trial to determine the course of aminotransferase elevation during prolonged acetaminophen administration. BMC Pharmacol. Toxicol. 2014; 22(15): 39.
- Rumack B., Heard K., Green J. et al. Effect of therapeutic doses of acetaminophen (up to 4 g/day) on serum alanine aminotransferase levels in subjects consuming ethanol: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacotherapy. 2012; 32(9): 784–791.
- Dart R.C., Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? Pharmacotherapy. 2007; 27(9): 1219–1230.
- Kubo K., Azuma A., Kanazawa M., Kameda H. et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. Respiratory Investigation. 2013; 51(4): 260–277.
- Kitaguchi S., Miyazawa T., Minesita M. et al. A case of acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1992; 30 (7): 1322–1326.
- Kudeken N., Kawakami K., Kakazu T. et al. A case of acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1993; 31 (12): 1585–1590.
- Kondo K., Inoue Y., Hamada H. et al. Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. Chest. 1993; 104 (1): 291–292.
- Akashi S., Tominaga M., Naitou K. Two cases of acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. 1997; 35 (9): 974–979.
- Nakajima M., Yoshida K., Miyashita N. et al. Acetaminophen-induced pneumonitis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 1998; 36 (11): 973–977.
- Chen T.S., Richie J.P.Jr., Lang C.A. Life span profiles of glutathione and acetaminophen detoxification. Drug Metab. Dispos. 1990; 18: 882–887.
- Micheli L., Cerretani D., Fiaschi A.I. et al. Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. Environ Health Perspect. 1994; 102(Suppl 9): 63–64.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 14.03.2016 г.