

乙醯氨酚中毒

Acetaminophen overdose

中毒作用機轉

乙醯氨酚(acetaminophen, N-acetyl-p-aminophenol, APAP)是臨床上常用的鎮痛解熱劑，如普拿疼、腦新。其中毒作用機轉主要因由肝臟代謝產生部分有毒代謝物進而造成肝細胞或其他細胞之脂質過氧化[1]。

1.治療建議劑量：

成人：650mg，q4-6 hrs；小孩：10-15mg/Kg，q4-6hrs。

最大建議值每日的劑量是成人：4g；小孩：80mg/Kg。

2.口服後腸胃道吸收完全且迅速，1/2-2 hrs 達最高血清中濃度。治療濃度是 10-20 mg/ml，通常藥效在 1/2-4 hrs。長效劑型被設計維持 6-8 hrs。

3.乙醯氨酚主要由肝臟代謝，大約 90%的治療劑量被轉換到不活動的 glucuronide，與 sulfate 結合後，被腎臟排泄。

4.若一次大量服用乙醯氨酚，使肝貯存的 glutathione < 30% 則會經過 cytochrome p-450 作用產生有毒的中間產物引起肝臟傷害，肝細胞壞死。

5.能夠引起肝臟毒性的 APAP 的最小劑量在成人為 7.5g，小孩 140mg/Kg。除此之外，某些藥的長期使用，例如：抗組織氨，抗癲癇藥，和巴比妥酸鹽，可能提高 APAP 的毒性。

6.小孩比成人較少受肝毒性影響，也許因為 APAP 新陳代謝的不同。酗酒可能引發 P450 酵素產生而增加肝臟毒性的

可能。

臨床狀況之毒性作用

1.肝毒性：

可能很嚴重甚至造成死亡，主要與中毒劑量有關。肝壞死在 2-4 天發生，會有右上腹痛、肝昏迷、低血糖等。

2.心血管毒性：

即使嚴重中毒也很少見直接心肌傷害，但可因代謝性酸中毒即不穩定生命跡象造成次發性心肌傷害。

3.呼吸：有嚴重肝昏迷者可產生非心因肺水腫。

4.中樞神經毒性：

成人高於 70-100g 的血中濃度可造成昏迷或代謝酸中毒，但需排除其他造成意識改變的原因或藥物。

5.胃腸道：噁心嘔吐可在食入後立即發生。

6.腎毒性：暫時性腎傷害可能發生，通常與肝傷害有關。

7.其它：如胰臟炎，但臨床胰臟炎的症狀會被掩蓋。

致毒劑量

1.成人一次食入大於 150mg/Kg，或 7.5g；1-5 歲小孩一次食入大於 250mg/Kg 會導致肝傷害。

2.服用後 4hr 血中藥物濃度若高於 800mg/ml，屬嚴重中毒，可能會昏迷。

3.針對孕婦藥物分類屬 B。

依臨床狀況進行之支持性療法

中毒症狀分四期：

1.第一期(0-24hr)：

可能產生反胃嘔吐倦怠等非特異症狀，甚至無症狀。

2. 第二期(24-48hr)：

初期症狀通常會改善但肝臟的毒性癥狀及實驗值如：AST、ALT、Bilirubin、PT 開始升高，即使不治療，大部分病人會恢復為正常。然而也可能發展出右上腹痛、少尿，可能由於脫水的結果，或發展出腎臟的毒性。

3. 第三期(72-96hr)：

在此時，肝功能不正常達最高，反胃和嘔吐的症狀可能再出現，黃疸變得明顯。GPT、GOT 甚至可超過 10、000 IU/ml。Bilirubin 也可能增加，而且 PT 變延長。合併有腎臟的毒性的病人可看到 BUN、Cr 上升，連同尿液分析有蛋白尿、血尿。右上腹痛、嘔吐、明顯肝功能異常。嚴重時肝細胞壞死、黃疸、猛爆性肝衰竭。一旦發展成肝衰竭，死亡率達 58-80%。大部分在 3-5 天死亡且可合併腦水腫、出血、休克、敗血症等併發症[2]。

4. 第四期(5-14 天)：

若中毒不深肝功能可完全恢復，在恢復的病人，肝臟的功能回返到常態，而且無後遺症。

非特異性療法

1. 除污(decontamination)

YES

2. 吐根糖漿催吐

NO

3. 胃灌洗(lavage)

YES

4. 活性碳(active charcoal)

YES

5. 緩瀉劑(cathartics)

YES

診斷

1. 藥物暴露史確定：

口服一次超過 140mg/Kg 或 7.5g 即可能造成肝毒性應立即給予解毒劑。

2. 由於臨床症狀不具特異性所以診斷依據檢查血中藥物濃度。

3. Rumack-Matthew Nomogram 只適用於口服後 4-24hr 內且不適用於多次劑量及長效型或慢性中毒者[3]。

特異性療法

1. 解毒劑：NAC (N-acetyl-cysteine)

2. 解毒劑之適應症：

(1) 口服一次超過 140mg/Kg 或 7.5g，應立即給予解毒劑。

(2) 依 Rumack-Matthew Nomogram 屬高危險之肝傷害者

(3) 超過 24hr 仍測得血中藥物濃度者。

(4) 懷孕婦女[4]。

3. 解毒劑之禁忌症：併發噁心嘔吐。

4. 解毒劑之劑量及使用方法：

(1) NAC 初始劑量 140mg/Kg，其後 70mg/Kg，q4hr 共 17 次。

(2) 需注意服後一小時內吐出者，應再補充一劑量或改鼻胃管灌食。因嚐起來像腐爛的蛋一樣，可用果汁等冷

飲調為 5-10% 服用。反胃和嘔吐是時常發生的副作用，腹瀉也可能發生。

(3)靜脈使用的 NAC 已經被歐洲和加拿大用許多年，如果有胃腸出血，或持續的嘔吐，NAC 應該靜脈給與較好。

5.治療準則：

適度止吐及水分補充。肝功能異常或肝衰竭採支持性療法，維他命 K 應該用於 PT 延長和活躍出血的病人。

加強除去法

早期活性碳血液灌注對於肝衰竭的支持療法可能有益。肝臟移植對可預測之預後不佳，或支持治療失敗的人可考慮。

臨床數據收集

1.一般性數據：肝臟功能測試如：AST、ALT、Total Bilirubin、NH₃、PT、sugar；腎臟的功能測試：BUN、Creatinine 和尿液分析；AMYLASE、Na、K、ABG 等。肝臟和腎臟的功能異常的，應每日追蹤至少 3 天。

2.特殊性物質血中濃度：

血中藥物濃度分析利用 Rumack-Matthew Normogram 即 4 小時 200 μ g/ml 及 16 小時 25 μ g/ml 兩點連一治療線，此線右方可能會肝中毒應立即給 NAC。但 Rumack-Matthew Nomogram 只適用於單一急性中毒[3]。

3.放射線檢查：

CXR 之檢查十分重要，在嚴重中毒之病人應照一張 CXR 以防遺漏了重大的肺部併發症。

病人處置動向

- 1.除非有生命跡象不穩定否則皆可住普通病房。
- 2.沒有肝毒性危險的病人即血中藥物濃度在Nomogram下限以下可在急診觀察4-6小時。
- 3.加護病房：
任何嚴重之中毒患者均應予以加護病房之照護。

臨床病程(預後及慢性併發症)

- 1.大多數病人不產生慢性之後遺症。
 - 2.預後指標[1]：
 - (1)代謝性酸中毒 $\text{pH} < 7.3$
 - (2)凝血病變 $\text{PT} > 100$
 - (3)腎衰竭 $\text{Cr} > 3.3$
 - (4)肝腦病變 Gr III-IV
- 因死亡率高可考慮肝移植。

Reference :

1. Tintinalli , et al : Acetaminophen. Emergency medicine , 4th ed. 1996; 787-92.
2. Whitcomb DC , Block GD : Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. JAMA 272 : 1845 , 1994.
3. Rumack DH : Acetaminophen overdose in children and

adolescents. *Pediatr Clin North Am* 33 : 691 , 1986.

4. Riggs BS , Brunstein AC , Kulig K , et al : Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstet Gynecol* 74 : 247 , 1989.