

## AKÚTNA INTOXIKÁCIA PARACETAMOLOM U DETÍ *ACUTE PARACETAMOL POISONING IN CHILDREN*

ONDRUŠOVÁ Adriana<sup>1,2</sup>, BACHÁROVÁ Terézia<sup>1</sup>, SLANÝ Jaroslav<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> *Klinika pediatrie Fakultnej nemocnice Trnava, Trnava*

<sup>2</sup> *Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne, Trenčín*

<sup>3</sup> *Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, Trnavská univerzita v Trnave, Trnava*

### ABSTRAKT

Akútne intoxikácie v detskom veku predstavujú častú príčinu, pre ktorú lekári kontaktujú Národné toxikologické a informačné centrum v Bratislave. Medzi lieky, ktoré najčastejšie spôsobujú akútnu intoxikáciu, patrí paracetamol. Dôvodom je, že lieky s obsahom paracetamolu sú voľnopredajné a ľahko dostupné, tvoria bežnú súčasť domácej lekárnice, preto ich náhodné alebo úmyselné požitie deťmi nie je zriedkavé. V článku uvádzame prípad 12-ročnej pacientky liečenej na Klinike pediatrie vo Fakultnej nemocnici v Trnave. Pacientka úmyselne užila naraz 70 tabliet obsahujúcich 500 mg paracetamolu, spolu 35 000 mg paracetamolu, čo predstavuje 8,5 násobok toxickej dávky vzhľadom k jej hmotnosti. Toxická by bola pre ňu už jednorazová dávka nad 4125 mg. Napriek týmto skutočnostiam sa u pacientky nerozvinulo akútne poškodenie pečene. Za dôvod považujeme promptné podanie antidota v dostatočnej dávke. Cieľom príspevku je upozorniť na výskyt prípadov nadmerného požitia paracetamolu a poukázať na dobrý efekt adekvátnej, včasnej a život zachraňujúcej liečby.

**Kľúčové slová:** Paracetamol. Intoxikácia dieťaťa. N-acetylcysteín.

### ABSTRACT

Acute intoxications in childhood are a common reason for which doctors contact the National Toxicology and Information Center in Bratislava. One of the most common drugs causing acute intoxication is paracetamol. Paracetamol-containing drugs are now over-the-counter and easily available. We usually keep them in households in large quantities, so their accidental or intentional ingestion by children is not uncommon. The article presents the case of a 12-year-old patient treated at the University Hospital in Trnava. She deliberately took 70 tablets at a time containing 500 mg of paracetamol, a total of 35,000 mg of paracetamol, which is 8.5 times the toxic dose by weight. A single dose of more than 4125 mg is toxic to her. Despite these facts, the patient did not develop acute liver injury. We consider the prompt administration of an antidote in a sufficient dose to be the reason. With the article, we want to draw attention to the occurrence of such cases and point out the good effect of adequate treatment.

**Key words:** Paracetamol. Intoxication of the child. N-acetylcysteine.

### ÚVOD

Akútne intoxikácie v detskom veku predstavujú relatívne častý problém riešený v zdravotníckych zariadeniach. Intoxikácie liekmi tvoria až 40,3 %

všetkých otráv u detí konzultovaných v Národnom toxikologickom a informačnom centre v Bratislave (Plačková, 2014). Paracetamol patrí medzi najčastejšie lieky (spolu s dimetindénom, cholekalciferolom a ibuprofenom), ktoré deti užijú náhodne alebo úmyselne v nadmernom množstve. Na rozdiel od dospelých, sú však prípady hepatotoxicity alebo úmrtia na podklade intoxikácie paracetamolom veľmi zriedkavé (Penna, Buchanan, 1991). Príkladom je prípad 12-ročnej pacientky, ktorá naraz užila takmer 12-násobok maximálnej dennej odporúčanej dávky paracetamolu, teda 8,5-násobok toxického množstva. Napriek tejto potenciálne letálnej dávke, bola sérová aktivita hepatálnych enzýmov počas celej hospitalizácie vo fyziologickom rozmedzí. Okrem vracania v prvý deň po intoxikácii, sa u pacientky nerozvinuli žiadne ďalšie klinické symptómy. Promptné podanie antidota v adekvátnom množstve pravdepodobne zabránilo aj minimálnemu poškodeniu pečene.

### PARACETAMOL A JEHO METABOLIZMUS

Paracetamol (N-acetyl-para-aminofenol) bol ako liečivo objavený v 80. rokoch 19. storočia. Rýchlo sa rozšíril po celom svete ako analgetikum a antipyretikum a vzhľadom na dobrý bezpečnostný profil je často využívaný aj v pediatrickej praxi (Vranová, 2019). Podobne ako tzv. nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) znižuje produkciu prostaglandínu a má analgetické a antipyretické účinky. Na rozdiel od nich však pri podávaní odporúčaných dávok nemá nežiaduce gastrointestinálne účinky a nepôsobí ani protizápalovo a antiagregačne. Práve kvôli absencii antiinflamačnej aktivity sa nezaraďuje medzi NSAIDs (Józwyak-Bebenista, Nowak, 2014) a môže byť bezpečne podávaný aj deťom s hemofiliou (Meredith, Goulding, 1980).

Vstrebávanie paracetamolu v žalúdku je zanedbateľné, z tenkého čreva sa však vstrebáva rýchlo a takmer úplne. Vstrebávanie je preto priamo úmerné vyprázdňovaniu žalúdka. U zdravých ľudí nalačno sa maximálna plazmatická hladina

dosiahne po 15 – 30 minútach (Prescott, 1980), v bežných klinických podmienkach sa počíta s časom približne 30 – 60 minút. Rýchlo a rovnomerne sa distribuuje do všetkých tkanív a telesných tekutín (online zdroj). Paracetamol sa metabolizuje prevažne v pečeni konjugáciou na glukuronid alebo sulfát. 4 – 15 % sa bežne metabolizuje cytochrómom P450 (CYP2E1, CYP1A2, CYP3A4) na reaktívny metabolit N-acetyl-p-benzochinónimín (NAPQI), ktorý sa konjuguje v pečeni s glutatiónom, donorom SH-skupín a je vylúčený močom (Vranová, 2019). Menej ako 5 % paracetamolu sa vylúči v nezmenenej forme. Biologický polčas sa pohybuje medzi 1 – 3 hodinami, pri závažnej hepatálnej insuficiencii sa predlžuje na 5 hodín. Pri renálnej insuficiencii dochádza k akumulácii netoxických metabolitov v krvi, čo nie je život ohrozujúce, ale i tak sa v prípade podávania paracetamolu dávky redukujú (online zdroj).

Bežná, jednorazovo orálne podávaná dávka paracetamolu pre dospelých je 500 – 1000 mg, môže sa opakovať každé štyri hodiny, pričom celková denná dávka by nemala presiahnuť 4000 mg. U detí sa podáva 10 – 15 mg/kg a neodporúča sa podávať viac ako 5 dávok za 24 hodín. Pri podávaní rektálne platia rovnaké odporúčané dávky (IARC, 1990).

## INTOXIKÁCIA PARACETAMOLOM

Intoxikácia paracetamolom je vážny klinický stav, ktorý neliečený alebo nesprávne liečený, môže mať fatálne dôsledky. Opakované užívanie suprateapeutických dávok, náhodné alebo úmyselné nárazové užitie vysokej dávky môžu viesť k poškodeniu pečene alebo až k smrti (Ogilvie et al., 2012). U detí sú najčastejšími príčinami predávkovania paracetamolom náhodné užitie nájdeneho lieku a laický omyl (nadmerná dávka omylom podaná rodičmi), u menšej časti pacientov je príčinou suicidálny pokus (Vranová, 2019). V prípade opakovanej konzumácie suprateapeutických dávok je riziko zlyhania pečene vyššie (Janičko, 2019).

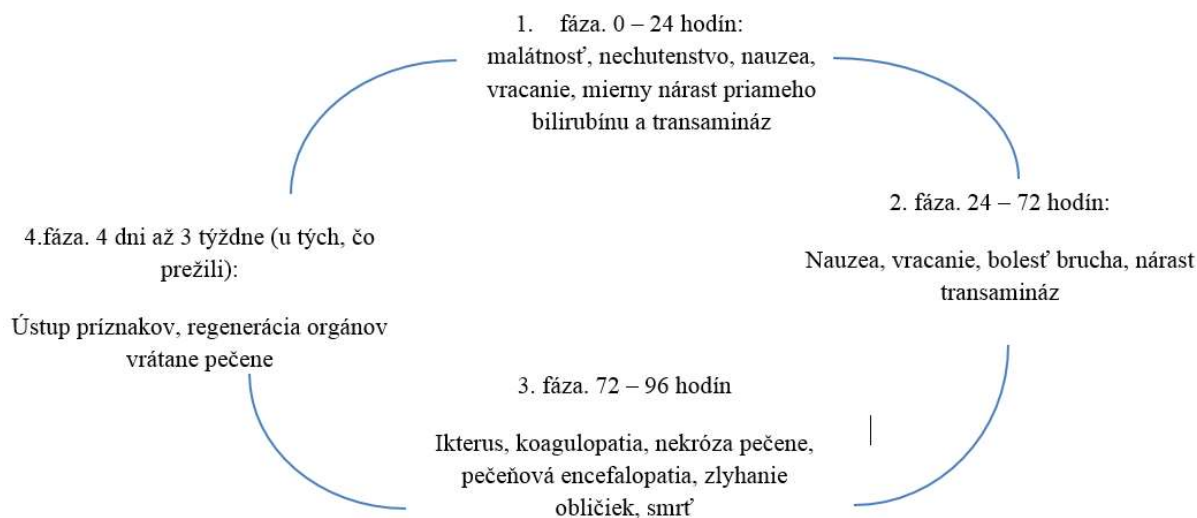
Paracetamol je relatívne častým prostriedkom využívaným na sebapoškodenie. Úmrtnosť na predávkovanie paracetamolom je približne 0,4 %. Závažné poškodenie pečene sa môže rozvinúť v závislosti od sérovej koncentrácie paracetamolu. Užitie dávky nižšej ako 75 mg/kg pravdepodobne nepovedie k hepatotoxicite (Park et al., 2015). Potenciálne toxická jednorazová dávka u detí je viac ako 150 mg/kg (Ogilvie et al., 2012).

„Paracetamolová hepatotoxicita“ je spôsobená tvorbou toxického metabolitu N-acetyl-p-benzochinónimínu. Keď je paracetamol užívaný v terapeutických dávkach, väčšina liečiva je metabolizovaná glukuronidáciou a sulfáciou, veľmi malé množstvo paracetamolu je premenené na toxický metabolit hepatálnym enzýmom cytochróm P450. Vytvorený N-acetyl-p-benzochinónimín je potom konjugovaný glutatiónom za vzniku benígnej zlúčeniny kyseliny merkapturovej, ktorá sa vylučuje do moču. Riziko hepatotoxicity nastane v prípade, že veľké množstvo paracetamolu nasýti konjugačné dráhy a vyčerpajú sa zásoby glutatiónu, čo vedie k zníženej klírens toxického metabolitu. Jeho akumulácia má potom nežiaduci efekt na kľúčové celulárne štruktúry a funkcie (Ogilvie et al., 2012).

Štandardnou liečbou predávkovania paracetamolom je podávanie N-acetylcysteínu, ktoré redukuje poškodenie pečene a mortalitu. Vznik poškodenia pečene je nepravdepodobný, ak začneme s podávaním N-acetylcysteínu do 10 hodín od užitia paracetamolu. Aj podanie antidota je spojené s istým rizikom vzniku nežiaducich účinkov. Tieto sú však zriedkavé a benefit z podania antidota vysoko prevyšuje nad rizikom z vynechania tejto liečby. Nežiaduce vedľajšie účinky N-acetylcysteínu zahŕňajú urtikáriu, vracanie a anafylaktoidnú reakciu, ktoré len raritne končia fatálne (Park et al., 2015).

## KLINICKÝ OBRAZ

Nadužitie paracetamolu nie je okamžite nasledované zmenami hepatálnych funkcií. Ak je poškodenie pečene rozsiahle, nasledujúci deň sa môže objaviť abdominálna bolesť alebo citlivosť pod pravým rebrovým oblúkom. Elevácia transamináz a predĺženie protrombínového času bývajú pozorované 12 – 36 hodín po predávkovaní. Zvýšenie nekonjugovaného bilirubínu môže predchádzať tieto príznaky pre včasnú redukciu glukuronyl-transferázovej aktivity. Pacienti sú ohrození hypoglykémiou a diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou, pri závažnom poškodení pečene sa objavujú srdcové arytmie alebo elektrokardiografické zmeny pre nekrozu a tukovú infiltráciu myokardu. Pri neliečenom predávkovaní dosahuje pečenná dysfunkcia vrchol na 4. – 6. deň, objavuje sa ikterus a pečenná encefalopatia, ktoré sú nasledované zlyhaním pečene (Meredith, Goulding, 1980). U pacientov, ktorí prežili viac ako 96 hodín po prijatí vysokej dávky liečiva, sa pozoruje regenerácia organizmu približne do 6 týždňov (Obr. 1).



**Obrázok 1** Klinické symptómy predávkovania paracetamolom.

## DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Pri diagnostike je dôležité zistiť druh užitého lieku, množstvo, spôsob a čas užitia. Laboratórne je potrebné vyšetriť markery poškodenia pečene (ALT, AST, GGT, ALP) a markery jej funkcie (albumín, bilirubín, protrombínový čas) (Janičko, 2019).

Vo všeobecnosti existujú viaceré možnosti liečby predávkovania chemickými látkami: inhibícia absorpcie z gastrointestinálneho traktu, extrakcia z krvi a podávanie antidot na zablokovanie tvorby alebo účinkovania toxických metabolitov (Chiew et al., 2018). Pri intoxikácii paracetamolom má vyvolanie vracania čiastočný efekt a musí sa stihnúť najneskôr do 1 hodiny po užití lieku. Aktívne uhlie podávané s cieľom znížiť absorpciu z gastrointestinálneho traktu má význam takisto do 1 hodiny a v dávke 1g na kg telesnej hmotnosti (Vranová, 2019). Liečbou voľby je však podanie antidota N-acetylcysteínu, ktorý redukuje hepatotoxicitu paracetamolu dopĺňaním zásob glutatiónu, a tak zvyšuje produkciu netoxických metabolitov. Ideálne je začať liečbu N-acetylcysteínom do 10 hodín od užitia paracetamolu. Benefity pre pacienta však prináša aj podanie antidota až do 24 hodín od predávkovania (Prescott, 1980), pretože zmiernuje priebeh „paracetamolového“ hepatálneho zlyhania (Janičko, 2019).

N-acetylcysteín môže byť podaný orálne alebo intravenózne, oba spôsoby sa považujú za rovnako účinné, rozdiely sú vo vedľajších účinkoch. Orálne podávanie N-acetylcysteínu sa spája s väčším

množstvom nežiaducich vedľajších účinkov, ako sú nauzea, vracanie, bolesť brucha, hnačka a kožný raš, po intravenóznom podaní sa však pozorovalo viac prípadov anafylaktoidných reakcií. Perorálne antidotum je tiež potrebné podávať dlhšiu dobu a vo väčších množstvách ako intravenóznou formou, čo spolu s nežiaducimi účinkami robí z intravenózne formy častejšiu voľbu. Odkedy sa zaviedla terapia N-acetylcysteínom, úmrtnosť na intoxikáciu paracetamolom sa znížila z 3 % na 0,7 % (Prescott, 1980).

Dávkovanie je nasledovné: pri intravenóznom podaní je úvodná dávka 150 mg/kg, nasledujúce 4 hodiny 50 mg/kg a počas ďalších 16 hodín 100 mg/kg (Tab. 1.). Pri perorálnom podaní sa podáva 140 mg/kg ihneď, potom 70 mg/kg telesnej hmotnosti 1 hodinu po 1. dávke, potom 70 mg/kg každé 4 hodiny až do uplynutia 72 hodín. 72 hodinový protokol liečby sa preferuje pred obvyklým 20 hodinovým podávaním v prípade, že intoxikácia predchádzala liečbu o viac než 18 hodín (Vranová, 2019).

Počas liečby je dôležité každodenné sledovanie plazmatickej aktivity pečenevých transamináz a koncentrácie bilirubínu, glukózy a močoviny a protrombínový čas (Schmidt et al., 2005).

**Tabuľka 1** Režim podávania antidota pri intravenózne forme terapie (Vranová, 2019)

Prvých 15 minút	Počas 4 hodín	Počas 16 hodín
150 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg

## PROGNÓZA

Predávkovanie paracetamolom má väčšinou dobrú prognózu, najmä pri promptnom začatí adekvátnej liečby. Ak sa táto začne do 8 hodín od akútneho predávkovania, poškodenie pečene sa rozvinie približne len v 10 % prípadov. Úplné vyliečenie sa pozoruje až v 94 % prípadov predávkovaných detí v prípade dostatočnej liečby (Ogilvie et al., 2012). Deti majú väčšiu šancu na úplné zotavenie ako dospelí pravdepodobne z dôvodu, že majú vyššie zásoby pečeneového glutatiónu a nižšiu aktivitu enzýmu cytochróm P450. Medzi faktory ovplyvňujúce prognózu patria: včasnosť liečby, ochorenia pečene, malnutícia, hladovanie (vedú k nízkej hladine glutatiónu), viróza, indukcia CYP 450 (rifampicín) (Vranová, 2019).

## KAZUISTIKA

Pacientkou bolo 12 ročné dievča, ktoré našla jeho mama polhodinu po polnoci vracat' doma na WC. Priznala sa, že okolo 19:00 hod. večer predtým, zjedla 70 tabliet paracetamolu (každá s obsahom 500 mg). Spočiatku nechcela udať dôvod svojho konania, neskôr povedala, že nie je spokojná so sebou a s tým, ako vyzerá. Rodičia privolali záchrannú zdravotnú službu, ktorá ich previezla do detskej urgentnej príjmovej ambulancie Fakultnej nemocnice v Trnave. Pacientka vzhľadom na anamnézu vyžadovala hospitalizáciu. Pri prijíme bola pri vedomí, plne orientovaná, adekvátne reagujúca, kardiopulmonálne stabilizovaná, opakovane zvracala zelený žalúdočný obsah, ostatný objektívny nález bol bez patológie. Vo vstupnom laboratórnom vyšetrení boli namerané hodnoty všetkých hepatálnych enzýmov v norme, tak isto koagulačné parametre mierne s tendenciou skôr k hyperkoagulačnému stavu, elevovaný bol bilirubín celkový (41,77 mmol/l) aj priamy (12,57 mmol/l), mierna hypokalémia (3,35 mmol/l), v moči ketolátky na 1+, plazmatická koncentrácia paracetamolu 272 mg/l,

čo predstavovalo pásmo hepatotoxicity. Pacientku sme uložili na jednotku intenzívnej starostlivosti detskej kliniky, kde sme zaistili vitálne funkcie. U pacientky sme po prepočítaní zistili požitie celkom 35 000 mg paracetamolu v jednorazovej dávke, pričom toxická dávka v závislosti od jej hmotnosti predstavuje hodnoty od 4 125 mg vyššie. Prijala teda 8,5 násobok toxickéj dávky a toto množstvo bolo pre ňu potenciálne letálne. Nemalo význam podávať aktívne uhlie, keďže v tom čase už uplynulo približne 6 hodín od užitia paracetamolu. Po konzultácii s Národným toxikologickým a informačným centrom sme okamžite začali podávať antidotum N-acetylcysteín intravenóznou formou v dávke 150 mg/kg prvých 15 minút, nasledujúce 4 hodiny 50 mg/kg a počas ďalších 16 hodín 100 mg/kg. Pacientku sme parenterálne hydratovali a korigovali sme vnútorné prostredie. Po 4 hodinách od začiatku liečby koncentrácia paracetamolu klesla na 109 mg/l. Po 24 hodinách sme realizovali laboratórnu kontrolu hepatálnych enzýmov, koagulačných parametrov, bilirubínu a koncentrácie paracetamolu. Hepatálne enzýmy aj koagulačné parametre boli v norme – bez dynamiky, v nezmenenej koncentrácii pretrvávala elevácia bilirubínu, paracetamol <10mg/l (Tab. 2).

U pacientky sa nerozvinuli žiadne symptómy z predávkovania, vracanie odznelo krátko po prijatí na detskú kliniku, objektívny nález bol úplne v norme. Hepatálne enzýmy, bilirubín boli kontrolované celkom šesťkrát, koagulačné parametre štyrikrát, zakaždým bez výraznejšej zmeny oproti vstupnému vyšetreniu. Realizované bolo aj konziliárne pedopsychiatrické vyšetrenie, po ktorom bolo pacientke vzhľadom na psychiatrickú symptomatiku odporučené podávanie antidepresíva zo skupiny SSRI. Na 6. deň hospitalizácie sme ju v dobrom klinickom stave, bez subjektívnych ťažkostí, na liečbe antidepresívami prepustili do domácej a ambulancnej starostlivosti.

**Tabuľka 2** Laboratórne parametre

Parameter	Pri hospitalizácii	Po 24 hodinách	Po 48 hodinách	Po 72 hodinách	Po 120 hodinách
Bilirubín celkový (mmol/l)	41,77	30,47	35,44	32,36	21,35
Bilirubín priamy (mmol/l)	12,57	9,3	11,42	10,42	8,86
AST	0,33	0,29	0,27	0,31	0,36
ALT	0,22	0,23	0,25	0,21	0,29
GMT	0,16	0,11	0,18	0,14	0,13

## DISKUSIA

V popisovanom prípade 12 ročnej pacientky bolo správne zvoliť ako terapeutický postup urýchlené podanie antidota. Vo viacerých podobných klinických prípadoch popisovaných v minulosti (Heard, 2018; Locci et al., 2021) sa začalo podávanie antidota okamžite, ako to bolo možné. U detí pritom zväčša neprišlo k elevácii hepatálnych transamináz, ani k inému poškodeniu organizmu. Ak bolo pozorované zvýšenie pečeňových transamináz, toto zvýšenie bolo len mierne a prechodné – trvalo do 5 dní od predávkovania (Diallo et al., 2016). Pretože toxické metabolity sú prednostne hepatotoxické a nefrotoxické, je vhodné laboratórne sledovať funkcie pečene a obličiek. Koncentráciu požitého liečiva v krvi je dobré poznať pred začatím terapie pre posúdenie závažnosti intoxikácie, opakovaná kontrola tohto parametra preukáže účinnosť alebo neodostatočnosť terapie. Popisovaná pacientka bola vzhľadom na anamnézu počas liečby uložená na JIS detskej kliniky, hoci porucha vitálnych funkcií pri paracetamolovej intoxikácii u detí nie je zvyčajná. Podľa príčiny vzniku intoxikácie zvolíme aj následný postup – psychologická alebo psychiatrická intervencia, edukácia rodičov a pod.

## ZÁVER

Intoxikácia paracetamolom je závažný klinický stav, ktorý môže skončiť fatálne. Pri včasnej a dostatočnej liečbe však môžeme nielen dosiahnuť úplnú regeneráciu organizmu, ale dokonca zabrániť akémukoľvek poškodeniu pečene. Pri diagnostike sa zameriavame na posúdenie vitálnych funkcií a laboratórne vyšetrenie. Liečbu volíme podľa času uplynutého od intoxikácie, zvyčajne sa podáva antidotum intravenózne. U mladých osôb bez iných komorbidít a bez abúzu alkoholu je pri adekvátnej liečbe úplné vyliečenie vysoko pravdepodobné. V ambulantnej pediatickej starostlivosti by bolo vhodné zamerať sa aj na prevenciu stavov intoxikácie v podobe predchádzania náhodným intoxikáciami dostatočnou edukáciou rodičov o nutnosti skladovať lieky mimo dosahu detí, v prípade podávania používať len odporúčané dávky a sledovania psychického zdravia detí, najmä adolescentov.

## ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

BATEMAN D.N. Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80 (1): 45-50.

- DIALLO A. et al. Accidental Acute Poisoning of two Children by Paracetamol-Codeine (1000 Mg/60 Mg) Association - A Case Report. *Global J Med Clin Case Reports.* 2016; 3 (1): 5-7.
- Paralen 500. Dostupné na <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/paralen-500-620569.html>, citované 2022-08-02
- HEARD K. Acetaminophen Poisoning: A Case Based Approach. *J Acute Med.* 2018; 8 (3): 77-85.
- CHIEW A.L., GLUUD C., BROKET J. et al. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 2 (2): CD003328.
- IARC. 1990. *Paracetamol (acetaminophen)*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. PMID: 2152767
- JANIČKO M. Otrava paracetamolom. *Interná med.* 2019; 19 (4): 151-154
- JÓZWIAK-BEBENISTA M., NOWAK J. Z. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71 (1): 11-23.
- LOCCI C., CUZZOLIN L., CAPOBIANCO G. et al. Paracetamol overdose in the newborn and infant: a life-threatening event. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77: 809-815.
- MEREDITH T.J., GOULDING R. Paracetamol. *Postgrad Med J.* 1980; 56 (657): 459-473.
- OGLIVIE J.D., RIEDER M.J., LIM R. Acetaminophen overdose in children. *CMAJ.* 2012; 184 (13): 1492-1496.
- PARK B.K., DEAR J.W., ANTOINE D.J. 2015. *Paracetamol (acetaminophen) poisoning*. BMJ Clin Evid. PMID: 26479248
- PENNA A, BUCHANAN N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 1991; 32 (2): 143-149.
- PLAČKOVÁ S. Otravy u detí. *Prakt lekárň.* 2014; 4 (2-3): 74-76.
- PRESCOTT L.F. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 10 Suppl 2 (Suppl 2): 291S-298S.
- SCHMIDT R., FIRMENT J., SPODNÍK K. et al. Intoxikácia paracetamolom – kazuistika. *Anesteziologie a intenzivní medicína.* 2005; 16 (3): 161-165.
- SLÍVA J. *Paracetamol: hľadanie optimálnej dávky*, Ústav farmakológie, 3. LF UK, Praha; 2019;

EduprofiPHARM, s. r. o; ISBN: 978-80-973359-6-0

VRANOVÁ V. *Intoxikácia paracetamolom*, 2019.  
Ústav aplikované farmacie FAF VFU, Brno;

EduprofiPHARM, s. r. o, ISBN: 978-80-973359-6-0