

아세트아미노펜 중독의 치료에 대한 최신지견

정성필¹ · 문정미² · 전병조²연세의대 응급의학교실¹, 전남의대 응급의학교실²

Up-to-date treatment of acetaminophen poisoning

Sung Phil Chung, M.D., Ph.D.¹, Jeongmi Moon, M.D.², Byeongjo Chun, M.D.²Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medical, Seoul¹,Department of Emergency Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju², Korea

N-Acetylcysteine (NAC) is the standard antidote treatment for preventing hepatotoxicity caused by acetaminophen (AAP) poisoning. This review summarizes the recent evidence for the treatment of AAP poisoning. Several alternative intravenous regimens of NAC have been suggested to improve patient safety by reducing adverse drug reactions and medication errors. A two-bag NAC infusion regimen (200 mg/kg over 4 h, followed by 100 mg/kg over 16 h) is reported to have similar efficacy with significantly reduced adverse reactions compared to the traditional 3-bag regimen. Massive AAP poisoning due to high concentrations (more than 300-lines in the nomogram) needs to be managed with an increased maintenance dose of NAC. In addition to NAC, the combination therapy of hemodialysis and fomepizole is advocated for severe AAP poisoning cases. In the case of a patient presenting with an altered mental status, metabolic acidosis, elevated lactate, and an AAP concentration greater than 900 mg/L, hemodialysis is recommended even if NAC is used. Fomepizole decreases the generation of toxic metabolites by inhibiting CYP2E1 and may be considered an off-label use by experienced clinicians. Since the nomogram cannot be applied to sustained-release AAP formulations, all potentially toxic sustained-release AAP overdoses should receive a full course of NAC regimen. In case of ingesting less than the toxic dose, the AAP concentration is tested twice at an interval of 4 h or more; NAC should be administered if either value is above the 150-line of the nomogram.

Key Words: Acetaminophen, Poisoning, N-Acetylcysteine, Hemodialysis, Fomepizole

서론

아세트아미노펜(acetaminophen)은 처방전 없이 구매가 가능한 진통해열제이다. 과다복용 시 간독성이 발생할 수 있지만 조기에 해독제 치료를 시작하면 예후가 좋다^{1,2)}. 일회 복용량이 7.5-10 g 또는 140-200 mg/kg 이상이면 치료가 필요하다고 하는데 병력을 기준으로 치료를 시작하기 보다는 혈중 농도의 검사가 가능하면 복용 4시간 이후의 혈중 농도를 Rumack-Matthew 노모그램에 찍어서 치료 여부를 판정하는 것이 좋다. 4시간 쯤 혈중 농도를 기준으로 150 mg/L (1,000 μmol/L) 기준선보다 높으면 N-acetyl cysteine (NAC) 치료가 필요하다³⁾. 치료 용량에서 아세트아미노펜의 대부분은 글루쿠로나이드(glucuronide) 및 황산염과 결합되어 무독성 대사 산물로 바뀌고 일부가 CYP2E1 효소를 통해 독성물질인 N-아세틸벤조퀴논이민(N-acetyl-p-benzoquinone imine: NAPQI)으로 산화되는데 글루타티온과 결합하여 해독된다. 과다 복용 시에는 NAPQI 생산이 저장된 글루타티온 양을 초과하여 간 및 신장 독성을 초래한다. NAC는 시스테인(cysteine)으로 가수분해되어 글루타티온을 보충하며 황산화 대사 경로를 향상시키고 자유 유리기를 소거하고 미토콘드리아 에너지 대사를 향상시키는 등의 기전으로 해독에 관여한다. NAC는 경구 투여와 정맥 투여가 모두 가능한데, 효과는 유사하므로 치료기간이 짧은 정맥투여를 선호한다⁴⁾.

그런데 아세트아미노펜 음독량에 관계없이 똑같은 용량의 NAC를 투여하는 것이 적절한

Corresponding author:

Sung Phil ChungDepartment of Emergency Medicine,
Yonsei University College of Medicine
211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul, Korea
Tel: +82-2-2019-3030
Fax: +82-2-2019-4820
E-mail: emstar@yuhs.ac

Received: Aug 14, 2022

Revised: Sep 23, 2022

Accepted: Oct 5, 2022

치료인지 대해 의문이 있었다. 아세트아미노펜을 음독한 환자에게 8시간 이내에 NAC 치료를 시작하였으나 간부전으로 사망한 사례들이 보고되면서 기존의 NAC 치료에 추가적인 치료법들을 시도하게 하였다^{5,6}. 또한 표준적인 NAC 치료법은 각각 다른 농도로 3차례에 걸쳐 정맥 투여하는 방식이어서 투약 오류에 대한 위험과 사례 보고가 있었다. 이에 저자들은 아세트아미노펜 중독의 치료에 대한 임상독성학적 최신지견들을 소개하여 아세트아미노펜 중독 환자 진료에 도움이 되고자 하였다.

본 론

1. 다양한 NAC 정맥투여 요법

1977년 제안된 전통적인 NAC 정맥투여 방법은 3단계의 처방에 의해 총 20시간 15분(150 mg/kg 15분, 50 mg/kg 4시간 및 100 mg/kg 16시간 투여) 동안 투여하는 3-백 요법이었다 (Table 1). 20시간 투여의 근거는 과량투여 후 아세트아미노펜의 반감기가 4시간인데 5회의 반감기를 계산한 것이다. 그러나 NAC 투여에 의한 이상반응이 주로 초기의 급속 투여시에 발생한다고 알려지면서 많은 전문가들이 부하 용량의 투여 시간을 15분에서 60분 동안으로 연장하였다. 21시간 NAC 3-백 요법을(아마도 이상반응 때문에) 끝까지 마치지 못하고 조기 중단한 환자들을 분석한 결과, 59명 중 1명(1.7%)에서 간독성(AST 또는 ALT > 1,000 IU/L)이 발생하였고, 8명(14%)에서 간손상(> 100 IU/L)이 발생하였다⁷. 소아에게 NAC를 투여할 때에는 체중이 20 kg 이하인 경우 수액을 각각 3 ml/kg, 7 ml/kg, 14 ml/kg로, 20-40 kg인 경우 100 ml, 250 ml, 500 ml로 줄여서 투여한다.

3단계 처방의 단점을 보완하기 위해 처음 2개의 백을 통합하여 4시간 동안 200 mg/kg을 투여하는 2-백 요법이 제안되었으며, 3-백 요법의 서로 다른 농도와 정주 속도로 인해 발생하는 투약오류를 줄일 수 있다고 보고되었다⁸. 2020년 호주/뉴질랜드에서는 2-백 요법을 아세트아미노펜 중독 치료의 표준 치료법으로 권장하였다⁹.

한편 21시간 요법이 재원시간을 증가시키는 단점이 지적되면서 영국에서는 Scottish and Newcastle Antiemetic Pre-treatment for paracetamol poisoning (SNAP) 연구를 통해 12시간(2시간 동안 100 mg/kg, 10시간 동안 200 mg/kg 투여) 요법이 시도되었다¹⁰. SNAP 요법은 21시간 요법에 비해 부작용이 적으면서 유사한 효능을 보여 치료 시간을 단축할 수 있다고 한다. SNAP 요법의 경우 투여 종료 2시간 전에 시행한 검사에서 International Normalized Ratio (INR) 1.3 이하, alanine transaminase (ALT) < 100 U/L (또는 입원 후 2배 이하), 아세트아미노펜 농도 < 20 mg/L을 만족하면 치료를 중단하고, 그렇지 않으면 두번째 NAC 200 mg/kg 치료를 한번 더 반복한다.

일부 그룹은 1-백 요법의 사용을 주장하기도 한다. NAC 30 g을 D5W 1 L에 희석하여 1시간 동안 150 mg/kg을 투여한 다음 12.5 mg/kg/h의 속도로 20시간 유지한다. 이 방법은 투약오류를 더 감소시킬 수 있었다고 하는데, 프로그래밍 가능한 스마트 약물주입 장치의 도움이 필요하다¹¹.

2. 대량 아세트아미노펜 중독시의 고용량 NAC 요법

매우 많은 양의 아세트아미노펜을 한꺼번에 복용한 경우를 대량(massive) 중독이라고 한다¹². 명확한 합의는 없지만 병력상 30-50 g 이상 또는 혈중 농도가 노모그램의 300-line을 초과하는 경우를 대량 중독이라고 정의한다¹³. 아세트아미노펜 대량 중독 환자의 혈중 농도는 노모그램의 치료선과 평행하게 감소하지 않을 수 있고 최대농도가 지연되어 나타나거나 두개의 피크를 보이기도 한다¹⁴. 이는 반감기의 증가 또는 약물위석(pharmacobezoar)의 생성 때문으로 생각된다.

아세트아미노펜 대량 복용 후 드물게 의식저하, 젖산산증, 저체온증 및 고혈당증 등으로 표현되는 미토콘드리아 기능장애가 보고되었다^{15,16}. 이는 음독 후 12시간 이내에도 발생할 수 있어서 간부전으로 인한 이차적 뇌병증과는 구분된다. 아세트아미노펜 노출 후에 미토콘드리아 유전자 발현이 하향조절(downregulation) 된다는 보고가 있다¹⁷. 실험 연구에 의하면 간독성을 유발하는 역치 미만의 아세트아미노펜 농도에서도

Table 1. Comparison of various intravenous NAC regimens

Regimen	Duration	NAC dose and diluents	Total NAC dose
3-bag regimen	20 $\frac{1}{4}$ -21 h	1) 150 mg/kg (200 ml D5W) over 15-60 min 2) 50 mg/kg (500 ml D5W) over 4 h 3) 100 mg/kg (1,000 ml D5W) over 16 h	300 mg/kg
2-bag regimen	20 h	1) 200 mg/kg (500 ml D5W) over 4 h 2) 100 mg/kg (1,000 ml D5W) over 16 h	300 mg/kg
SNAP 2-bag regimen	12 h	1) 100 mg/kg (200 ml D5W) over 2 h 2) 200 mg/kg (1,000 ml D5W) over 10 h	300 mg/kg
1-bag 2-step regimen	20 h	NAC 30 g (1,000 ml D5W) (3% NAC mixture) 1) 150 mg/kg over 1 h 2) 12.5 mg/kg/h for 20 h	400 mg/kg

NAC: N-acetyl cysteine, SNAP: Scottish and Newcastle Antiemetic Pre-treatment for paracetamol poisoning, D5W: dextrose 5% in water

미토콘드리아 복합체 III의 억제 및 미토콘드리아 호흡기능 상실이 나타날 수 있는데, 이는 독성 대사물 NAPQI에 의한 것이라기보다는 고농도의 아세트아미노펜 자체가 미토콘드리아 기능 장애를 유발할 수 있음을 의미한다¹⁸⁾.

NAC는 NAPQI를 1:1로 중화시키므로 음독한 아세트아미노펜의 양이 많으면 이론상 더 많은 NAC를 투여하여야 한다. 실제로 대량 중독 환자의 경우에는 표준 용량의 NAC 치료가 불충분하다는 보고들이 있었다. Downs 등¹⁹⁾은 아세트아미노펜 대량 중독 환자들에게 8시간 이내에 표준적인 NAC 치료를 시작하였음에도 9%에서는 간독성이 발생하였다고 보고하였다. 초기 아세트아미노펜 농도가 노모그램 치료 기준선의 2배 이상(4시간째 300 mg/L 이상)인 사람들은 NAC의 용량을 증가시키면 도움이 될 수 있다. 고용량 NAC 요법을 전통적인 3-백 요법에 적용할 때는 Table 2와 같이 첫번째, 두번째 용량은 동일하고 유지용량만 증량한다²⁰⁾. 2-백 요법에서는 두번째 용량을 200 mg/kg로 증량하고, SNAP 프로토콜에서는 두번째 투여를 한번 더 반복한다²¹⁾. 투여 용법 및 용량에 관계없이 NAC는 혈중 아세트아미노펜이 검출되지 않고, 간기능 부전이 소실될 때까지 지속 투여해야 한다¹³⁾.

혈중농도가 3배 이상(> 450 mg/L)으로 월등히 높을 때는 유지 용량을 더 증가시킬 수 있으나, 고용량의 NAC로 인한 부작용도 있을 수 있으므로 투석 등 추가적인 치료를 위해 임상독성학 전문가의 자문을 받는 것이 좋다(Table 3). 투약 오류로 10배의 NAC가 투여된 증례에서 급성심근경색, 간질중첩증 등과 같은 심각한 부작용이 관찰되었다^{22,23)}.

Lewis 등²⁴⁾은 후향적 코호트 연구를 통해 아세트아미노펜 대

량 중독 환자에게 시행된 표준 NAC 정맥투여, NAC 경구투여 및 고용량 NAC 정맥투여를 비교하였는데, 간독성 발생률은 차이가 없었다. 따라서 대량 중독 환자에게 고용량 NAC의 치료는 아직 확립된 것은 아니다. 2020년 출판된 호주/뉴질랜드 지침에서는 혈중 농도가 300-line (노모그램에서 4시간째 300 mg/L을 지나는 선) 이상이면 16시간 NAC 유지 용량을 200 mg/kg로 증량할 것을 권고하였다⁹⁾.

3. 서방형 제제에 의한 중독의 치료

노모그램에 따른 치료법은 음독 시점이 알려진 속방(immediate release)형 아세트아미노펜 제제의 급성 중독에 대해서 정립된 것이므로 서방(sustained release)형 제제가 포함된 중독에는 적용하기 어렵다. 변형 방출형(modified release) 제제는 slow, extended 제제를 모두 포함하는 용어로, 이런 제제들은 위석 bezoar)를 잘 형성하며 흡수 시간이 길어질 수 있다.

서방형 제제를 음독한 환자는 병력상 독성 용량이 의심되면 바로 NAC 치료를 시작하고 혈중 농도에 관계없이 NAC 치료를 완료해야 한다. 치료를 종료하기 전에 혈중 농도를 검사하여 10 mg/L 이상이거나 ALT > 50 U/L (처음부터 상승되어 있었다면 더욱 증가하는 경우)이면 NAC 치료를 연장한다. 독성 용량 미만을 음독한 경우라면 4시간 이상의 간격을 두고 2회의 혈중 농도를 검사하여 하나라도 노모그램의 150-line 위에 있으면 NAC 치료를 시행한다. 서방형 제제를 대량(> 30 g 또는 > 500 mg/kg) 음독한 경우에는 흡수시간이 연장될 수 있으므로 4시간 이상 지난 경우에도 활성탄의 투여를 고려할 수 있다.

Table 2. The third NAC in 3-bag regimen for massive acetaminophen poisoning

Ingested dose	Predicted 4 h concentration	Nomogram line	NAC 1st dose (1 h)	NAC 2nd dose (4 h)	NAC 3rd dose (16 hr)
16 g	157 mg/L	-150 line	150 mg/kg IV	50 mg/kg IV	100 mg/kg IV
32 g	314 mg/L	-300 line	Unchanged	Unchanged	200 mg/kg IV
48 g	472 mg/L	-450 line	Unchanged	Unchanged	300 mg/kg IV
64 g	629 mg/L	-600 line	Unchanged	Unchanged	400 mg/kg IV

NAC: N-acetyl cysteine, IV: intravenous

Table 3. Recent published cases of massive acetaminophen poisoning treated with hemodialysis or fomepizole in addition to N-acetyl cysteine (NAC)

Author	Patient	Ingestion dose, concentration	Treatments
Ali 2019 ²⁶⁾	84/F	60 g, 822 mg/L	High dose NAC, CVVHDF
Chiu 2021 ³⁶⁾	20/F	120 g, 888 mg/L	High dose NAC, HD, Fomepizole (1,000 mg iv, 10 mg/kg q 4 hr during HD, 700 mg q 12 hr)
Cunningham 2021 ³⁷⁾	24/F*	50 g, 553 mg/L	High dose NAC, Fomepizole (600 mg iv q 6 hr), HD/CRRT
Gaber 2016 ²⁷⁾	21/F	239 g, 723 mg/L	High dose NAC, CVVHDF
Ghannoum 2016 ³⁸⁾	18/F	100 g, 981 mg/L	High dose NAC, HD
Kiernan 2019 ³⁹⁾	64/F	104 g, 1017 mg/L	High dose NAC, HD, Fomepizole (15 mg/kg)
Woolum 2019 ⁴⁰⁾	55/M	65 g, 883 mg/L	High dose NAC, Fomepizole, HD

* mortality case, HD: hemodialysis, CRRT: continuous renal replacement therapy, CVVHDF: continuous venovenous hemodiafiltration

또한 병력 상 대량을 음독하거나 또는 혈중 농도가 노모그램의 300-line을 넘는 환자는 NAC 유지 용량을 증가시키는 것을 고려한다⁹⁾.

4. 혈액투석

아세트아미노펜은 분자량 151.2 Dalton의 작은 수용성 분자로 분포용적이 0.8-1.0 L/kg으로 작아서 중독시 투석으로 치료하기에 적합하다. 그러나 혈액 투석은 침습적이며 부작용 위험이 따르고 즉시 이용 가능하지 않을 수 있으므로, NAC가 투여 가능하다면 일차 치료로 투석을 권장하지는 않는다. Sivilotti 등¹⁵⁾은 1,000 mg/kg 이상을 음독한 아세트아미노펜 대량 중독 환자에게 혈액투석을 시행하였는데 3-4시간의 투석으로 10-20 g의 아세트아미노펜이 제거되었고, 혈중 아세트아미노펜 농도의 56-84%를 제거할 수 있었다고 보고하였다.

Extracorporeal Treatments in Poisoning (EXTRIP) workgroup²⁵⁾이 권고한 아세트아미노펜 중독 시 체외순환 치료의 기준은 NAC를 투여함에도 환자가 의식저하, 대사산증, 젖산 증가와 같은 미토콘드리아 기능부전이 의심되고 혈중 농도가 900 mg/L 이상인 경우이다. NAC를 투여하지 않는 경우에는 아세트아미노펜 농도가 1,000 mg/L 이상이거나, 아세트아미노펜 700 mg/L 이상이면 의식저하, 대사산증, 젖산 증가 동반된 경우에 혈액 투석을 권고한다.

간헐적 투석이 더 효과적이지만 지속적 신대체 요법의 일종인 continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF)^{26,27)}나 sustained low efficiency dialysis (SLED)²⁸⁾도 아세트아미노펜 혈중농도를 떨어뜨릴 수 있는 적절한 수단이다. 투석은 NAPQI를 배출시키지만 대량 중독에서 NAC 치료를 대체할 수 있는 것은 아니다. 오히려 아세트아미노펜 중독으로 투석 치료를 하는 경우에는 더 많은 용량의 NAC 투여가 필요하다. 투석에 의해서 투여된 NAC의 절반까지 배출될 수 있다고 한다. 따라서 투석을 시행한다면 NAC 투여 용량을 두 배 정도로 증가시키는 것이 권장된다. 그러나 25 mg/kg/h를 넘지 않아야 하며, 지속적 신대체요법을 시행한다면 NAC 제거율이 낮으므로 투여 용량을 증가시킬 필요는 없다¹³⁾. 한편 중증 아세트아미노펜 중독 환자에게 급성 신부전이 발생하면 혈액 투석이 필요하다. 아세트아미노펜 중독 환자의 약 1-2%에서 신부전이 발생하며, 대부분 간독성 발생 이후에 명백해진다²⁹⁾.

5. 포메피졸

포메피졸(Fomepizole) 또는 4-methylpyrazole은 에틸렌 글리콜 및 메탄올 중독의 치료제로 승인된 해독제로 강력한 알코올 탈수소효소 억제제이다. 아직 아세트아미노펜 중독의 치료에 대해서는 승인되지 않았지만, 중증 아세트아미노펜 중독 환자에게 사용하는 빈도가 점점 늘어나고 있다^{30,31)}.

포메피졸은 CYP2E1 효소의 억제제로 작용하므로 아세트아

미노펜의 독성산물인 NAPQI로의 대사를 억제함으로써 간독성의 발생을 예방할 수 있다. CYP2E1 녹아웃 마우스는 아세트아미노펜 투여시 간독성에 더 높은 저항성을 보였다³²⁾. 자원자 연구에서 아세트아미노펜과 포메피졸을 함께 투여한 그룹은 24시간 소변에서 아세트아미노펜 독성 대사물이 감소되었으며, 혈중 글루쿠로노이드 및 황산염의 양이 증가되었다³³⁾. 또한 포메피졸은 c-Jun N-terminal kinase (JNK)의 ATP 결합부위에 부착하여 JNK가 활성화되지 못하게 한다. 그러면 산화 스트레스 신호가 세포질에서 미토콘드리아로 전달되는 것을 차단함으로써 미토콘드리아 기능부전과 세포 괴사로 이어지는 것을 막을 수 있다³⁴⁾.

Toxicology Investigators Consortium (Toxic) 레지스트리에 등록된 아세트아미노펜 중독 환자들에게 포메피졸을 사용한 경우를 후향적으로 살펴보면, 대사산증(pH < 7.20), 기관삽관, 승압제, 지속적 신대체요법을 시행받은 중환자, 간독성이나 응고장애가 발생한 경우가 많았다³⁰⁾. 아세트아미노펜의 반감기가 증가되는 경우에도 포메피졸 추가 치료가 유용할 수 있다. 정상적인 상태에서 아세트아미노펜의 반감기는 3시간 정도지만 간독성이 있는 환자는 6.4시간, 간부전 환자의 경우 18.4시간 정도로 증가된다³⁵⁾.

사용법은 독성 알코올 중독에서 사용되는 초기 15 mg/kg IV 투여 후 12시간마다 10 mg/kg를 4회 IV 투여하는 것인데 아직 아세트아미노펜 중독에서는 확립되지 않았다. 포메피졸의 단점은 NAC에 비해 고비용이며, 한국에서는 중앙응급의료센터가 지정한 해독제 보유 거점병원과 상의하여야 한다. 보고된 흔한 부작용은 투여 부위의 통증, 구역, 구토, ALT/AST 상승 등이다.

결론

아세트아미노펜 중독의 치료로 사용되는 NAC는 최근 정맥 투여를 주로 시행한다. 전통적인 3-백 요법에서 부작용과 투약 오류를 줄이기 위해 2-백 요법 등 다양한 방법이 시도되고 있다. 아세트아미노펜 음독양이 매우 많거나 혈중 농도가 매우 높은 대량 중독의 경우에는 NAC 유지 용량을 증량할 수 있으며, 심한 중독의 경우 혈액투석과 같은 체외순환 치료가 사용되기도 한다. 포메피졸은 CYP2E1을 차단하여 독성대사물의 생성을 억제하므로 필요시 전문가에 의해 시도해 볼 수 있다.

ORCID

Sung Phil Chung (<https://orcid.org/0000-0002-3074-011X>)
Jeongmi Moon (<https://orcid.org/0000-0002-9182-5475>)
Byeongjo Chun (<https://orcid.org/0000-0002-5240-4213>)

REFERENCES

- Chung SP, Kim SH, Lee HS. Acetaminophen Poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:1-8.
- Chun BJ, Moon JM, Kim SH. Antidote for acetaminophen poisoning: N-acetylcysteine. *J Korean Med Assoc* 2013;56:1067-75.
- Rumack BH, Bateman DN. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:91-8.
- Green JL, Heard KJ, Reynolds KM, Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med* 2013;14:218-26.
- Bourdeaux C, Bewley J. Death from paracetamol overdose despite appropriate treatment with N-acetylcysteine. *Emerg Med J* 2007;24:e31.
- Schwartz EA, Hayes BD, Sarmiento KF. Development of hepatic failure despite use of intravenous acetylcysteine after a massive ingestion of acetaminophen and diphenhydramine. *Ann Emerg Med* 2009;54:421-3.
- Lucyk SN, Yarema MC, Sivilotti ML, Johnson DW, Nettel-Aguirre A, Victorino C, et al. Outcomes of Patients With Premature Discontinuation of the 21-h Intravenous N-Acetylcysteine Protocol After Acute Acetaminophen Overdose. *J Emerg Med* 2016;50:629-37.
- 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;54:115-9.
- Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J, et al. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 2020;212:175-83.
- Pettie JM, Caparrotta TM, Hunter RW, Morrison EE, Wood DM, Dargan PI, et al. Safety and Efficacy of the SNAP 12-hour Acetylcysteine Regimen for the Treatment of Paracetamol Overdose. *EClinicalMedicine* 2019;11:11-7.
- Baumgartner K, Filip A, Liss D, Devgun J, Schwarz E, Mullins M. N-acetylcysteine for acetaminophen toxicity: The one-bag regimen. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87:2399-400.
- Marks DJB, Dargan PI, Archer JRH, et al. Outcomes from massive paracetamol overdose: a retrospective observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1263-72.
- Hendrickson RG. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila)* 2019;57:686-91.
- Chiew AL, Isbister GK, Kirby KA, et al. Massive paracetamol overdose: an observational study on the effect of activated charcoal and increased acetylcysteine dose (ATOM 2). *Clin Toxicol* 2017;55:1055-65.
- Sivilotti ML, Juurlink DN, Garland JS, Lenga I, Poley R, Hanly LN, et al. Antidote removal during haemodialysis for massive acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51:855-63.
- Wiegand TJ, Margareten M, Olson KR. Massive acetaminophen ingestion with early metabolic acidosis and coma: treatment with IV NAC and continuous venovenous hemodiafiltration. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:156-9.
- Fannin RD, Russo M, O'Connell TM, Gerrish K, Winnike JH, Macdonald J, et al. Acetaminophen dosing of humans results in blood transcriptome and metabolome changes consistent with impaired oxidative phosphorylation. *Hepatology* 2010;51:227-36.
- Prill S, Bavli D, Levy G, Ezra E, Schmäzlin E, Jaeger MS, et al. Real-time monitoring of oxygen uptake in hepatic bioreactor shows CYP450-independent mitochondrial toxicity of paracetamol and amiodarone. *Arch Toxicol* 2016; 90:1181-91.
- Downs JW, Cumpston KL, Kershner EK, Troendle MM, Rose SR, Wills BK. Clinical outcome of massive acetaminophen overdose treated with standard-dose N-acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2021;59:932-6.
- Edwards DA, Fish SF, Lamson MJ, et al. Prediction of acetaminophen level from clinical history of overdose using a pharmacokinetic model. *Ann Emerg Med* 1986;15:1314-9.
- Chiew AL, Buckley NA. Acetaminophen Poisoning. *Crit Care Clin* 2021;37:543-61.
- Elms AR, Owen KP, Albertson TE, Sutter ME. Fatal myocardial infarction associated with intravenous N-acetylcysteine error. *Int J Emerg Med* 2011;4:54.
- Bailey B, Blais R, Letarte A. Status epilepticus after a massive intravenous N-acetylcysteine overdose leading to intracranial hypertension and death. *Ann Emerg Med* 2004;44:401-6.
- Lewis JC, Lim M, Lai L, Mendoza E, Albertson TE, Chenoweth JA. Evaluation of N-acetylcysteine dose for the treatment of massive acetaminophen ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:507-13.
- Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:856-67.
- Ali M, Misurati M, Rodgers R, Pooni J. Haemodiafiltration as an effective treatment option for massive paracetamol overdose. *BMJ Case Rep* 2019;12:e228920.
- Gaber M, Wong A, Koutsogiannis Z, Greene SL. Massive paracetamol overdose associated with mitochondrial dysfunction and pancytopenia, without hepatotoxicity. *Eur J Emerg Med* 2016;23:460-2.
- Wong A, Tong RLK, Ryan L, Crozier T, Graudins A. The use of sustained low efficiency dialysis (SLED) in massive paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2018;56:229-31.
- Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008;4:2-6.
- Filip AB, Berg SE, Mullins ME, Schwarz ES; Toxicology Investigators Consortium (Toxic). Fomepizole as an adjunctive therapy for acetaminophen poisoning: cases reported to the toxicology investigators consortium (Toxic) database 2015-2020. *Clin Toxicol (Phila)* 2022:1-6.
- Pourbagher-Shahri AM, Schimmel J, Shirazi FM, Nakhaee S, Mehrpour O. Use of fomepizole (4-methylpyrazole) for aceta-

- minophen poisoning: A scoping review. *Toxicol Lett* 2022;355:47-61.
32. Lee SS, Buters JT, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Gonzalez FJ. Role of CYP2E1 in the hepatotoxicity of acetaminophen. *J Biol Chem* 1996;271:12063-7.
 33. Kang AM, Padilla-Jones A, Fisher ES, Akakpo JY, Jaeschke H, Rumack BH, et al. The Effect of 4-Methylpyrazole on Oxidative Metabolism of Acetaminophen in Human Volunteers. *J Med Toxicol* 2020;16:169-76.
 34. Akakpo JY, Ramachandran A, Duan L, Schaich MA, Jaeschke MW, Freudenthal BD, et al. Delayed Treatment With 4-Methylpyrazole Protects Against Acetaminophen Hepatotoxicity in Mice by Inhibition of c-Jun n-Terminal Kinase. *Toxicol Sci* 2019;170:57-68.
 35. Schjødt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdosage. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:221-5.
 36. Chiu MH, Jaworska N, Li NL, Yarema M. Massive Acetaminophen Overdose Treated Successfully with N-Acetylcysteine, Fomepizole, and Hemodialysis. *Case Rep Crit Care* 2021;2021:6695967.
 37. Cuninghame S, Lotfy K, Cameron P. Massive acetaminophen overdose with metabolic acidosis refractory to N-acetylcysteine, fomepizole, and renal replacement therapy. *Toxicol Rep* 2021;8:804-7.
 38. Ghannoum M, Kazim S, Grunbaum AM, Villeneuve E, Gosselin S. Massive acetaminophen overdose: effect of hemodialysis on acetaminophen and acetylcysteine kinetics. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:519-22.
 39. Kiernan EA, Fritzges JA, Henry KA, Katz KD. *Case Rep Emerg Med* 2019;2019:9301432.
 40. Woolum JA, Hays WB, Patel KH. Use of fomepizole, n-acetylcysteine, and hemodialysis for massive acetaminophen overdose. *Am J Emerg Med* 2020;38:692.e5-692.e7.