

TOXICKÉ POŠKOZENÍ JATER – I. DÍL

prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

V okolním prostředí roste počet látek i léků, které jsou buď přímo, nebo potenciálně toxické. Játرا jsou hlavním orgánem látkové přeměny v organismu a hrají hlavní úlohu i v metabolismu xenobiotik. Musíme tedy počítat s jejich častějším poškozením nejrůznějšími hepatotoxickými látkami. V krátkosti jsou probrány nejdůležitější mechanismy poškození hepatocytů i žlučových. Poškození chemikáliemi jsou uvedena jen v přehledu, hlavní pozornost je věnována nejčastějším polékovým lézím, a to jak formě napodobující zánět jater (hepatitis-like) tak formě cholestatické. Detailněji je probrána intoxikace paracetamolem, neboť s ní se dnes setkáváme častěji. Pozornost je věnována možnostem diagnostickým i terapeutickým. Klíčová slova: hepatotoxicita, hepatitis-like poškození, cholestáza, paracetamol, terapie hepatotoxických poškození.

TOXIC DAMAGE TO THE LIVER

In the environment an increase in the number of substances and drugs, which are either directly or potentially toxic, has been noted. The liver is the major metabolizing organ of the body and is responsible for such processes as the metabolism of xenobiotics. Therefore, the liver is very frequently damaged by various hepatotoxic agents. A brief description of the most important mechanisms of injury to liver cells and bile ducts is offered. Damage by chemicals is only described as a survey, but the main attention is focused on the most common drug lesions, such as those caused by hepatitis and cholestasis. Intoxication by acetaminophen is described in detail, because we may encounter this more frequently. Attention is given to both the diagnostic and therapeutic managements.

Key words: hepatotoxicity, hepatitis-like injury, cholestasis, acetaminophen, therapy of hepatotoxic damage.

V posledních letech se ve všech industrializovaných zemích objevuje nejen v průmyslu, ale i při kutilství, zahradničení či dalších koníčcích řada látek, které jsou buď přímo, nebo potenciálně toxické. V medicíně přibývají léky, které také mohou být pro játra nebezpečné. Musíme tedy počítat s tím, že stoupá riziko jaterního poškození těmito substancemi. Navíc jsme svědky rostoucí spotřeby alkoholu, který průběh jaterní léze jiné etiologie modifikuje, obvykle usnadňuje, a zhoršuje. Jsme lékaři, proto bychom měli znát zmíněná rizika, samozřejmě především z našeho hlediska – aby nestoupal počet nemocných poškozených iatrogeně nejrůznějšími léky, jejich kombinací apod. Ale stále musíme přiznat, že v této oblasti jsme v ČR stále mnohé dlužní. Nejsme často ani dobře informováni o formách toxického poškození, jejich diagnostice i léčebných metodách, dnes včetně jaterní transplantace. Proto neuškodí, když v krátkém přehledu upozorníme alespoň na základní poznatky.

Játرا jsou centrálním orgánem metabolismu. Zde se uskutečňuje syntéza a přeměna endogenních látek (eubiotik) i látek cizorodých (xenobiotik). I když je metabolismus xenobiotik možný i v jiných orgánech, např. v ledvinách, střevě, plicích, jsou to játra, která se zapojují primárně. Toxický vliv na játra byl dlouhá léta opomíjen. Např. nepříznivý vztah mezi alkoholem a jaterním onemocněním byl znám dlouhá léta, ale detailnější studie upřesnily nebezpečné dávky a vysvětlily mechanismy poškození až v minulém století.

Játرا mají i strategicky důležité místo již svým uložením mezi gastrointestinálním traktem a celkovým tělním oběhem. Játرا mívají pouze látky vstřebané v dutině ústní a v rektu. Tím unikají zachycení játry při prvním průchodu (first pass efekt), ale z hlediska jejich množství, jde o zanedbatelnou část.

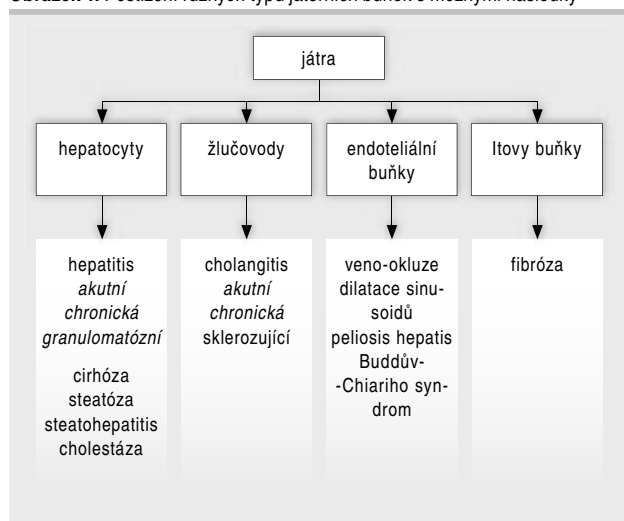
Pro transport látek játry mohou být limitujícími faktory především:

1. průtok krve játry – ten může být výrazně změněn rozvíjejícím se kolaterálním oběhem při rostoucí portální hypertenzi nebo při jejím řešení (spojky)
2. význam má i vazba látek na plazmatické bílkoviny, hlavně na albumin a orosomukoid. Vazbu omezuje jejich snížení, nasycení, počet vazebných míst na molekule proteinu i afinita substancí k nim. Hrát roli může i přidání další látky, která soutěží o tato vazebná místa.

Oba zmíněné bílkovinné nosiče jsou tvořeny játry, proto jejich koncentrace klesá především při poruše syntetické schopnosti jater nebo při jejich zvýšené ztrátě ledvinami či střevem. Při jejich nedostatku klesá vazba na tyto nosiče a zvyšuje se únik nenavázaných látek z oběhu a tím stoupá jejich průnik do mimoplazmatických oddílů. I tímto mechanismem může dojít k objevu se nečekaných toxických projevů (2, 9, 11, 16, 18).

Mechanismy hepatotoxicity

Přes velké pokroky v posledních desetiletích hepatotoxické mechanismy mnoha látek zůstávají neznámé. Dnes víme, že spektrum jaterního poškození je velice široké. Všechny buňky obsažené v játrech mohou být zasaženy a může tak dojít k různým následkům poškození. Ty nejdůležitější z hlediska různých buněk jsou uvedeny na obrázku 1. Navíc některá látka může postihnout i několik struktur nebo může spustit patologickou alergicko-imunologickou odpověď a tím celý proces modifikovat. Důležitým momentem při toxicitě je zásobení jaterního lalůčku kyslíkem. Zásobení kyslíkem klesá od portální oblasti (zóna 1) k centrální oblasti lalůčku (zóna 3). Proto v centrální části lalůčku jsou změny nejvýraznější, pokud došlo i k hypoxii. Může se uplatnit i změna pH v jednotlivých zónách. Nepochybný vliv má pak stav jater v době působení noxy. Jaterní léze snižuje funkční jaterní masu,

Obrázek 1. Postižení různých typů jaterních buněk s možnými následky

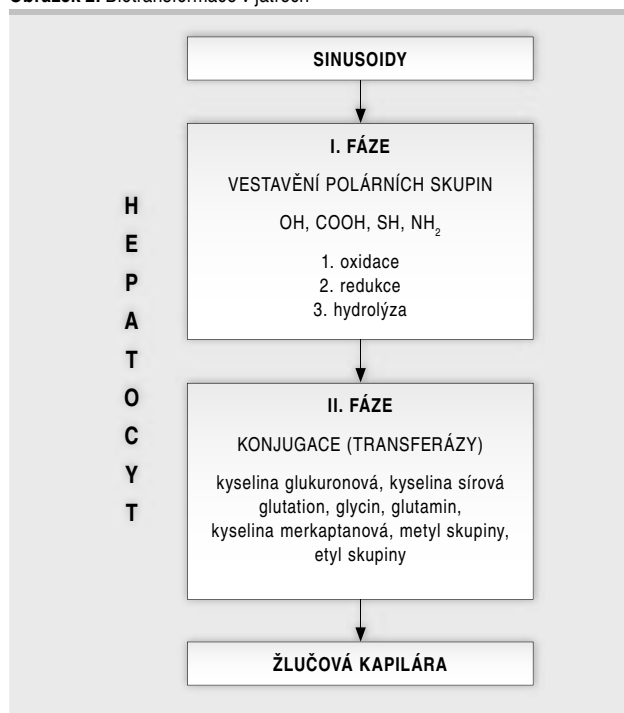
klesá eliminační kapacita, znesnadňuje se průstup sinusoidy (kde se vytvářejí fibrózní vlákna), klesá tvorba proteinů. Portální hypertenze mění prokrvení jater díky změnám nejen prehepatálně, ale i uvnitř jater, kde vznikají „vnitřní píštěle“, kterými krev obchází i zdravé hepatocyty, které jsou pak, byť jsou funkčně intaktní, ze své činnosti vyřazeny (2, 3, 9, 12, 16). Biotransformace xenobiotik v organismu probíhá obvykle tak, že vznikají slouče-

Tabulka 1. Hepatotoxicity

primární (obligatorní)	sekundární (fakultativní)
poškození je pravidlem	poškození je vzácné (pod 1 %)
dá se předvídat	nedá se předvídat
závisí na dávce	nezávisí na dávce
při vysoké dávce je konstantní	při vysoké dávce je sporadické
latence je krátká	latence široce kolísá
je reprodukovatelné	zčásti reprodukovatelné
dá se dokázat v experimentu na zvířeti	experiment na zvířeti bývá obvykle negativní
jaterní histologie je často charakteristická	histologie je necharakteristická nebo normální

niny méně toxické a lépe vyloučitelné. Proto často mluvíme o „detoxikaci“ jater. Ale může se stát, že naopak netoxická nebo málo toxická látka se mění na reaktivnější, toxičtější, metabolicky aktivnější meziproducty. Může dojít ke kovalentní vazbě elektrofilních metabolitů na proteiny, k mutaci lipoperoxidací volnými radikály a ke spotřebování důležitých substancí, a tím k jejich depleci (např. glutathionu). Dochází ke strukturálním a funkčním změnám, v cytosolu roste obsah kalcia. Změny pak rozbíhají kaskádu změn, jejímž koncem může být rychlá smrt buňky, ať už apoptózou, či nekrotizací. Nadměrná tvorba neoantigenů může vést k situacím, v nichž za přítomnosti protilátek dojde k cytolyze buňky (11, 12, 14).

Obrázek 2. Biotransformace v játrech



Nejdůležitější mechanismy poškození

1. Změny membrán

Buněčné membrány odpovídají za homeostázu uvnitř buněk, za vstup látek do buněk, jejich transport i vylučování metabolických produktů do extracelulárních prostor, do krve i žluči. Změny ve složení membrán mění tyto transportní systémy. Dochází ke změnám koncentrace natria, kalía i kalcia v buňce, stejně jako substrátů nezbytných pro detoxikační procesy.

2. Změny mitochondriální

Mitochondrie hrají centrální úlohu v buněčné energetice. Důležitá je především dobrá funkce respiračního řetězce a beta-oxidace mastných kyselin. V poslední době je mechanismům poškození mitochondrií věnována velká pozornost (8). Je dobře prostudována inhibice toku elektronů přes elektronový transportní řetězec, odpojení oxidativních fosforylací, otevření vnitřních mitochondriálních membrán s následným kolapsem membránových potenciálů apod. Otevření kanálů vede ke ztrátě cytochromu C a rozbíhá se apoptóza kaskáda, která může vrcholit odumřením buňky. Inhibice metabolismu mastných kyselin zabrzděním beta-oxidací vede k hromadění lipidů v buňce. Ty pak jsou velkým metabolickým zatížením i půdou, na které dochází k dalšímu jaternímu poškození rychleji. Může dojít k závažnému oxidativnímu poškození mitochondriální deoxyribonukleové kyseliny (DNK) nebo DNK polymerázy. Nejběžnějším původcem, který vyvolává tyto změny, je alkohol. Proto si musíme být vědomi toho, že játra alkoholiků jsou na všechny toxiny více citlivá (13). Výsledkem všech změn v mitochondriích je deplece adenosintrifosfátu (ATP) a nekróza.

Tabulka 2. Faktory ovlivňující hepatotoxicitu

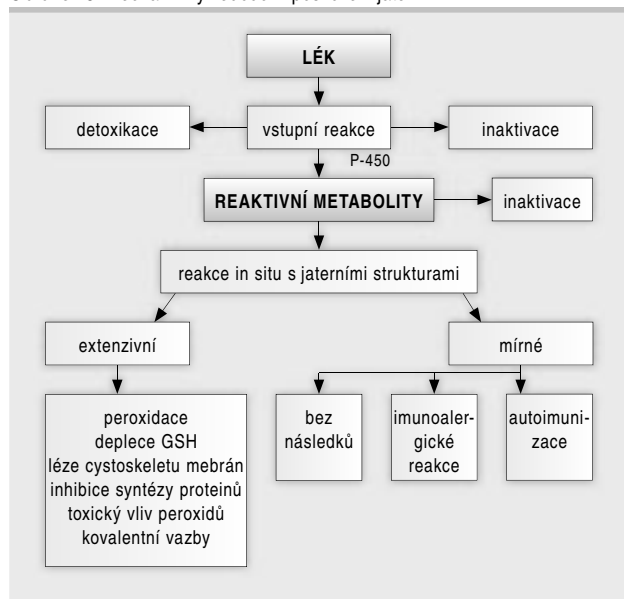
1. genetické vlivy	
2. věk	<i>děti</i> – nezralost enzymových systémů <i>staří</i> – snížená eliminační schopnost, snížení enzymové aktivity
3. pohlaví	citlivější ženy, hlavně obézní nad 50 let
4. těhotenství	změny vazby na proteiny, distribuce, hormonální vlivy
5. výživa	malnutrice i obezita <i>složení potravy</i> : příznivé bílkoviny, vitaminy, kalcium, železo
6. nepříznivé	<i>alkoholismus</i> : rozvoj jaterního poškození (steatóza vždy), ovlivnění biotransformací v játrech <i>kouření</i>
7. podávání více léků	změny detoxikace snadný vznik abnormálních metabolitů
8. přidružené choroby	ledvin poruchy resorpce, vazby na proteiny změny enterohepatálního oběhu
9. průtok krve játry	změny jaterní clearance a dostupnosti léku

Tabulka 3. Některé z hepatotoxických látek, které se vyskytují častěji

tetrachlorované uhlovodíky	toluol
chloroform	brombenzol
trichloreten	di- a trinitrobenzol
tetrachloreten	toluidin
trichloretylen	toluendiamin
tetrachloretylen	dioxan
chlorované bifenyly	triortokresylfosfát
chlorované naftaliny	dimetylnitrosamin
DDT	kyselina pikrová
tetrachlorcyklohexan	hydrazin
vinylchlorid	fenylhydrazin
dietylformamid	arzen
anilin a jeho deriváty	kadmium
fenoly	bílý fosfor
pentachlorfenol	metylalkohol

3. Změny cytosolu

V cytosolu jsou přítomny četné enzymy, hlavně konjugující. Nejdůležitější je glutathion-S-transferáza (GSH). Při jejím nedostatku stoupá tvorba reaktivních metabolitů, stoupají lipoperoxidace. Glutathion zhasí vznikající radikály a inaktivuje lipoperoxidace. Alkohol zhoršuje transport GSH do mitochondrií, snižuje obsah GSH v hepatocytech. Ty se stávají citlivější na tumor nekrotizující faktor (TNF), indukovaný mitochondriálním oxidativním stresem. V hepatocytech vznikají reaktivní kyslíkové metabolity, které ovlivní celou řadu buněčných funkcí. Může dojít ke změně exprese genů aktivací transkripčních faktorů, ke změně reakce cytokinů, chemokinů, adhezivních molekul, přežívajících genů apod (2, 14, 18). Oxid dusnatý (NO) je nestabilní volný radikál, který je tvořen v játrech v nízké koncentraci endoteliální NO-syntázou. Může být toxinem i ochranou, ukazuje se, že hranice mezi těmito dvěma reakcemi je velmi úzká.

Obrázek 3. Mechanizmy vedoucí k poškození jater**Tabulka 4.** Relativní toxicita chlorovaných alifatických uhlovodíků (vztaheno k toxicitě trichlorethanu) (Kuntz E. 1982)

1,1,1-trichlorethan	1
tetrachloretylen	3
trichloretylen	8
tetrachlorethan	12
1,1,2-trichlorethan	40
chloroform	60
tetrachlormetan	190

4. Steatóza jater

Může vzniknout řadou mechanismů, hlavně sníženou beta-oxidací mastných kyselin, inhibicí transportu triacylglycerolů z jater (klesá tvorba apoproteinů) ale i mobilizací neesterifikovaných mastných kyselin z periferní tukové tkáně. O významu poškození jater steatózou platí totéž, co bylo uvedeno u alkoholiků.

Metabolismus xenobiotik

Je přínosem pokud víme, zda látka, kterou považujeme za hepatotoxickou, patří k látkám s primární (obligatorní) nebo sekundární (fakultativní) hepatotoxicitou. Rozlišení najdeme v tabulce 1. Z této znalosti pak totiž můžeme odvodit i pravděpodobný průběh intoxikace z požití dávky a léky u nemocných s jaterními chorobami správně dávkovat, případně sáhnout k preventivním opatřením.

Biotransformace v játrech lze pro pochopení ve stručnosti rozdělit do dvou fází. V první fázi se polární látka mění přidáním nebo odebráním specifické funkční skupiny (obrázek 2). Produkty této fáze mohou být někdy již vyloučeny z organismu, ale většinou musí projít druhou fází, v níž se tvoří vysoce polarizované konjugáty. Ty vznikají tak, že produkt první fáze je vázán s různými látkami pomocí transferáz. Potřebná energie je čerpána z ATP. Výsledkem jsou obvykle méně toxické produkty. Ale aktivací mohou naopak vzniknout vysoce toxické produkty s nepříznivým vlivem např. mutagenním, teratogenním či kan-

Tabulka 5. Patologicko-anatomické formy hepatotoxického poškození chemickými látkami

1. toxické hepatitidy	halogenované uhlovodíky
	aromatické aminy
	nitroderiváty (trinitrotoluen, dinitrobenzen)
	fenoly, toluol, kresol
	olovo
	herbicide
	paraquat, diquat
2. steatóza jater	metylalkohol
	hydrazin
	DDT a další pesticidy (hexachlorcyklohexan)
	arzen
	chrom
3. steatóza + nekróza	fosfor
	tetrachlormetan
	dinitrobenzol, anilin
	(otrava muchomůrkou zelenou)
4. jaterní fibróza až cirhóza	metylalkohol
	arzen
	vinylchlorid
5. endoflebitidy jater	Crotalaria (Jamajka)
	Cycasin (Afrika)
	dimetylnitrosamin
6. malignity jater	máslová žluť
	dimetylnitrosamin
	aflatoxiny
	arzen
	vinylchlorid
7. angiosarkomy	vinylchlorid

cerogenním. Hlavní reakcí je oxidace a jejím úkolem je změnit lipotropní substance na hydrofilní a tím lépe vyloučitelné z organismu (9, 14, 18, 20).

Pro správný průběh reakce má největší význam metabolický enzymatický systém – smíšené funkční oxidázy – (mixed function-oxidase – MFO). Vedoucí úlohu v něm má cytochrom P-450. Je umístěn na membránách endoplazmatického retikula buněk. Existuje celá řada geneticky blízko příbuzných izoenzymů, které mají různou substrátovou specifitu. Díky multiplicitě těchto enzymů a faktu, že každý izoenzym může metabolizovat několik substrátů, představuje cytochrom P-450 univerzální systém, který metabolizuje nejrozličnější xenobiotika.

Díky těmto ochranným mechanismům jen malá frakce podané látky obvykle poškodí buněčné orgány. Většina reaktivních metabolitů je tak nestálá, že působí v orgánu, v kterém vznikla. Protože cytochrom P-450 je nahromaděn v játrech, vzniká reakce in situ = poškození in situ.

Mechanismy, které se mohou uplatnit při poškození jater, jsou pro názornost uvedeny ve schématu 3.

Faktory ovlivňující biotransformace jsou uvedeny v tabulce 2.

Formy jaterního poškození

Žádná dosud popsána změna není specifická a patogenomická. Také průběh jednotlivých forem se klinicky

velice liší, od zcela latentního průběhu, akutního, supera-
kutního až po chronický. Pro většinu platí, podle četnos-
ti postižení, že pro klinika má cenu rozdělení do dvou zá-
kladních skupin: na cytotoxické (poškození typu hepati-
tis-like) a typ cholestatický. Někteří pak mluví souhrnně
o „toxických hepatózách (3, 9, 12).

Etiologie

**1. Poškození jater chemickými látkami zevního prostře-
dí.** Již bylo uvedeno, že počet hepatotoxických látek stou-
pá. Dobrou prací hygieniků a pracovníků z oddělení chorob
z povolání bylo poškození na rizikových pracovištích pod-
statně sníženo a dojde-li k poškození, pak je příslušnými od-
borníky dobře zvládáno. Lékař se dnes setkává spíše s po-
škozením neprofesionálním. Nejčastěji jde o požití látky zá-
měnou (hlavně při uskladňování látek v láhvích od běžných
nápojů) nebo v suicidálním úmyslu. Důležité látky, které se
mohou uplatnit, jsou uvedeny v tabulce 3. K odhadu závaž-
nosti intoxikace nám slouží srovnání toxicity různých látek
s toxicitou trichlorethanu, jak je patrné z tabulky 4. Z ní mů-
žeme odvodit, proč letální dávka kolísá u různých látek v ši-
rokém rozmezí. Pro tetrachlormetan je to jen 5–10 ml, pro
toluen či tetrachloretylen 200–300 ml. Jen pro orientaci
slouží tabulka 5, která zachycuje patologicko-anatomické
formy hepatotoxického poškození chemickými látkami.

2. Látky rostlinného původu, často podceňované. V po-
sledních letech se ukázalo, že ani přírodní rostlinná me-
dicína nemusí být tak nevinna a žádoucí, jak se často pro-
hlašuje. Ukázalo se, že může dojít k závažným jaterním lé-
zím např. po pyrrolizidinových alkaloidech (*Heliotropum*,
Senecio, *Crotalaria*, *Symphytum*) ale i senně, čínských ča-

jích, čajích majících sloužit k redukci hmotnosti apod. Po-
kud si nemocný připravuje bylinný produkt sám, často na
doporučení známých, může dojít k záměně rostlin, k poži-
tí špatné (toxické) části rostliny, jejímu špatnému skladová-
ní (častá možnost napadení plísněmi), nebo ke kontamina-
ci rostlin různými chemikáliemi, těžkými kovy, mikroor-
ganizmy apod. Proto jim musíme věnovat pozornost, ptát
se na jejich požívání, původ i složení směsi (10).

3. Zneužívané drogy. U nich je nejdůležitější způsob je-
jich aplikace. Při intravenózní aplikaci musíme počítat
s častým výskytem jaterní léze, běžně se udává až v 60–
85 %. Problémem rozlišení vlivu samotných drog je sku-
tečnost, že při i. v. aplikaci asi u 75 % narkomanů dochází
k infekci některým hepatotropním virem (hlavně hepatiti-
dy C, B, ale i EBV, CMV a HIV), a to obvykle do dvou let
od začátku aplikace drogy.

Přechod akutní hepatitidy v chronickou je skoro pravi-
dlem. Často je těžké oddělit i podílející se složku současné-
ho alkoholizmu. Chronický konzum drog zhoršuje průběh
chronických jaterních chorob všech typů. Perorálně použi-
vané drogy mohou vést k nejrozličnějším typům jaterní léze, ale
jejich prognóza, pokud nemocný dokáže skončit s požíváním
drog, je dobrá. Ale zatížení metabolismu jater dlouho poži-
vanými drogami vede k zatížení detoxikačních schopností ja-
ter. To může být důvodem, proč se často popisují nečekané re-
akce i na léky, které jsou většinou snášeny bez vedlejších účin-
ků. Stav se upraví až po delší abstinenci. Úskalím může být
i léčba preparáty, které mají pomoci nemocnému v odvykání
drog. Např. buprenorfin, který je používán jako náhražka he-
roinu, může sám vyvolat toxickou hepatitidu (12, 17, 18).

Literatura bude uvedena u 2. dílu