

TOXICKÉ POŠKOZENÍ JATER – II. 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. Játra 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.

4. Poškození jater léky. Polékové poškození jater se může projevit v celém spektru jaterních lézí (19), jak o tom bylo hovořeno v prvním dílu.

Toxická akutní hepatitida je formou nejčastější (poškození typu „hepatitis-like“). Odhaduje se, že tvoří 80–90% polékových lézí a při jejím vzniku se obviňuje více než 100 léků. Klinicky jsou její formy velice různé, od forem zcela asymptomatických až po formy probíhající fulminantně i letálně. Hodnotíme je hlavně podle laboratorních kritérií (zvýšení aminotransferáz): můžeme rozlišit několik forem onemocnění (3, 11, 17, 20):

a) Izolované zvýšení aminotransferáz – obvykle je zastihneme jen při kontrolním laboratorním vyšetření po proběhlé jiné chorobě léčené nejrůznějšími medikamenty. Snad jsou častější u nemocných s předcházející jaterní steatózou. Zvýšení obvykle nepřesahuje trojnásobek normálních hodnot a v rekonvalescenci se do 2–3 týdnů upraví. Lékař by měl vědět, že po některých lécích (hlavně antibioticích) dochází k lehkému zvýšení aminotransferáz běžně. Pak zbytečně nestresuje nemocného úvahou o poškození jater a samozřejmě laboratorní vyšetření pouze zopakuje (po 2–3 týdnech) a neposílá jej na další vyšetření.

b) Anikterická hepatitida – je obvykle provázena nauzeou, zvracením, nechutenstvím, teplotou. Aktivita aminotransferáz

bývá vyšší než u první formy a prognóza nemusí být zcela bezvýznamná. Uvažuje se i o možnosti, že tato forma bývá nejen provleká, ale může přejít i v chronicitu.

c) Ikerická hepatitida – klinicky zcela odpovídá virovým hepatitidám s nevolností, zvracením, artralgiemi, myalgiemi, bolestmi v nadbřišku, s teplotami a ikterem. U těch, kde je hepatitida přímým důsledkem hepatotoxicity, je interval mezi začátkem podávání léků a obtížemi kratší, než u těch, kde jde o reakci z precitlivlosti.

d) Fulminantní hepatitida je formou těžkou, naštěstí ne příliš častou. I když některé práce upozorňují, že mohou tvořit až 20% úmrtí na akutní jaterní selhání. Nejčastěji jde o individuální idiosynkrasii. Objeví se náhle u jedinců do té doby zdravých a zejména tam, kde se pokračuje v podávání toxického léku i po objevení se ikteru.

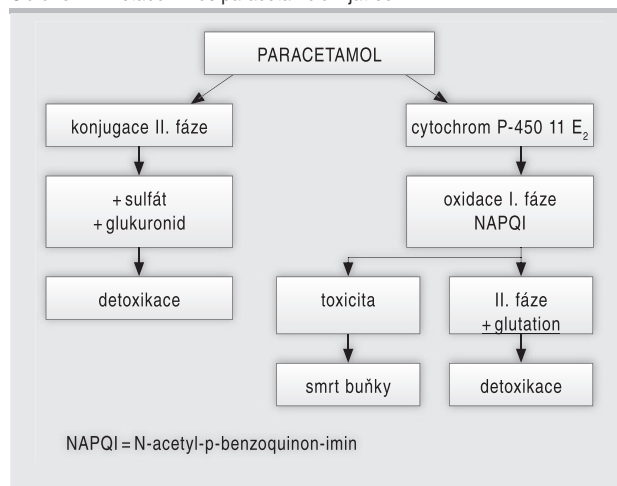
5. Akutní hepatitida může plynule přecházet do chronické hepatitidy nebo cirhózy.

Pro praxi se doporučuje zvážit: věk nemocného – obvykle nad 50 let, často jsou současně podávány jiné léky (až po

Tabulka 6. Nejčastější příčiny akutní toxické hepatitidy

fulminantní forma	paracetamol
	halotan
ostatní formy	INH
	allopurinol
	aspirin
	hydralazin, dihydralazin
	alfa-metyldopa
	karbamazepin
	antimykotika
	ketokonazol
	griseofulvin

Obrázek 4. Metabolismus paracetamolu v játrech



lypragmazio), nasazení léku, jehož hepatotoxicita je známá, nebo je pravděpodobná.

Jaterní biopsie je nutná spíše výjimečně, obvykle až při protrahovaném nebo atypickém průběhu. Prokáže přítomnost nekrotických změn různého rozsahu a zánětlivou infiltraci (19). Příměs eozinofilů je považována za známku přecitlivělosti k léku.

Hlavní příčiny toxické polékové hepatitidy jsou uvedeny na tabulce 6.

Laboratorní nález odpovídá akutní jaterní lézi: zvyšují se aktivity sérových aminotransferáz (ALT, AST), dle typu bilirubin, u cholestázy i ALP a GMT. U těžších forem klesá hladina koagulačních faktorů s citlivým odrazem poklesu Quickova testu protrombinové aktivity, prealbuminu, cholinesterázy. U proleklejších forem klesá i hladina sérového albuminu.

Po vynechání léku se hladiny aminotransferáz normalizují obvykle do několika týdnů, ale u těžších forem i měsíců. Prognóza u nefulminantních forem je dobrá, přechod v chronicitu spíše výjimečný. Fulminantní formy mají stále vysokou úmrtnost.

Intoxikace paracetamolem

Podrobněji uvádíme jen intoxikaci paracetamolem, neboť se s ní můžeme v každodenní praxi setkat nejčastěji. Paracetamol (acetoaminofen) je široce rozšířený analgetikum a antipyretikum. Ročně se prodá ve Velké Británii více než 30 milionů balení a ročně zde umírá 150–500 nemocných na předávkování. Popularita paracetamolu stoupla, když se začala diskutovat toxicita aspirinu – jeho spojení s Reyeovým syndromem u dětí a s hemoragickými komplikacemi s krvácením zejména do zažívacího traktu u dospělých. Paracetamol je běžně dostupný i u nás (Paralen, Panadol, četné analgetické a antipyretické směsi). Nemocný si ho může koupit bez lékařského předpisu, často ovlivněn reklamou. Navíc je laciný, a i to vede k jeho široké oblibě a používání. Toxicita byla předpokládána od samého začátku jeho zavedení, ale jen u předávkování. Později se ukázalo, že velice nebezpečné kombinace s hepatologickým poškozením vznikají u nemocných léčených enzymovými induktory (epileptici, alkoholici). Proto se musíme vždy ptát, které léky nemocný užíval, a to i na ty, kterými se sám zásobil a považoval je za zcela bezpečné i v nejrůznějších kombinacích. V Anglii je paracetamol často používán v suicidálním úmyslu (11, 13).

Hepatotoxický není přímo paracetamol, ale jeho nestabilní metabolit, který je inaktivován glutathionem (obrázek 4).

Paracetamol je bezpečné analgetikum v dávce do 3 g/den. Má relativně krátký eliminační poločas – 4–5 hod. Nevýhodou je malá terapeutická šíře, proto i jednorázové požití může vést ke smrtelné intoxikaci. Nebezpečná je zejména u alkoholiků a nemocných s jaterní steatózou.

Klinický obraz probíhá v několika fázích: první 2–12 hod. jsou charakterizovány nauzeou, zvracením, bolestmi břicha. Druhý den dochází k prudkému zvýšení aminotransferáz, koagulačním poruchám. Jaterní selhání se rozvíjí v 72–96 hod., u fulminantních forem i ve 24–48 hod.

Terapie spočívá ve výplachu žaludku, podání aktivního uhlí. Hlavním antidotem je N-acetylcystein (Broncholylin), který je podáván do 10–24 hod. po požití. Podáváme

ho buď perorálně 40–300 mg/kg 3krát denně v nápojích, nebo i. v. 150–300 mg/kg v 5% glukóze. Někteří doporučují určovat dávky podle zjišťovaných hodnot paracetamolu v séru, ale toto vyšetření není vždy po ruce a mohli bychom čekáním na ně ztratit čas. Forzovaná diuréza zvyšuje vylučování. Výsledky užití hemodialýzy či hemoperfuze nejsou přesvědčivé. Je třeba upravit vodní, elektrolytovou a acidobazickou rovnováhu. Metabolická acidóza je považována za špatné prognostické znamení. Velice se cení i sledování Quickova testu. Snížení protrombinového času na 30 % je považována za velice závažné, na 10 % za infaustní. Sledování hladin sérového kreatininu je nejdůležitějším ukazatelem poruchy ledvin. Kontrolujeme i hladinu hemoglobinu, neboť často dochází ke krvácení do trávicího traktu. Častá je i trombocytopenie, zvýšení amylázy upozorní na lézi pankreatu. Běžné jsou komplikace zánětlivé, jak bakteriální, tak mykotické.

Rozvoj metabolické acidózy, progresivní koagulopatie, renální selhávání nebo rozvíjející se encefalopatie jsou důvodem k okamžitému převozu nemocného do centra, které je schopno zajistit akutní transplantaci jater (13).

Prevence: Nevýhodou je, že paracetamol je laciný, běžně dostupný i mimo lékárny. Proto se doporučuje vydávat jen malá balení (maximálně 6 g při volném nákupu) a 15 g při preskripci a vysvětlení lékařem. Cestou ke snížení hepatotoxicity by mohlo být i navrhované přidávání methioninu – alternativního antidota N-acetylcysteinu. Prognóza záleží na množství požitého paracetamolu a rychlosti terapie. Bez léčby umírá 20–50 % sebevrahů, u léčených 1 %.

Intoxikace halotanem

Akutní toxická hepatitida v závažné formě může vzniknout i po aplikaci narkotika halotanu. Incidence je uváděna 1:9 000 až 1:40 000. Riziko stoupá při opakovaném použití, vyskyt je

Tabulka 7. Mechanizmy polékové cholestázy (nejčastější příčiny)

Intrahepatální – hepatocelulární	
A. čistá cholestáza	steroidní hormony
	anabolické steroidy
	sex-hormonální antagonisté
B. cholestatická hepatitida	fenotiaziny-chlorpromazin
	antikonvulziva
	antidepresiva
	amineptin, imipramin, iprindol
	antimikrobiální
	antibiotika, nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazol
	antirevmatika
	solí zlata, kolchicin, fenylbutazol
	perorální antidiabetika
	deriváty sulfonylurey
	antityreoidální
	karbimazol, chlorpropamid
	kardiovaskulární
	ajmalin, nifedipin, kaptopril
	imunosupresiva
	azathioprin, cyklosporin

vyšší u žen, především obézních, starších a tam, kde interval mezi dvěma aplikacemi byl krátký.

Patogeneticky se považuje za projev hypersenzitivity (6, 7).

Poškození provází teplota, kožní vyrážky, myalgie, nechutenství, nauzea, tlak pod pravým obloukem žeberním. Nemocný je ikterický, játra se zvětšují. Fatální průběh je charakterizován výrazným ikterem, hemoragickými projevy, ascitem a kómatem. Prognostickou cenu má pokles protrombinové aktivity a hladina sérového bilirubinu. Aminotransaminázy se zvyšují 10–200krát, běžná je leukocytóza a eozinofilie nad 50 %.

Prognóza nemocných, u nichž se vyvinul ikterus, je vážná. Úmrtnost i dnes 20–50 %. Terapie je komplexní na JIP se zaměřením na zvládnutí jaterního selhání, je nutno zvážit i možnost jaterní transplantace u závažných případů.

Prevence: nepoužívat halotan tam, kde po prvním použití se objevila teplota, ikterus nebo došlo ke zvýšení aminotransferáz.

Nedoporučuje se u nemocných po terapii zářením, zejména u žen s gynekologickým onemocněním.

Druhým typem jaterního poškození je léze **cholestatická**.

Cholestázou rozumíme poruchu vylučování žluče do střeva. Příčina může být intrahepatální či extrahepatální. Intrahepatální poškození může být „čistě“, tj. s převážným poškozením hepatocytů nebo dojde současně k poškození žlučových i jaterních buněk. Žlučovody mohou být poškozeny intrahepatálně či extrahepatálně. V přehledu jsou formy cholestatické léze uvedeny v tabulce 7, 8 a 9.

U čisté intrahepatální cholestázy nacházíme v hepatocytech pigment, hlavně centroacinózně. Žlučovody mohou být rozšířeny a i v nich může být pigment. U cholestatické hepati-

tidy se přidružují nekrózy jaterních buněk a zánětlivý infiltrát hlavně leukocytární, někdy s příměsí eozinofilů.

Klinicky si nemocní stěžují na svědění, rozvíjí se ikterus. Stoupá ALP a GMT. Typ postihující žlučovody bývá též označován jako cholangiopatie. Může mít průběh akutní nebo provlekly.

Akutní je provázen edémem a alterací žlučových i zánětlivou infiltrací. Mechanismus vzniku není přesně znám, předpokládá se, že jde o poruchu imunitní povahy. Akutní formy jsou provázeny svěděním a ikterem, někdy teplotou a bolestmi břicha. Provleklé formy jsou obvykle klinicky méně nápadné, ale mohou trvat i více než šest měsíců. Předpokládá se, že lék spustil imunitní proces, který ústí v progresivní destrukci a mizení žlučových (duktopenie, syndrom mizejících žlučových) (4).

Prognóza cholestatických lézí je obvykle dobrá.

Toxické poškození může vést i k rozvoji sklerozující cholangitidy. Vzniká nejčastěji u nemocných léčených intraarteriální aplikací fluxuridinu (FUDR), zejména u nemocných s metastázami kolorektálního karcinomu do jater. Rozvíjí se sklerozující cholangitida s četnými stenózami žlučových intra i extrahepatálně. Změny přetrvávají i po vysazení terapie a mohou vést i k biliární cirhóze.

Cholelitiáza a sludge: některé léky zvyšují výskyt cholesterolových žlučových kamenů (např. klofibráty) zvýšenou exkrecí cholesterolu. Léky, které způsobují hemolýzu, mohou vést ke vzniku pigmentových kamenů (např. disulfony). Pak může dojít k ikteru při obstrukci žlučových cest či k projevům zánětlivým (cholecystitida, cholangitida). Jsou léky, které mohou ve žluči precipitovat a vyvolat tvorbu „sludge“ (bláta).

Diagnóza toxického poškození jater

Při každém jaterním poškození, u něhož jsme nenašli jinou etiologii, musíme pomyslet na možnost toxického poškození. Podezření může být podepřeno přítomností teploty, bolestmi svalů či kloubů, nevolností, zvracením, průjmem, bolestmi břicha. Může se objevit i kopřivka či exantémy jiného typu, konjunktivitida, rýma. V anamnéze nezapomeneme pátrat po všech možných toxických látkách. Ptáme se na užívání všech léků, hormonů, prášků na spaní, projímadel, „podpůrných“ prostředků či doplňků výživy, psychofarmak, čajů apod. Nezapomeneme na drogy, kosmetické přípravky, samozřejmě na houby a alkohol. Při podezření na abúzus alkoholu nesmí chybět otázka: jaký, kolik, jak dlouho, případně zda právě v poslední době nemocný nezvyšil přísun alkoholu, protože se domníval, že dostává chřipku, na níž je nejlepší grog, případně s dalšími léky (hlavně paracetamolem).

Diferenciální diagnóza

U toxických hepatitid je nutno vyloučit virové hepatitidy (antiHAV, HBsAg, případně antiHCV). Problémem může být chronický alkoholizmus. U chronických alkoholiků nacházíme často řadu biochemických odchylek (zvýšení GMT, AST vyšší než ALT, anémii často makrocytární, hypertriglycerolemii). Ultrasonografie odhalí jaterní steatózu. Ta je jednou z nejdůležitějších metabolických poruch, která výrazně modí-

Tabulka 8. Poléková cholestáza postihující žlučovody (cholangiopatie)

1. akutní – nejčastější příčiny	ajmalin
	allopurinol
	amoxicillin – kys. klavulová
	azathioprin
	barbituráty
	kaptopril
	karbamazepin
	chlorpromazin
	chlorpropamid
	clindamicin
	metyltestosteron
	trimethoprim-sulfamethoxazol
2. provleklá s duktopenií	ajmalin
	carbamazepin
	chlorpromazin
	co-trimoxazol
	erytromycin-estery

Tabulka 9. Extrahepatální cholestáza

1. sklerozující cholangitida	fluxuridin (FUDR)
2. cholelitiáza, sludge	klofibráty
	medroxyprogesteron
	léky vyvolávající hemolýzu

fikuje a zhoršuje průběh toxických jaterních poškození. Proto u nemocných s jaterní steatózou (alkoholici, diabetici, obézní, nemocní s hyperlipoproteinémií) vždy zvažujeme aplikaci léků a jejich dávku velice pečlivě.

Laboratorní vyšetření

Moč: urobilinogen najdeme především u lézí hepatocelulárních, bilirubin jak u hepatocelulárních, tak u cholestáz.

Sérový bilirubin se mění různě, samozřejmě nejvýrazněji u rychle probíhajících forem a cholestáz.

Aktivita sérových aminotransferáz se zvyšuje téměř vždy. U hepatocelulárních poškození bývají hodnoty nezvykle vysoké (i stonásobné), u cholestáz pak primárně stoupá ALP a GMT.

Cholinesteráza klesá rychle u nekrotických lézí, stoupá u jaterní steatózy.

V krevním obraze je cenná eozinofilie, častá leukopenie, u fulminantních forem se selháváním leukocytóza. Byla již zmíněna vysoká cena hodnot Quickova testu.

Screening: Jako orientaci můžeme použít poznatku, že najdeme-li sérové hodnoty ALT, GMT a CHE normální, pak je toxická porucha jater nepravděpodobná.

Klinická kritéria hepatotoxicity léků

1. Časový vztah: hodnotí se čas od požití léku do objevení se prvních příznaků léze. Obvykle se pohybuje kolem 4 dnů (méně při novém nasazení) až do 8 týdnů (ale i 90 dnů).

Po vysazení léku se mohou příznaky objevit i za 15 dnů u hepatocelulárního poškození, ale i za 30 dnů u lézí cholestatických.

2. Změny enzymů po vysazení léku: velmi pravděpodobně jde o toxické poškození tam, kde došlo k poklesu enzymatické aktivity o více než 50 % během týdne po vysazení.

Toxické poškození je podezřelé tam, kde došlo k poklesu aktivity o více než o 50 % u hepatocelulárních forem během 30 dnů, ale u cholestatických i po 180 dnech po vysazení.

3. Pátráme po extrahepatálních projevech manifestace. Jak bylo uvedeno hlavně kožní raš, teplota, bolesti kloubů a svalů, změny krevního obrazu (1, 15).

4. Odpověď na nové nasazení léku (jen při absolutní nezbytnosti) – obvykle dojde k rychlému zvýšení aktivity enzymů ale-

Tabulka 10. Chronické toxické jaterní léze a jejich příčiny

chronická hepatitida	oxyfenizatinová projímadla
	nitrofurantoin
	alfa-metyldopa
	metotrexát
	vitamin A
	INH
	papaverin
	sulfonamidy
granulomatózní hepatitida	allopurinol
	karbamazepin
	hydralazin
	fenylbutazon
	sulfonamidy
	halotan
	alfa-metyldopa

spoň na dvojnásobek. Postup ale může být nebezpečný, poškození nastupuje rychle, často v maligních fulminantních formách. Musíme zvážit, jak mohou reakci modifikovat současně užívané léky z jiné indikace.

Nebezpečí lékových poškození

1. Může být příčinou akutního jaterního selhání, aniž bylo jako toxické diagnostikováno.

2. Nebylo poznáno, že šlo o lékové poškození a lék je znovu nasazen po odeznění akutního stadia. Již bylo uvedeno, že reakce může být bouřlivá a nemocného ohrožovat i na životě.

3. Poškození může probíhat nenápadně, není s lékem spojeno a konečné vážné stadium může být překvapením (pokud se jako toxické vůbec rozezná). Chronické formy toxického jaterního poškození jsou v tabulce 10, vzácnější pak v tabulce 11.

4. Nemocnění může probíhat i po vysazení léku, neboť lék spustil autoimunitní mechanismy, které pak již samy udržují aktivitu poškození.

Terapie toxického poškození jater

1. Okamžité vysazení podezřelých substancí. Zvážit nutnost používání všech léků vůbec. Případně změnit skupinu léků.

2. Aplikace antidota, pokud je známo, je samozřejmostí. Příkladem je podání N-acetylcysteinu při intoxikaci paracetamolem.

3. Dieta má být lehká, dle individuální snášenlivosti, má mít dostatek kvalitních bílkovin. Měla by být připravována šetrnou technologií (vařením, dušením, rychlými úpravami na grilu, teflonu). Jídlo je podáváno v menších porcích vícekrát denně. Vždy musíme zajistit dostatečný přísun tekutin, vitaminů –

Tabulka 11. Vzácnější polékové poškození jater

steatóza jater	
	tetracykliny
	antikonvulziva
	glukokortikoidy
	metotrexát
	cytostatika
	PAS
vaskulární léze	
trombóza v. portae či jaterních žil	antikonceptiva
	cytostatika
ostatní jako např. peliosis hepatis, venookluzivní choroba	
	velice vzácné
tumory jater	
adenomy	kontraceptiva
karcinom jater	anabolika (antikoncepce)
angiosarkom	vinylchloridy
	thorotrast
	deriváty arzenu
	solí mědi
	anabolické androgenní steroidy
cholangiokarcinom	thorotrast
	anabolika

zejména vitamínu C (až 2 g/den), vitamínu E (až 300–600 mg/den) jako důležitého antioxidačního prostředku. U cholestáz doplňujeme vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E, K).

4. Symptomatickou léčbou zlepšujeme hlavně dyspepsii, svědění. Patří sem léčení prokinetiky, pankreatickými extrakty, blokátory žludeční sekrece, spasmolytiky. Svědění zvládáme např. cholestyraminem, kyselinou ursodeoxycholovou.

5. Medikamentózní léčba má příznivě ovlivnit změny buněčných membrán a organel hepatocytů. Sem patří široká skupina látek, které označujeme jako hepatoprotektiva (hepatotoni-ka). Od samého začátku jejich zavedení do terapie jaterních chorob to byly právě intoxikace nejrušnějšími hepatotoxickými látkami, u nichž byl příznivý účinek těchto substancí nejprůkaznější, a to jak v pokusu na zvířeti, tak v klinické praxi. Jejich používání v lidové praxi je doloženo po mnoho století, např. již v Matthioliho herbáři. Hepatoprotektiv je celá řada, některá jsou přesně chemicky definována, jiná jsou směsí extraktů z rostlin, které byly užívány jako čaje.

V našich ordinacích jsou nejčastěji předepisovány dva druhy hepatoprotektiv, proto něco bližšího uvedeme jen o nich.

Esenciální fosfolipidy: Jsou chemicky blízké endogenním fosfolipidům. Jejich postranní řetězce obsahují především nenasyčené mastné kyseliny. Ty jsou integrální součástí membrán buněk a jejich organel. Jejich syntéza je energeticky náročná. V léku dodané fosfolipidy proto snižují energetické zatížení buňky, a mohou být i kvalitnější než endogenní, jejichž tvorba v zátěžových situacích klesá a může být i nekvalitní. Esenciální fosfolipidy proto přispívají k obnově struktury a funkce hepatocytu. Zvyšují fluiditu a permeabilitu membrán, znormalizují průnik látek do buňky, v buňce i z buňky. Ovlivňují příznivě aktivitu enzymů, proteosyntézu i tvorbu prostaglandinů. Tím zlepši metabolické, tedy i detoxikační, procesy v játrech, zvyšují odolnost buněk proti nepříznivým vlivům, včetně vlivů toxických. K dispozici máme Essentiale forte N (1 cps = 300 mg esenciálních fosfolipidů). Zpočátku podáváme dávku 3krát 2 cps/den, později jako udržovací dávku 3krát 1 cps/den. V těžších případech intoxikací máme možnost podat lék i intravenózně.

Druhým běžným hepatoprotektivem je silymarin. Pod tento název shrnujeme tři substance získané z ostropestřce

mariánského (*Silybum Marianum* L.) Účinky lze shrnout: mají příznivý vliv na membrány buněk. Tím snižují průchod různých substancí (tedy i nežádoucích toxických látek) do buněk a naopak chrání potřebné substance buněk zabráněním jejich výstupu z buněk. Reagují s oxidačními a redukcujícími radikály, snižují tvorbu toxických meziproductů. Stoupá detoxikační schopnost jater, zvyšuje se proteosyntéza.

Denní dávka silymarinu v akutní fázi je 420 mg/den, udržovací později poloviční. K dispozici je řada preparátů, nejčastěji jej podáváme ve Flavobionu, Legalonu, Simeparu apod.

6. Kyselina ursodeoxycholová: Je účinnou ale u nás stále dost opomíjenou možností jaterní ochrany. Má řadu důležitých vlastností. Mezi ně patří zejména: je více hydrofilní, méně detergentní než ostatní žlučové kyseliny. Je tedy „méně toxická“ pro hepatocyt. Mění enterohepatální oběh žlučových kyselin, při terapii se stává hlavní žlučovou kyselinou v jejich poolu. Žluč se stává tekutější, vymývá tromby, rozpouští sludge případně i menší kameny žlučové. Zvyšuje se chole-
réza. Ovlivňuje příznivě buněčné membrány. Snad má i účinky imunomodulační. Preparát: Ursosan nebo Ursofalk, 1 cps obsahuje 250 mg kyseliny ursodeoxycholové, denní dávka 8–10 mg/kg, běžně podáváme v rozložení 1-0-2 cps/den. Neza-
stupitelné místo má především u lézí s cholestázou, ale doporučuje se i u lézí hepatocelulárních.

Pozor: Musíme použít jen kyselinu ursodeoxycholovou, jde-li o jaterní lézi! (Pro rozpouštění žlučových kamenů i kyselinu chenodeoxycholovou.)

7. Doporučují se i metabolity methioninu – S-adenyl-methionin. Je donátorem metyl skupin, které se účastní regulace složení membrán, jejich fluidity. Je esenciální složkou syntézy glutationu. Aktivuje transsulfurační a transmetylační pochody v játrech. Podávání preparátu Transmetylu v dávce 800–1 600 mg/den je ukázkou možnosti doplnění normálně se vyskytující substance, jejíž množství u jaterního poškození rychle klesá.

8. Kortikoidy jsou používány vzácně, jen u těžkých jaterních lézí, ale pak obvykle ve vysokých dávkách i. v. na JIP.

9. U akutních fulminantních forem může být záchranou nemocného jaterní transplantace.

Literatura

1. Aithal GP, Rawlins MD, Day ChP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatology* 2000; 6: 949–952.
2. Brodanová M, Kordač V. Klinická hepatologie. Grada-Avicenum Praha 1993; 549.
3. Brodanová M. Toxické poškození jater. Aventis Praha 2001: 51.
4. Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 31–35.
5. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 1–4.
6. Farrell GC. Editor: Drug-induced acute hepatitis. V *Drug induced liver disease*. Churchill Livingstone, London, 1994: 262–269.
7. Kenna G. Immunoallergic drug-induced hepatitis: lessons from halothane. *J Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 5–12.
8. Krahenbuhl S. Mitochondria: important target for drug toxicity? *J Hepatology* 2001; 2: 334–336.
9. Kuntz E. Leber und Umwelt. Toxische Leberschaden. Nattermann, Frankfurt/Main 1986: 100.
10. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatology* 1997; 26(Suppl. 1): 47–51.
11. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatology* 2000; 1: 77–88.

12. Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury. *J Hepatology* 2000; 6: 1003–1005.
13. O'Grady JG. Paracetamol-induced acute liver failure: Prevention and management. *J Hepatology* 1977; 26(Suppl. 1): 41–46.
14. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatology* 1995; (Suppl.1): 16–24.
15. Reichen J. Prescribing in liver disease. *J Hepatology* 1997; 26(Suppl-1): 36–40.
16. Sechser T. Farmakoterapie u pacientů s onemocněním jater. Č hepatopankreato-biliární chirurgie. 2002; 2–3: 58–59.
17. Schenker S, Martin RR, Hoyumpa AM. Antecedent liver disease and drug toxicity. *J Hepatology* 1999; 6: 1098–1105.
18. Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the liver. 6th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia, London, Mexico City s1506.
19. Thaler H. Leberkrankheiten. Klinische-morphologische Diagnostik und ihre Grundlagen. Springer Verlag Berlin 1987: 517.
20. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug induced hepatitis. V Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the Liver. 7th ed., Vol I Chap 28 s. 707–783 JB Lippincott, Philadelphia 1993: 1696.