

POSTIŽENÍ JATER U DROGOVĚ ZÁVISLÝCH OSOB

¹MUDr. Petr Husa, CSc., ²MUDr. Libuše Husová

¹Klinika infekčních chorob, FN Brno

²Interní gastroenterologická klinika, FN Brno

Největší riziko pro játra narkomanů představuje společné sdílení injekčních jehel a stříkaček, které vede k přenosu virových hepatitid. Mezi narkomany se nejčastěji vyskytuje virová hepatitida C. Zřídka není ani výskyt virových hepatitid B a G. V některých státech světa má význam i virová hepatitida D, která se však v České republice vyskytuje jen naprosto výjimečně. I v našich podmínkách jsou popsány mezi narkomany epidemie virové hepatitidy A, u kterých se však předpokládá převážně fekálně-orální cesta přenosu infekce.

Klíčová slova: injekční uživatelé drog, virové hepatitidy A,B,C,D,G, léčba chronické hepatitidy C, léčba koinfekce HIV a HCV.

LIVER INJURY IN SUBSTANCE DEPENDENT PERSONS

The major risk for liver injury in intravenous drug users is from a common sharing of needles and syringes, which usually results in transmission of viral hepatitis. Viral hepatitis C is the most frequent type of viral hepatitis among intravenous drug users. Occurrence of viral hepatitis B and G is not scarce as well. In some places of the world viral hepatitis D is quite common to be found, on the contrary in Czech Republic it is considered as an exception. The fecal-oral route of transmission is predominant in viral hepatitis A, but some epidemics of this diseases have been described among intravenous drug users abroad and in our republic as well.

Key words: intravenous drug users, viral hepatitis A,B,C,D,G, treatment of chronic hepatitis C, treatment of HIV and HCV co-infection.

Narkomanie představuje v celosvětovém měřítku jeden z největších současných problémů, který se nevyhnul ani naší republice. Játra nebyvají postižena přímým toxickým účinkem drogy příliš často. V literatuře se v této souvislosti zmiňuje pouze vliv kokainu na jaterní parenchym. Asi 60 % pacientů s akutní intoxikací kokainem a rhabdomyolýzou má biochemické známky jaterního poškození. Hepatotoxickým metabolitem je nitroxid norkokainu vznikající N-metylací a katalyzovaný pomocí cytochromu P 450. Tento vysoce reaktivní metabolit způsobuje jaterní poškození peroxidací, tvorbou volných radikálů a kovalentní vazbou na jaterní proteiny. Současné podávání enzymatických induktorů (např. barbiturátů) tento efekt zvyšuje (12). Mnohem častější je však postižení jater infekčními agens. Injekční užívání drog představuje po stránce epidemiologické „velmi náročného koníčka“, kdy řada narkomanů se po mnoha letech užívání drog stává „chodícími učebnicemi virologie“, protože lze u nich prokázat sérologické známky řady virových chorob, které proběhly nebo přešly do chronicity. V celosvětovém měřítku tvoří injekční uživatelé drog (IUD) významnou část nemocných infikovaných HIV. V České republice je naštěstí tato situace zatím naprosto výjimečná, ale nelze vyloučit, že se tento stav v budoucnu zásadně změní. I v naší republice jsou však mezi IUD běžné infekce viry, které způsobují virové hepatitidy. Jednoznačně nejrozšířenější je virová hepatitida C (VHC). V situaci, kdy jsou u nás již řadu let očkovány rizikové skupiny obyvatelstva proti virové hepatitidě B (VHB), což vedlo k výraznému poklesu incidence tohoto onemocnění, je toto onemocnění nejčastější právě u narkomanů. Je pravděpodobné, že řada osob z této rizikové skupiny bude mít i známky chronické hepatitidy G (VHG), ale zatím chybí výsledky vyšetření většího souboru. Naproti tomu nepředpokládáme, že by se v našich podmínkách vyskytovala mezi narkomany ve větší míře virová hepatitida D (VHD),

protože toto onemocnění je obecně u nás zcela výjimečné. Význam injekční toxikomanie však není zanedbatelný ani v procesu šíření nákazy s typicky fekálně-orálním šířením, jako je virová hepatitida A (VHA). V následujícím textu se budeme věnovat výskytu jednotlivých typů virových hepatitid mezi IUD podrobněji.

Virová hepatitida A

Virus hepatitidy A se vylučuje stolicí. K přenosu infekce proto dochází *fekálně-orální cestou*, a to buď přímo (znečištěné ruce či běžně užívané předměty „nemoc nečistých rukou“), nebo nepřímo infikovanou vodou a potravinami. V posledních letech je v naší republice ročně hlášeno kolem jednoho tisíce nemocných VHA a celková prevalence zjištěná v roce 1996 na základě sérologických přehledů byla necelých 39 % (7). Před několika lety proběhla Evropou včetně České republiky vlna menších či větších epidemií VHA mezi IUD. Dosud se předpokládalo, že je u VHA velmi krátká doba virémie, a proto je nepravděpodobný větší význam přenosu infekce HAV kontaminovanými jehlami a stříkačkami, ale spíše se bude uplatňovat fekálně-orální přenos v těchto komunitách s těsnými osobními kontakty a často nižší hygienickou úrovní. V roce 2000 však publikovali Bower a spolupracovníci (2) výsledky studie, která prokázala přítomnost viru v krvi až 30 dní před vznikem klinických projevů VHA a průměrnou délku perzistence virémie 79 dní po vrcholu vzestupu jaterních enzymů. Celkově potom trvala virémie v průměru 95 dní, v rozmezí 36–391 dní. V rekonvalescenci však byla hladina viru významně nižší než v období před vznikem a v počátcích klinických projevů onemocnění, proto není význam takto dlouhé přítomnosti viru v krvi pro přenos infekce zatím jednoznačný. Pokud by se prokázalo, že virémie je po celou tuto dobu dostatečná k přenesení infekce na jinou osobu, zcela by se změnil pohled na význam společného sdílení

injekčních jehel a stříkaček pro šíření tohoto onemocnění mezi IUD. Zatím však předpokládáme, že většina VHA vzniká i v této rizikové skupině jako důsledek enterálního přenosu.

Virová hepatitida B

Představuje jeden z velkých zdravotnických problémů v celosvětovém měřítku. Odhaduje se, že se během svého života infikují virem hepatitidy B více než 2 miliardy osob a že v současnosti je chronicky infikováno 350–400 milionů lidí. Toto onemocnění je časté především v rozvojových zemích s největším populačním přírůstkem. V těchto oblastech se většina obyvatelstva infikuje již v dětském věku buď vertikální cestou od infikované matky, nebo horizontálně v rodinném či dětském kolektivu. V rozvinutých zemích je možnost nákaz především v dospělosti. Protože se vyšetřují dárce krve a krevní produkty, očekují se alespoň rizikové skupiny obyvatelstva a používá se jen jednorázová injekční technika, vzrůstá zde význam přenosu infekce *sexuálním stykem, tetováním, piercingem a společným používáním injekčních jehel a stříkaček mezi IUD*. V již klasické epidemiologické studii organizované Centres for Disease Control (CDC) v USA v letech 1992–1993 bylo zjištěno, že 41 % případů akutní VHB bylo přeneseno pravděpodobně heterosexuálně, 9 % homosexuálně, 15 % během intravenózního užívání drog, 2 % horizontálními domácími kontakty a 1 % profesionálně na zdravotníky. Ostatní cesty přenosu byly jen ojedinělé nebo neznámé (6). Předpokládá se, že uvedené rozložení pravděpodobných cest přenosu VHB platí ve všech státech s nízkým výskytem onemocnění, včetně České republiky. Podle posledních sérologických přehledů je v naší republice prevalence osob chronicky infikovaných HBV 0,6 % a ročně je dokumentováno zhruba 600 případů akutní hepatitidy B, z nichž významnou část tvoří IUD. Dle našich vlastních zkušeností přechází VHB i u IUD do chronicity poměrně vzácně, podobně jako u ostatních nemocných infikovaných až v dospělosti, tedy asi v 5–10 % případů. Proto nemáme, na rozdíl od VHC, mnoho zkušeností s léčbou této skupiny nemocných alfa-interferonem (IFN) nebo lamivudinem. Během roku 2001 má být zahájena plošná vakcinace dvanáctiletých dětí proti VHB. Tím by se mělo dosáhnout toho, že naprostá většina našich dětí bude imunní proti této infekci dříve, než začne sexuální život nebo „kariéru“ narkomana. Samozřejmě příznivý dopad tohoto přístupu lze očekávat až v horizontu několika let.

Virová hepatitida C

Odhaduje se, že asi 3 % světové populace jsou chronicky infikovány virem hepatitidy C. V absolutních číslech to představuje více než 150 milionů nemocných, přičemž zhruba 4 miliony žijí v USA a 5 milionů v západní Evropě. Jde tedy o problém nejen rozvojových, ale i těch nejrozvinutějších a nejbohatších zemí světa. U nás je ročně hlášeno kolem pětiset případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid C. Skutečná čísla však budou několikrát vyšší, protože naprostá většina onemocnění

probíhá bezpříznakově, a proto uniká pozornosti. Přitom 70–90 % případů přechází do chronicity a spontánní vyhojení z chronické VHC je krajně nepravděpodobné. Odhadem je každý dvoustý až stý občan České republiky chronicky infikován virem hepatitidy C, přesnější čísla zatím známa nejsou. Před zavedením rutinního testování dárců krve začátkem 90. let se většina osob infikovala transfúzí krve či krevních derivátů. To platí především pro hemofiliky a pacienty na hemodialýzách. Ve vyspělých státech světa ztratila tato cesta přenosu infekce v současnosti na významu a *nejohroženější skupinou jsou jednoznačně IUD*, kteří si navzájem půjčují injekční stříkačky a jehly. Rizikové aktivity představují i tetování a piercing, pokud nejsou prováděny za aseptických kautel. Možný je i přenos infekce sexuálním stykem, ale je mnohem méně častý než u VHB. V řadě případů je rozhodnutí o nejpravděpodobnějším způsobu přenosu infekce velmi obtížné. Jedná se zejména o mladé lidi, kteří mají v anamnéze závislost na drogách a zároveň jsou i sexuálními partnery. Rovněž vertikální přenos z matky na dítě je velmi vzácný a pravděpodobnost infikování dítěte během porodu je nižší než 6 %.

Celosvětově tvoří IUD velmi významnou část nemocných s VHC. Podle údajů CDC mělo v letech 1990–93 38 % amerických nemocných s akutní VHC v anamnéze injekční užívání drog a naopak 90 % z testovaných IUD mělo známky probíhající či proběhlé VHC (1). Podobně vysoká prevalence VHC byla zjištěna v rámci epidemiologických studií i v řadě evropských států: 75–85 % ve Francii, 70 % v Itálii, 61 % ve Švýcarsku, 57 % v Belgii a více než 50 % v Německu (15). Tato čísla samozřejmě nejsou absolutně přesná, ale jedná se o odhady vycházející z analýzy mnohdy až mnohatisícových souborů narkomanů, ale i tak demonstrují mimořádně častý výskyt VHC mezi IUD. Z České republiky jsou zatím k dispozici jen údaje z některých regionů – na Karvinsku byla zjištěna prevalence 25 % (10) a v Ústí nad Labem 37 % (14).

Na rozdíl od VHB, vakcína proti VHC nebyla dosud vyrobena a nelze předpokládat její zavedení do praxe ještě v horizontu mnoha let. Důvodem je především abnormální genetická variabilita viru. Dokud nebude vakcína dostupná, nelze předpokládat, že se tato infekce dostane pod naši trvalou kontrolu. Tomuto problému je věnována celosvětově obrovská pozornost, ale úspěšné zakončení výzkumu je zatím v nedohlednu.

Léčba narkomanů s chronickou hepatitidou C

Standardem léčby nemocných s chronickou hepatitidou je v současnosti *kombinace alfa-interferonu a ribavirinu*, která se podává v závislosti na genotypu viru a výši vstupní virémie půl roku nebo jeden rok. Konsenzuální konference Evropské asociace pro studium jater (EASL), která se sešla v únoru 1999 v Paříži, jasně definovala *nemocné s chronickou hepatitidou C, které se nedoporučuje léčit*. Jedná se především o těžké alkoholiky, protože alkohol zvyšuje virémii a snižuje efekt léčby. S alkoholiky, stejně jako s aktivními narkomany, je navíc špatná spolupráce co se týče pravidelné medikace, kontrol a dodržení celé doby léčby.

U IUD přistupuje i možnost reinfikování jiným genotypem viru (4). Před zahájením antivirové terapie je u alkoholiků i narkomanů nutná alespoň půlroční abstinence, přitom je nutná úzká spolupráce s psychology a psychiatry z center pro léčbu alkoholismu a drogové závislosti.

Vzhledem k tomu, že v současné době tvoří IUD velmi podstatnou část pacientů s akutní nebo nově objevenou chronickou hepatitidou C, je tato problematika obzvláště aktuální. Lékař, který rozhoduje o léčbě přitom vždy řeší velmi závažné dilemma. Na jedné straně si je vědom, že jde o mladé lidi, kteří se s velkou pravděpodobností infikovali teprve před několika měsíci či roky a je tedy u nich pravděpodobné málo pokročilé onemocnění, u kterého má současná terapie největší naději na úspěch. Navíc mezi těmito nemocnými najdeme mnohem častěji než ve skupinách nemocných s jinými cestami přenosu jiné genotypy viru než je typ 1, který má nejhorší odpověď na léčbu. Na druhé straně má každý z lékařů špatné zkušenosti se spoluprací ze strany těchto pacientů, především co se týče nedokončení potřebné doby léčby. Individuální přístup ke každému takovému pacientovi je samozřejmostí, ale přesto nelze ani s mnoha lety zkušeností jednoznačně rozlišit abstinující narkomany, kteří budou nebo nebudou při léčbě uspokojivě spolupracovat.

Léčba nemocných s koinfekcí virem hepatitidy C a HIV

V podmínkách České republiky se nejedná o častou situaci vzhledem k poměrně nízké prevalenci infekce HIV na našem území, ale v řadě západoevropských států a v USA je tato koinfekce častá, a to zejména mezi IUD. Progrese chronické VHC je při koinfekci s HIV urychlena, takže k vývoji jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu dochází mnohem dříve než u osob bez imunodeficitu (roky namísto desetiletí). Vzhledem k tomu, že v současnosti používaná antiretrovirová terapie (HAART – highly active antiretroviral therapy) velmi výrazně zlepšila kvalitu života a prodloužila jeho délku, začal se diskutovat problém možnosti a účelnosti léčby chronické VHC i u HIV – pozitivních osob. Výsledky studií prokázaly, že **výsledky monoterapie IFN i kombinace s ribavirinem** jsou u nemocných s kompenzovanou infekcí **HIV zcela srovnatelné s pacienty bez infekce HIV**. Proto se nyní doporučuje nejprve pomocí HAART dosáhnout úpravy imunitního systému a potom léčit chronickou VHC podle stejných doporučení jaká platí pro běžnou populaci. Přitom je ale nutné brát do úvahy možné lékové interakce s antiretrovirovými preparáty a profylaktiky oportunních infekcí a možnou přítomnost dalších hematologických abnormalit (4).

Virová hepatitida D

Virus hepatitidy D je inkompletní, či defektní, RNA virus, někdy také označovaný jako viroid, který není schopen se množit bez přítomnosti viru hepatitidy B. Neexistuje tedy izolovaná VHD, ale vždy musí být přítomný známky současné VHB. Přitom může dojít ke dvěma klinicky různě závažným situacím – současnému infikování oběma viry (koinfekci) nebo klinicky mnohem závažnější superin-

fekci, tedy nasednutí VHD na chronickou VHB. VHD je endemická v některých jihoamerických zemích, v oblasti Středomoří, v Rumunsku a některých částech jižní a střední Afriky. **V rozvinutých státech světa je popisována zejména mezi IUD.** Například v Itálii tvoří narkomani zhruba polovinu všech nemocných s VHD (13) a jsou možné i epidemie v těchto komunitách, z nichž nejznámější byla v 80. letech ve Spojených státech ve městě Worcester (9). Opakovaně bylo zjištěno, že se tato infekce v České republice nevyskytuje ani mezi IUD, ani u jiných rizikových skupin obyvatelstva. Vakcinace proti VHB je ochranou i proti VHD.

Virová hepatitida G

Virus hepatitidy G se přenáší **především parenterální cestou**, a proto je výskyt VHG zvláště častý u hemofiliků, hemodialyzovaných a IUD (např. ve Švýcarsku byl prokázán u 35 % intravenózních narkomanů) (3). Virus může být pravděpodobně přenášen i pohlavním stykem, a to heterosexuálním i homosexuálním. Možný, i když ne příliš častý, je i vertikální přenos. Vzhledem ke stejnému způsobu přenosu infekce je častá duální infekce s virem hepatitidy C nebo B, která však není nutná pro množení viru. Význam viru hepatitidy G v jaterní patologii není zatím jednoznačně určen. V současné literatuře převládají názory zpochybňující závažnost infekce tímto virem, protože ve většině případů i mnoholetá přítomnost známek množení viru v jaterních buňkách není provázena signifikantními zánětlivě-nekrotickými změnami. Zatím se nikde na světě netestují krevní dárči na přítomnost infekce HGV. Je to způsobeno jednak velkými finančními nároky na zatím dostupné metody detekce, ale i nedostatkem důkazů o nebezpečnosti této infekce pro člověka.

Infekce jinými hepatotropními viry

V roce 1997 publikoval kolektiv japonských autorů pod vedením Nishizawy první zprávu o objevu nového viru, který by mohl vyvolávat virovou hepatitidu. Protože iniciály prvního známého pacienta byly T. T., byl nově objevený virus nazván **TT virem (TTV)** (11). V následujících letech se v literatuře objevila řada informací, které potvrzovaly běžný výskyt infekce TTV v různých skupinách obyvatelstva a v různých geografických oblastech. Zvláště častý se tento výskyt jevil mezi osobami s opakovanými parenterálními zákroky v anamnéze (intravenózní narkomani, hemofilici, hemodialyzovaní), a proto se začalo předpokládat, že se virus přenáší výhradně krví. To vedlo i ke snahám interpretovat název viru jako „transfusion-transmitted virus“ (virus přenášený transfúzí). Podle současného stupně vývoje vědeckých poznatků je pravděpodobné, že TTV je ubikvitérně se vyskytujícím symbiontem člověka bez prokázané patogenity.

Celá řada dalších virových agens je schopna napadat jaterní buňky a vést k jaternímu poškození různé intenzity. Vesměs je však hepatotropismus těchto virů nižší než je tomu u etiologických agens virových hepatitid. Typické je poškození jater v průběhu infekce herpetickými viry, ať už se

jedná o **herpes simplex virus (HSV)**, **virus varicelly-zosteru**, **cytomegalovirus (CMV)**, **Epstein-Barrové virus (EBV)** či **šestý lidský herpetický virus (HHV- 6)**. Intenzita jaterního poškození kolísá od mírných elevací aminotransfe-

ráz až po fulminantní hepatitidu, ke které však dochází téměř výhradně jen u těžce imunosuprimovaných jedinců, včetně dlouholetých IUD (8).

Literatura

1. Alter, M.J.: Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin. Liver. Dis.*, 15, 1995, s. 5.
2. Bower, W., Nainan, O.V., Han, X., Margolis, H.S.: Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J. Infect. Dis.*, 182, 2000, č. 1, s. 12-17.
3. Diamantis, I., Bassetti, S., Erb, P. et al.: High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *J. Hepatol.*, 26, 1997, č. 5, s. 794-797.
4. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J. Hepatol.*, 30, 1999, č. 6, s. 956-961.
5. Giménez-Barcons, M., Forns, X., Ampurdanés, S. et al.: Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. *J. Hepatol.*, 30, 1999, č. 6, s. 1028-1034.
6. Grosheide, P., Van Damme, P.: Prevention and control of hepatitis B in the community. 2. vydání. Wilrijk, Viral Hepatitis Prevention Board 1996, 63 s.
7. Helcl, J., Němeček, V., Švandová, E. et al.: Sérologický přehled markerů virové hepatitidy typu A v České republice- 1996. *Prakt. Lék.*, 79, 1999, č. 7, s. 399-402.
8. Koff, R.S.: Other hepatitis viruses including the hepatitis G virus. In: Wilson, R.A., eds.: *Viral Hepatitis*. New York, Marcel Dekker, Inc. 1997, s. 259-282.
9. Lettau, L.A., McCarthy, J.G., Smith, M.H. et al.: Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B virus in parenteral drug abusers and their contacts. *N. Engl. J. Med.*, 317, 1987, s. 1256-1262.
10. Mravčík, V., Šebáková, H., Kania, A.: Séroprevalence virových hepatitid typu A-C u injekčních uživatelů drog. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 49, 2000, č.1, s. 19-23.
11. Nishizawa, T., Okamoto, H., Konishi, K. et al.: A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 241, 1997, č. 1, s. 92-97.
12. Silva M.O., Roth, D., Reddy, K.R. et al.: Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J. Hepatol.*, 12, 1991, č. 2, s. 312.
13. Stroffolini, T., Ferrigno, L., Cialdea, L. et al.: Incidence and risk factors of acute Delta hepatitis in Italy: results from a national surveillance system. *J. Hepatol.*, 21, 1994, č. 7, s.1123-1126.
14. Trmal, J., Kellerová, J., Koblížková, R., Krpálková, H., Holasová, J.: Dopad výměnného programu injekčních jehel a stříkaček na šíření virové hepatitidy typu C. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*, 48, 1999, 4. 4, s.171-178.
15. Viral Hepatitis Prevention Board: News. *Viral Hepatitis*, 4, 1995, č. 1, s. 3-4.

INFORMACE

ZAPŮJČENÍ PREZENTAČNÍ TECHNIKY PRO VAŠE SEMINÁŘE

DATAVIDEOPROJEKTOR ASK (800 ANSI lm, dálkové ovládání)

Cena na 1/2 dne včetně obsluhy 2 500 Kč (bez DPH) + doprava 5 Kč/km
V ceně: Notebook ACER + Powerpoint 2000, diaprojektor s dálkovým ovládáním, video VHS, reproduktory, flip-chart, promítací plátno 180x180 super reflex, laserové ukazovátko

SOLEN, s.r.o., Březsko 96, okr. Prostějov, 798 52 Konice,
tel.: 0508 / 39 60 38, e-mail: solen@solen.cz