

# Polekowe uszkodzenia wątroby coraz bardziej aktualne

O toksyczności, idiosynkrazji i możliwościach hepatoprotekcji z dr.n.med. Adamem Soszką, gastroenterologiem z III Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii WUM, NZOZ Szpital Solec w Warszawie, rozmawia Ryszard Sterczyński



dr n. med. Adam Soszka

**MT: Wątroba to narząd, w którym metabolizują się leki i substancje egzogenne. Czy potrafi sprostać współczesnym wyzwaniom i obciążeniom?**

**Dr Adam Soszka:** Wątroba ma bardzo duże rezerwy. Jest nawet mit o Prometeuszu, którego wątroba została zjedzona w dużej części, a mimo to jego organizm funkcjonował. Mit mitem, ale realnie wystarczy do tego 1/5 wątroby, i to nawet w sytuacji narażenia na substancje toksyczne. Niemniej współczesny świat stwarza duże obciążenia dla wątroby. Po pierwsze zawodowe, u tych, którzy mają kontakt z substancjami hepatotoksycznymi np. przy produkcji rozpuszczalników, gdzie stosuje się czterochlorek węgla – bardzo toksyczny składnik dla wątroby, oraz u pracujących w narażeniu na związki ołowiu przy produkcji akumulatorów czy też związki arsenu. Istnieją też narażenia wynikające z naszego życia i przyzwyczajzeń. Chodzi przede wszystkim o alkohol, aczkolwiek, powtarzam, wątroba dysponuje dość dużą rezerwą. Natomiast przy kumulacji czynników – alkohol plus inny czynnik, np. lek hepatotoksyczny lub narażenie zawodowe na czynniki hepatotoksyczne – może dochodzić do jej uszkodzenia. W populacji alkoholików na marskość wątroby zapada tylko 20 proc. Dlaczego tak jest, do końca nie wiemy, mogą być tu brane pod uwagę predyspozycje genetyczne. Następnym czynnikiem to leki – m.in. dostępne bez recepty, przede wszystkim paracetamol. Jednak żeby wątrobę mocno uszkodzić, trzeba go nadużywać, wziąć naraz ponad 10 g, tzn. ponad 20 tabletek tej substancji. Konsekwencją takich dużych dawek może być wręcz piorunujące zapalenie wątroby prowadzące do martwicy komórek i ostrej niewydolności wątroby. Paracetamol ulega w wątrobie metabolizmowi, powstają pośrednie metabolity i to właśnie one są szkodliwe. Kolejny czynnik, na który jest narażona wątroba, to wirusy, przede wszystkim *hepatitis B* i *C*.

**MT: Co oznacza rezerwa wątroby?**

**A.S.:** Dużą wydolność i odporność na działanie czynników toksycznych. Jest w niej wiele komórek i wspaniałe ukrwienie. Ma też znaczenie samo genetyczne przeznaczenie tego narządu, który jest tak jakby zakładem detoksykacyjnym dla organizmu. Znane są przypadki poronnego, czyli bez objawów, przejścia zapalenia wątroby. Pacjent uważa, że przeszedł gripę, a po jakimś czasie badanie wykazuje, że było to wirusowe zapalenie wątroby. Zwykle wykazują to podwyższone transaminazy i dysfunkcje procesów trawiennych. Chory zgłasza się z powodu niecharakterystycznych objawów dyspeptycznych, np. wzdęć i bólów. Badamy immunoglobuliny i na tej podstawie jesteśmy w stanie ocenić, czy pacjent przeszedł wirusowe zapalenie wątroby. Ponadto antygen HBs w przypadku przewlekłych zapaleń wątroby utrzymuje

się ponad pół roku. Tacy pacjenci nie wiedzą, że mieli zapalenie wątroby, więc żyli normalnie: pili alkohol, brali leki w potężnych dawkach, nie oszczędzając tego narządu, i to spowodowało jego uszkodzenie.

### **MT: Czy widoczny jest wzrost liczby przypadków polekowych uszkodzeń wątroby?**

**A.S.:** Na świecie obserwuje się trend kardiologiczny, neurologiczny, polegający na prewencji zawału mięśnia sercowego i zapobieganiu udarom mózgu. Jednym z jego elementów jest przewlekłe przyjmowanie statyn, blokujących produkcję cholesterolu. Ta grupa leków wpływa na metabolizm wątrobowy, doprowadzając do uszkodzenia komórek. Przy dłuższym ich przyjmowaniu obserwujemy podwyższenie transaminaz. Jeśli aktywność tych enzymów nie przekracza 70 j.m. – maksimum do 100 j.m. – utrzymujemy leczenie, obniżając dawkę statyny. W tej chwili mamy preparat rozuwastatyna, uznawany za lek, który w najmniejszym stopniu powoduje uszkodzenie komórki wątrobowej. Można go stosować w różnych dawkach, zmniejszając je odpowiednio, wtedy aktywność transaminaz się obniża.

Następna grupa leków, które należy stosować ostrożnie, to NLPZ, leki przeciwzapalne, dostępne bez recepty, a także przepisywane przez lekarzy, jak ketoprofen, naproksen, piroksydam – działają intensywnie na wątrobę, jeśli są przyjmowane w dużych dawkach i przez dwa, trzy miesiące.

### **MT: Na czym w takim razie polega uszkodzenie wątroby?**

**A.S.:** Każdy z tych leków, dostając się do komórki wątrobowej, ulega pewnym zmianom, również utlenianiu. Jeżeli podczas takiej przemiany powstaną substancje lotne, dochodzi do uszkodzenia takich struktur, jak błona komórkowa, siateczka śródplazmatyczna, mitochondria. Na ogół pierwszy etap metabolizmu to utlenianie, a drugi etap to sprzężanie z pewnymi substancjami, np. z kwasem glukuronowym, siarczanami, glutationem i glicyną. Wtedy ta substancja staje się już bezpieczna. Ale zanim do tego dojdzie, powstające substancje lotne mogą uszkodzić komórkę wątrobową, powodując jej martwicę. Faktem jest, że tych komórek jest bardzo dużo, a wątroba ma niesamowite zdolności regeneracyjne. Jeżeli nie zniszczymy zbyt wielu tych komórek, to po zaprzestaniu działania czynnika toksycznego wątroba się zregeneruje. Natomiast dawki toksyczne, np. paracetamolu, mogą spowodować martwicę prawie całej wątroby i pacjent umiera.

### **MT: Jakie są kryteria diagnostyczne polekowego uszkodzenia wątroby?**

**A.S.:** W związku z istnieniem dużej rezerwy wątroby, o której mówiłem, często nie jesteśmy w stanie uchwycić momentu, kiedy doszło do jakiegoś uszkodzenia. Podstawowe badanie, które najłatwiej zrobić, to określenie aktywności transaminaz. W przypadku zespołów cholestatycznych podwyższa się aktywność enzymu o nazwie  $\gamma$ -glutamylotranspeptydaza (GGTP).

### **MT: A przy dużych uszkodzeniach wątroby?**

**A.S.:** Wtedy w badaniu widzimy obniżenia stężenia mocznika. Mocznik jest produkowany w wątrobie z amoniaku, powstającego w procesach metabolicznych organizmu. Dochodzi do przemiany biochemicznej amoniaku w mocznik, który jest eliminowany przez nerki. W przypadku, kiedy wątroba jest niewydolna, obniża się stężenie mocznika. Taka sytuacja występuje u alkoholików, u których dochodzi do marskości wątroby. Obserwujemy u nich niską aktywność transaminaz, bo już nie mają komórek wątrobowych, a w badaniach biochemicznych stwierdza się niskie stężenie mocznika i cholesterolu. Najczulszymi elementami diagnostycznymi, dostępnymi w każdym laboratorium jest koagulogram, czyli wskaźnik protrombinowy, oraz stężenia albumin. Wątroba produkuje albuminy i wiele czynników krzepnięcia, m.in. protrombinę, która bierze udział w kaskadzie krzepnięcia krwi. Badamy czas protrombinowy, na podstawie którego wyliczamy

wskaźnik INR. Wydłużenie czasu protrombinowego i wzrost INR, a także obniżenie stężenia albumin połączone z hipergammaglobulinemią w proteinogramie pokazują, że nastąpiło polekowe lub poalkoholowe uszkodzenie wątroby.

## Rodzaje uszkodzeń polekowych

### LEKI POWODUJĄ KILKA ZABURZEŃ:

**1** Cholestaza wewnątrzwątrobowa. Najlepszym przykładem leków, które ją powodują, są doustne leki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza, amoksycylina z kwasem klawulanowym, trimetoprim z sulfametoksazolem i erytromycyna. Cholestaza to utrudnienie wydalania żółci, jej transportu, przez co wątroba jest przeładowana żółcią. Zmiany w wątrobie mają charakter od minimalnego odczynu zapalnego aż do cholestazy przebiegającej z destrukcją przewodów żółciowych, a obraz histopatologiczny przypomina pierwotną żółciową marskość wątroby. W niektórych przypadkach może dojść do zespołu zanikania dróg żółciowych, prowadzącego do niewydolności wątroby.

**2** Słuszczenie wątroby, czyli gromadzenie się trójglicerydów w cytoplazmie. Uszkadzają one z kolei funkcje struktur wewnątrzkomórkowych, a więc i funkcje detoksykacyjne i wydalinicze komórki. Powodują to również estrogeny, a także lek antyarytmiczny amiodaron, kortykosteroidy, tetracyklina, kwas walproinowy, metotreksat. Na słuszczenie wątroby wpływa też alkohol. Jednak to sprawa odwracalna: zaprzestanie narażenia eliminuje tłuszcz z komórek.

**3** Nieswoiste zapalenie wątroby, które stwierdza się w blisko 90 proc. przypadków. Zapalenie prowadzi do ogniskowej martwicy hepatocytów z różnego stopnia naciekaniami przez komórki jednojądrowe. Paracetamol, halotan, izoniazyd i fenytoina powodują ciężkie uszkodzenia wątroby, które w badaniu histopatologicznym są nie do odróżnienia od wirusowego zapalenia wątroby. Zniszczenie dużej masy wątroby prowadzi do piorunującej niewydolności narządu i w konsekwencji do śmierci pacjenta.

**4** Inną formą zapalenia jest ziarniniakowe zapalenie wątroby z wytworzeniem ziarniniaków nieserowaciejących. Tego typu zmiany dają np. chinidyna, sulfonamidy, allopurynol. Każdy z tych stanów zapalnych może prowadzić do włóknienia i marskości wątroby. Należy też wspomnieć o lekach, które dają jako swój efekt niepożądany rozplam tkanki łącznej i włóknienie narządów. Należy do nich np. metotreksat stosowany przewlekłe w onkologii czy reumatologii. Mechanizm działania leków jest różny, mówiłem już o bezpośrednim uszkodzeniu wątroby. Ale może ono nastąpić także na zasadzie idiosynkrazji. Chodzi tu o mechanizmy immunologiczne. Lek, modyfikując antygenowość komórki wątrobowej, powoduje, że staje się ona celem dla układu immunologicznego. Organizm jak gdyby sam niszczy własną wątrobę. Jest to m.in. reakcja obronna na zakażenie wirusem hepatotropowym, czyli *hepatitis B*. Nasze przeciwciała niszczą zainfekowaną komórkę wraz z wirusem. Podobnie lek może zmodyfikować antygenowość komórki do tego stopnia, że zostanie ona zniszczona na zasadzie autoagresji. A więc do zapalenia wątroby może dojść drogą dwóch mechanizmów: toksyczności oraz idiosynkrazji.

### MT: A kiedy należy wykonać badanie USG i biopsję?

**A.S.:** USG? Zawsze gdy pacjent skarży się na objawy dyspeptyczne. Jest to badanie zupełnie nieinwazyjne. Oczywiście liczymy koszty pracy ultrasonografisty, sprzętu, amortyzacji, ale przynajmniej raz na rok, półtora roku pacjent powinien mieć zrobione takie badanie, bez względu na to, co się dzieje, tym bardziej jeśli mamy podejrzenie uszkodzenia wątroby. USG pokaże, czy nastąpił rozplam tkanki łącznej, co widać w postaci zmian echogeniczności miększu. W przypadku hormonalnej terapii zastępczej lub antykoncepcji hormonalnej musimy zwracać uwagę, czy nie dochodzi do powstania takich nieprawidłowości jak gruczolak wątrobowokomórkowy. Nie jest to zmiana złośliwa, ale warto wiedzieć, czy nie doszło do jego powstania. W przypadku dużych gruczolaków może dochodzić do krwotoków lub pęknięć gruczolaka. Zaprzestanie

antykonceptji estrogenowej powoduje regresję gruczolaków. Na biopsję kierujemy, kiedy mamy już podejrzenie marskości wątroby, ale nie tylko wówczas. To badanie zlecamy do oceny zaawansowania procesu zapalnego. Jeżeli pacjent ma cechy zapalenia wątroby, wysokie transaminazy, podwyższoną bilirubinę, do tego ewentualnie wskaźniki przebytego wirusowego zapalenia wątroby, stanowi to wskazanie do biopsji. Przy polekowych uszkodzeniach biopsję robi się tylko, gdy musimy rozpoznać stopień zaawansowania procesu zapalnego i stopień uszkodzenia narządu. Myślę, że w codziennej praktyce kwalifikacja do biopsji nie jest problemem. Zwykle diagnozujemy pacjenta za pomocą badań krwi, robimy mu USG, a następnie odsyłamy do ośrodków specjalistycznych, które decydują o dalszej diagnostyce.

### **MT: Czy lekarze potrafią zaradzić polekowym uszkodzeniom tego narządu?**

**A.S.:** Piśmiennictwo na ten temat jest bardzo nikłe. Bo co możemy zalecać pacjentowi, żeby nie dochodziło do kumulacji czynników toksycznych? Przede wszystkim jeśli przyjmujemy lek hepatotoksyczny, to nie wolno pić alkoholu. Jeżeli pacjent jest narażony w pracy na czynniki toksyczne, winien przerwać pracę na czas leczenia. Nie przesadzajmy natomiast z ograniczeniami dietetycznymi. Można stosować trochę lżejszą dietę, żeby nie obciążać wątroby, nie jeść tłustych pokarmów. Na pewno odstawić alkohol. Nie kumulować leków hepatotoksycznych, modyfikować leczenie, wybierać mniejsze zło. Obniżenie dawki statyny zmniejsza uszkodzenie wątroby, co się manifestuje spadkiem transaminaz. Mam takie efekty w swojej praktyce. Dotyczy to pacjentów, u których odstawienie statyny groziłoby udarem czy zawałem mięśnia sercowego. Trzeba przeprowadzić bilans zysków i strat. Jeśli to możliwe, należy zrobić przerwę, odstawić lek, czyli czynnik toksyczny, na jakiś czas i obserwować, czy wątroba się regeneruje. To najlepsza metoda. Natomiast u pacjentów, u których musimy kontynuować leczenie, obniżamy dawkę.

### **MT: A czy istnieją leki hepatoprotekcyjne?**

**A.S.:** Na pewno w przypadku ostrych uszkodzeń wątroby, jak uszkodzenie paracetamolem, stosuje się acetylocysteinę. Żeby zmniejszyć uszkodzenie, potrzeba dużo glutationu. Metabolity paracetamolu w drugim etapie po zadziałaniu cytochromu P450 są sprzęgane z glutationem. Żeby powstał glutation, musi być cysteina, w związku z tym podajemy dożylnie acetylocysteinę. Ale tak postępujemy w sytuacji ostrej. Natomiast w innych przypadkach nie mamy specjalnie możliwości chronienia wątroby, oprócz unikania kumulacji czynników hepatotoksycznych, odstawienia alkoholu. Natomiast prowadzone są badania nad lekami pochodzenia roślinnego o działaniu hepatoprotekcyjnym. Ja stosuję z dobrymi efektami sylimarynę. Jej działanie polega na stabilizacji błony komórkowej, bez wchodzenia w reakcje, zmniejszając przepuszczalność błon dla substancji toksycznych. W ten sposób służy do ochrony przed czynnikami toksycznymi. Podobnie działają fosfolipidy. Leki naturalne można przyjmować długo, dostosowując dawki do chorego. Sprawdzają się u alkoholików i przy chemioterapii. Wyciągi z roślin wymagają długoterminowego podawania dla osiągnięcia efektu hepatoprotekcyjnego. Być może niektóre z nich działają też na metabolizm komórkowy, tak że dochodzi do szybszej eliminacji czynników toksycznych. Uważam, że jeżeli istnieją już prace wskazujące na skuteczność tych leków, choć nie jest ich dużo, to powinniśmy je stosować, bo nie zaobserwowano objawów ubocznych tych leków. Na pewno jestem zwolennikiem sylimaryny i fosfolipidów, a także – to już jest lek chemiczny – asparagianu ornityny. To substancja wspomagająca regenerację wątroby. Stosuje się ją głównie w encefalopatiach wątrobowych, związanych z wysokim stężeniem amoniaku, u chorych z marskością wątroby, ale również uzasadnione jest jej stosowanie w toksycznych uszkodzeniach, także polekowych, dla poprawy metabolizmu komórki wątrobowej i regeneracji mięszu.