

AKUTNÍ POŠKOZENÍ JATER PARACETAMOLEM

h. doc. MUDr. Michal Hladík, Ph.D.¹, MUDr. Andrea Olosová, Ph.D.¹, MUDr. Iveta Jourová¹,
MUDr. Tomáš Zaoral¹, MUDr. Asad Bakhtary¹, MUDr. Romuald Čurík², MUDr. Štěpán Rucki, CSc.

¹Oddělení pediatrické resuscitační a intenzivní péče, FNŠP, Ostrava

²Dětské oddělení nemocnice s poliklinikou, Třinec

V odborné veřejnosti je rozšířen názor o bezpečnosti a efektivnosti podávání paracetamolu u dětí, zejména ve srovnání s kyselinou acetylsalicylovou. Uvádí se také nižší riziko vedlejších účinků při léčbě paracetamolem u dětí ve srovnání s dospělými. Jeho podávání je však natolik rozšířené, že se poměrně často popisují u dětí po jeho podání toxické reakce.

V publikacích z poslední doby jsou však uvedeny některé rizikové faktory léčby paracetamolem u dětí: věk pod 10 let, posun nástupu klinické manifestace po požití toxické dávky, opožděné podání antidota a ingesce paracetamolu zároveň s jinými hepatotoxickými léky (12).

Na naše oddělení bylo na podzim r. 2004 přeloženo ze spádového dětského oddělení 22měsíční batole (děvče, hmotnost 10 kg) s anamnézou křečového stavu při etiologicky nejasném klinickém obraze jaterního selhání s encefalopatií.

Z anamnézy byly získány následující údaje: **RA:** matka (30 r.) je na mateřské dovolené, zaměstnáním prodavačka, zdráva. Otec dítěte (26 r.) – zdravý. **SA:** Rodiče dítěte mají společně 3 děti (sourozenci dítěte – sestry 5 r. a 4 r., obě děti zdravé). Rodiče nejsou manželé, nežijí ve společné domácnosti, matka bydlí se 3 dětmi, svojí sestrou a rodiči ve společném třípokojevém bytě. **AA:** U dítěte se objevila před 6 měsíci vyrážka po Panadolu. **OA:** Dítě je z III. fyziologické gravidity, porod v termínu, záhlavím, porodní míry: 3250 g/51 cm. Bez poruch v postnatální adaptaci, 4. den propuštěno domů, bez ikteru. Psychomotorický vývoj v normě. Očkování absolvuje pravidelně, bez reakcí. Dítě dosud nebylo vážněji nemocné, antibiotika neužívala. **EA:** Pětiletá sestra prodělala 8 dní před onemocněním naší pacientky horečnaté onemocnění s průjmy.

Príznaky nynějšího onemocnění započaly 18 hodin před přijetím na naše pracoviště. Matka udávala, že dítě bylo „úplně zdravé“, (pak ale přiznala během dne průjem, byl podán Hylak, mělo horečku do 38,5 °C). Přiznala podání 5 ml lbalginu sirup 125 mg/5 ml asi v 18.00 hod. Pak údajně dítě klidně usnulo.

Druhý den ve 4.00 našla matka dítě v bezvědomí, s bulvy ve vertikální deviaci. Mělo tonicko-klonické křeče na horních končetinách, zvracelo, nepravidelně dýchalo. Po odeznění křečí dítě nereagovalo na vnější podněty, bylo chabé, opakovaně zvracelo (celkem 4–5x). Matka nepřivolala záchrannou službu přesto, že popsany stav trval asi 1 hodinu. Zavolala otci dítěte (který s nimi nebydlí) a odvezli dítě

osobním vozem na dětské oddělení spádové nemocnice (cesta trvala 30 minut). Zde v základních odběrech zjistili výraznou elevaci jaterních testů. Klinicky přetrvávala porucha vědomí. Letecká záchranná služba dopravila dítě na naše pracoviště.

Při přijetí dominovala u dítěte těžká kvantitativně-kvalitativní porucha vědomí, GCS 4–5. Bylo orotracheálně intubované ETC č. 4,5, na ventilační podpoře v tlakově řízeném režimu. Hemodynamické parametry dítěte byly i bez vasopresorické podpory stabilní: TK 105/60, akce srdeční 116/min. Objem diurézy byl 0,8 ml/kg/hod. Při fyzikálním vyšetření je břicho bez příznaků peritoneálního dráždění, játra jsou zvětšena na +1 cm pod žeberní oblouk. Ve vstupních laboratorních odběrech jsou enormní elevované jaterní testy (AST 292 µkat/l, ALT 232 µkat/l, LDH 263 µkat/l, GMD 23 150 nkat/l), jsou výrazné změny koagulačních parametrů ve smyslu hypokoagulace. Hladina amoniaku v krvi dosáhla 150 µmol/l, hladina bilirubinu je 33 µmol/l. Hodnoty ALP i GMT byly zpočátku v normě.

Stav odpovídal fulminantnímu jaternímu selhání nejasné etiologie s projevy jaterní encefalopatie s kvantitativně-kvalitativní poruchou vědomí a se sekundárním akutním respiračním selháním. Na sonografickém vyšetření jater byl patrný obraz vymizelé jaterní struktury s ascitem. Při **CT vyšetření břicha** se zobrazily setřelé jaterní struktury s kolikvací parenchymu (obrázek 1). CT mozku bylo v normě.

V toxikologickém vyšetření krve bylo překvapivým nálezem zjištění **paracetamolu v koncentraci 50 µg/ml**. Tato hodnota by bezprostředně po podání paracetamolu odpovídala horní hranici normy, ale v době odběru předpokládáme vzhledem ke klinickému průběhu minimálně 18 hodin bez aplikace léků, delší dobu ale vzhledem k pobytu doma nemůžeme vyloučit. Podle křivky eliminace

paracetamolu v organismu odpovídá iniciální hladina až 1 000 µg/ml. Tato hodnota výrazně přesahuje toxickou hranici (10). Rodiče opakovaně popírají podání jakéhokoli preparátu s obsahem paracetamolu, negují i možnost samovolného náhodného požití paracetamolu batoletem. Až po toxikologickém průkazu přiznali, že den před přijetím do nemocnice podali dítěti ve 13.00 hodin při vzestupu tělesné teploty 250 mg paracetamolu. Je zřejmé, že toto množství neodpovídá výsledku hladin, laboratorním výsledkům ani klinickému stavu.

Vzhledem k fulminantnímu jaternímu selhání jsme konzultovali transplantaci centrum, které indikuje urgentní transplantaci. Nebyl však k dispozici vhodný dárce.

Ihned po přijetí jsme zahájili léčbu N-acetylcysteinem v kontinuální infuzi podle schématu uvedeného v diskuzi. K vymizení paracetamolu z krve došlo během 3 dnů.

Vzhledem k **riziku vzniku edému mozku** při poškození jater byl monitorován intrakraniální tlak čidlem zavedeným do parenchymu mozku. Hodnoty byly po celou dobu v normě, bez známek rozvoje intrakraniální hypertenze.

Během dvou dnů se u dítěte rozvinulo **multiorgánové selhání** (kromě jater selhávají i ledviny, rozvíjí se akutní respirační distress syndrom a diseminovaná intravaskulární koagulace). Byla nutná nekonvenční ventilace vysokofrekvenční oscilací a pro echograficky prokázanou plicní hypertenzi inhalace kyslíčnicku dusnatého. Zahájili jsme kontinuální veno-venózní hemodialýzu (CVVHD), na kterou navázaly opakované intermitentní hemodialýzy.

Při komplexní invazivní monitoraci jsme podle aktuálních hodnot řídili léčbu oběhové nestability aplikací vasopresorů a objemových expanderů. Anémie s hodnotou Hb pod 65 g/l si vyžádala opakované transfúze erytrocytární

masy a každodenní aplikaci erythropoetinu (Recormon) v dávce 80 j/kg.

Zaměřili jsme se na zjištění jiné než toxické příčiny jaterního poškození. Opakovaná vyšetření k diagnóze možné infekční etiologie byla negativní. Opakovaně také byly vyloučeny metabolické vady.

Na kontrolním CT břicha po 10 dnech přetrvává hepatomegalie s difúzním snížením denzity jater, ale již bez kolikvace. **CT plíc** zjišťuje oboustranné dystelektatické změny s úzkými lemy fluidothoraxu.

Po 14 dnech bylo možné dítě extubovat. Probírá se do neurologicky závažného stavu, který odpovídá vigilnímu komatu.

V průběhu 14 dní se normalizují hodnoty AST, ALT a GMD. Po 3 týdnech ale dochází k elevaci enzymů GMT, ALP. Stoupají i hodnoty celkového a přímého bilirubinu. Stav tedy v této fázi odpovídá obstrukci žlučových cest, která mohla vzniknout jako přechodný důsledek totální parenterální výživy. Rozhodujeme se k **biopsii jater**, která byla provedena 25. den od přijetí. Výsledek je úměrný **změněm odpovídajícím lékovému poškození jater** (obrázek 2).

V průběhu 4 týdnů se po intenzivní rehabilitaci, bazální stimulaci, polyvitaminózní terapii a vasoprotektivní terapii s nootropiky dítě probírá k plnému vědomí. Postupně je po 4 týdnech totální parenterální výživy převáděno na perorální příjem stravy. Elektroencefalografické vyšetření vykazuje jen nespecifické změny. Evokované potenciály (vestibulární a senzorické) jsou v normě. Během 6 týdnů se upravily k normě všechny hodnoty v jaterních testech. Zvýšení enzymů a bilirubinu ve 2. fázi přičítáme důsledku totální parenterální výživy, které jsou známé i u jiných dětí s jaterním poškozením ve fázi reparační.

Při propuštění z našeho pracoviště je celkový klinický stav dítěte stabilizovaný. Je na plném perorálním příjmu potravy, je plně kontaktní, bez ložiskového neurologického nálezu.

Vrací se zpět do rodiny. Vzhledem k souvislosti jaterního selhání s intoxikací paracetamolem, kterou rodiče nebyli schopni vysvětlit, proběhlo sociální šetření v místě bydliště. Ze svého pohledu však nezjistilo žádnou patologii.

Diskuze

V roce 1997 bylo v USA zaznamenáno více než 10 000 případů intoxikací paracetamolem, z nichž skončilo 94 fatálně. Jako nejobvyklejší příčina neúmyslného předávkování se uvádí chybná interpretace a chybné dávkování léku (7).

Riziko neúmyslné intoxikace paracetamolem je i při správném dávkování vyšší při

rektální aplikaci vzhledem k jeho nepravidelné resorpci, která může vést někdy i k více než devítinásobné hladině léku v krvi (1).

Toxicita paracetamolu je úzce vázána na jeho metabolismus. V terapeutické dávce se převážně metabolizuje konjugací se sulfátem a glukuronátem. Asi 5–10 % léku se oxiduje na toxický metabolit N-acetyl-p-benzoquinonimin (NAPQI). Ten je detoxikován glutathionem a vylučuje se močí nebo žlučí. Nedetoxikovaný NAPQI se váže na hepatocyty a vyvolává jejich nekrozu. Pokud je tedy přesycena detoxikační kapacita glutathionu, kumuluje se hepatotoxický metabolit.

Rumack a Matthew ve své studii v roce 1975 prokázali, že minimální toxickou dávkou paracetamolu nelze u dětí stanovit. Jiné studie uváděly možnost vzniku hepatopatie u jednorázové dávky od 120 do 150 mg/kg. V některých případech jsou u postiženého prokazatelné vrozené rozdíly v aktivitě hepatálních enzymů, malnutrice, léková interakce nebo jiné souběžné onemocnění. Například jedinci s vzácnou heterozygotní formou deficitu glutathionsyntetázy mohou mít sníženou kapacitu pro detoxikaci NAPQI (4, 8).

V případě fulminantního selhání jater dosahuje bez transplantace mortalita 80–90 %. Po úspěšné transplantaci se udává přežití u 50–70 % případů (1, 12).

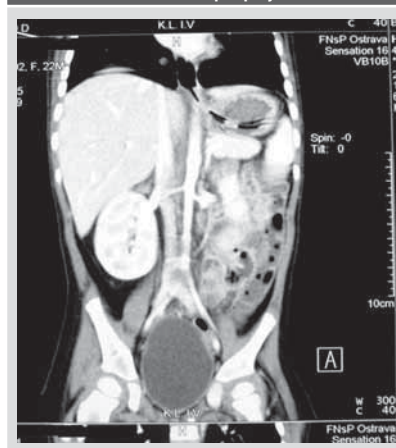
Etiologie akutního selhání jater se liší podle věku dítěte. U novorozenců jsou nejčastějšími příčinami infekce a vrozené vady metabolismu, zatímco u starších dětí dominují jaterní selhání indukovaná léky. Z nich je na prvním místě paracetamol (2, 9).

Intoxikace paracetamolem probíhá typicky ve 4 fázích:

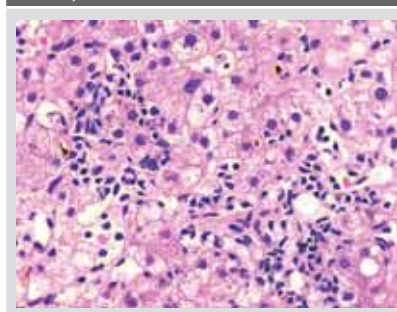
1. nechutenství, nevolnost a zvracení, dále malátnost (která někdy vede k dalšímu podání paracetamolu!)
2. ústup příznaků první fáze, může se objevit bolest nebo tlak v pravém podžebří, zvětšení jater a u některých pacientů oligurie. Z laboratorních ukazatelů je obvykle zvýšený bilirubin a jaterní enzymy a prodlužuje se protrombinový čas
3. obvykle po 48 až 120 hodinách po požití se opět objeví nechutenství, nevolnost, zvracení a malátnost, ale již se známkami jaterního selhání, zahrnujícími žloutenku, hypoglykémii, koagulopatii a encefalopatii. Může také dojít k renálnímu selhání a ke vzniku kardiomyopatie (3, 6).

Pouze málo toxinů a léků má své specifické antidotum. Paracetamol mezi ně patří a jeho antidotem je N-acetylcystein. Dobrá účinnost je prokázána po podání do 10–12 hodin od intoxikace, ale jsou zaznamenány

Obrázek 1. CT břicha po přijetí



Obrázek 2. Játra s inklusemi, hematoxylin-eosin, 313x



příznivé účinky i po více než 24 hodinách. Je možné buď perorální podání ve schématu 140 mg/kg, dále 70 mg/kg/dávku co 4 hodiny 17x, nebo intravenózní 150 mg/kg a dále během 4 hodin 50 mg/kg a pokračovat dalších 16 hodin dávkou 100 mg/kg (3, 12). U intravenózního podání bylo zaznamenáno při rychlém podání více vedlejších účinků (angioedém, hypotenze, bronchospasmus) než při perorální aplikaci.

Do 6–8 hodin po ingesti paracetamolu je účinné podání medicínálního uhlí, snižuje však účinek N-acetylcysteinu při perorálním podání (10, 12).

Samozřejmostí jsou nespecifická pomocná opatření (klid, dieta, vitaminy). Podávání hepatoprotektiv a ursodeoxycholové kyseliny může u cholestatické formy vést ke zmírnění progresu jaterního poškození a ke zlepšení reparačních pochodů (11).

Při těžkém jaterním poškození je možné v iniciačním stádiu zkusit aplikaci kortikoidů. Efekt jejich podávání však není jistý.

Pokud se rozvine fulminantní jaterní selhání, je nutné včasné zvážení **jaterní transplantace** (14).

Závěr

U naší pacientky došlo k selhání jater nepochybně v souvislosti s intoxikací paracetamolem. Období, kdy nedostala paracetamol, je jisté pouze během pobytu ve zdravotnických zařízeních, tedy 18 hodin před

toxikologickým vyšetřením. Ani v době před hospitalizací se ale nepodařilo, kromě podání jedné subterapeutické dávky paracetamolu, prokázat jeho příjem. Tuto diskrepanci neobjasnilo ani sociální šetření a zřejmě již nebude vysvětlena. Vzhledem k rozsahu jaterního poškození je pravděpodobná doba ingesce více než 48 hodin před projevem encefalopatie, i když v literatuře je popsána i doba fatálního hepatálního selhání do 24 hodin (13).

Paracetamol, který se v dnešní době stal v mnoha případech všelékem, má své vedlejší účinky a rizika. Je nutné uvědomit si při preskripci nejen indikace, ale i možné nežádoucí působení, úzké terapeutické rozmezí dávkování a také sociální a mentální úroveň rodiny, která dostane lék do rukou.

Literatura

1. Cullen S, Kenny D, Ward OC, Sabra K. Paracetamol suppositories: a comparative study. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1504–1505
2. Ericsson LS, Boome U, Kalim M, Lindholm M. Hepatotoxicity due to repeated intake of low doses of paracetamol. *J Intern Med* 1992; 231: 567–570.
3. Fedor M, Minárik M, Kunovský P. Intenzívna starostlivosť v pediatrii. *Príručka detského lekára*. Martin, Osveta. 2002; 404: 361–365.
4. Gitnick G. *Current Hepatology*. Chicago, Mosby. 1993; 159–177.
5. Holomáň J, Glasa J. Liver and drugs. *Toxic Liver Disease*, Bratislava. 1999; 5–33.
6. Kelly DA. Fulminant hepatitis and acute liver failure. *Management of Digestive and Liver Disorders in Infants and Children*. Eds, JP Buts and EM Sokal. Elsevier Science: 1993; 577–593.
7. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyher KS, Shannon M, Lee S, Powers M. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med*, 1998; 16: 443–497.
8. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology*, 1995; 109: 1907–1916.
9. Nevoral J, a kol: Onemocnění jater v dětském věku. *Scientia Medica*, Praha 1994: 223 s.
10. Novák I. Otrava paracetamolom. In: Šašinka M a kol: *Pediatrica*. Satus s.r.o Košice, 1998: 1102–1103.
11. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. London, Blackwell. 2002; 706: 385–403.
12. Ward RM and Comitee on Drugs. Acetaminofen toxicity in Children. *Pediatrics*, 2001; 108, 4: 1020–1024.
13. Whitcomb DC. Acetaminophen poisoning and liver function. *N Engl J Med*, 1994; 331 (19): 1311–1312.
14. Whittington PF. Fulminant hepatic failure in children. *Liver disease in children*, F J Suchy, ed, Mosby, St Louis, 1993; 180–213.