

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

**Použití *N*-acetylcysteinu po předávkování paracetamolem**

Bakalářská práce

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

**The Use of *N*-acetylcysteine after Acetaminophen Overdosing**

Bachelor Thesis

2025

Zuzana Tlustá

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2024/2025

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Zuzana Tlustá**  
Osobní číslo: **C22258**  
Studijní program: **B0914P360019 Laboratorní diagnostika ve zdravotnictví**  
Téma práce: **Použití N-acetylcysteinu po předávkování paracetamolem**  
Téma práce anglicky: **The Use of N-acetylcysteine after Acetaminophen Overdosing**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1) Zpracujte literární rešerši zaměřenou na problematiku toxicity paracetamolu (= acetaminofenu). V rámci zadaného tématu se nejprve obecně zaměřte na popis metabolismu paracetamolu, jeho toxicity, rizik použití a kazuistik předávkování. Následně se zaměřte na detailní popis použití a principu působení N-acetylcysteinu, jako hlavního antidota při terapii předávkování paracetamolem.

2) Jako primární zdroj informací pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce využijte odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus* apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **RNDr. Jiří Handl, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2025**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2025

Prohlašuji:

Práci s názvem „Použití *N*-acetylcysteinu po předávkování paracetamolem“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 25. 6. 2025

Zuzana Tlustá v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce prof. RNDr. Tomáši Roušarovi, Ph.D. za odborné vedení a cenné rady. Velké poděkování rovněž patří RNDr. Jiřímu Handlovi, Ph.D. za veškerou pomoc, cenné rady a čas, který mi věnoval při zpracování této práce. Rovněž mu velmi děkuji za jeho ochotu a pomoc s programem EndNote pro správu referencí, čímž mi velice usnadnil tvorbu seznamu literatury a ušetřil mi tím spoustu času ve zkouškovém období. V neposlední řadě bych ráda věnovala poděkování Mgr. Janu Čapkovi, Ph.D. za jeho čas a cenné poznámky při psaní této práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou léčby intoxikace paracetamolem, který patří mezi nejběžněji používaná volně prodejná analgetika a antipyretika. Paracetamol je obsažen v celé řadě komerčně dostupných přípravků, často v kombinaci s jinými účinnými látkami. Jeho užívání je obecně považováno za bezpečné, a to i v období těhotenství, avšak při předávkování může dojít k závažnému poškození jater. Cílem práce je shrnout současné poznatky o mechanismu hepatotoxicity paracetamolu a přínosu *N*-acetylcysteinu jako terapeutického prostředku. Práce se zabývá nejen účinností této látky při obnově zásob glutathionu a zvládnání oxidačního stresu, ale také popisuje rizika a vedlejší účinky spojené s užíváním *N*-acetylcysteinu, zejména v případě nesprávného dávkování. Součástí práce jsou také kazuistiky a přehled klinických studií, které dokumentují skutečné případy intoxikace a efektivitu léčby tímto antidotem.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

paracetamol, NAPQI, *N*-acetylcystein, glutathion, hepatotoxicita, mitochondrie

## **TITLE**

The Use of *N*-acetylcysteine after Acetaminophen Overdosing

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis focuses on the treatment of paracetamol intoxication. Paracetamol is one of the most used over-the-counter analgesic and antipyretic drugs. It is present in a wide range of commercially available medicinal products, often in combination with other active substances. Although generally considered safe, including during pregnancy, an overdose can lead to severe liver damage. The aim of this thesis is to summarize current knowledge on the mechanisms of paracetamol-induced hepatotoxicity and the therapeutic potential of *N*-acetylcysteine. The thesis addresses not only the effectiveness of this compound in restoring glutathione levels and managing oxidative stress, but also discusses the risks and side effects associated with *N*-acetylcysteine use, especially in cases of incorrect dosing. The thesis also includes case reports and a review of clinical studies documenting real-life intoxication scenarios and the effectiveness of treatment with this antidote.

## **KEYWORDS**

acetaminophen, NAPQI, *N*-acetylcysteine, glutathione, hepatotoxicity, mitochondria

# OBSAH

SEZNAM ILUSTRACÍ.....	9
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	10
ÚVOD.....	11
1. Mechanismus toxicity paracetamolu .....	12
1.1 Metabolismus APAP v játrech.....	12
1.1.1 Glukuronidace a sulfatace.....	13
1.1.2 Biotransformace na <i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -benzochinonimin .....	14
1.2 Mechanismy jaterního poškození .....	15
1.3 Další důsledky cytotoxického působení APAP .....	17
1.3.1 Nefrotoxicita .....	18
1.3.2 Neurotoxicita .....	19
1.3.3 Kardiopulmonální toxicita .....	19
1.4 Kazuistiky spojené s předávkováním APAP .....	21
2. Role glutathionu v hepatoprotekci.....	23
2.1 Metabolismus glutathionu v hepatocytech.....	24
2.2 Význam glutathionu při intoxikaci APAP .....	25
3. <i>N</i> -acetylcystein a jeho hepatoprotektivní účinky.....	26
3.1 Mechanismus účinku NAC .....	26
3.2 Klinické použití NAC .....	28
3.3 Limity a vedlejší účinky NAC .....	30
3.4 Kazuistiky spojené s předávkováním NAC .....	31
3.5 Klinické práce o podávání NAC .....	32
4. Mitochondriální poškození a role NAC v jeho prevenci.....	35
4.1 Role mitochondrií v jaterních buňkách.....	35
4.2 Jak NAC ovlivňuje mitochondriální stres? .....	37
ZÁVĚR.....	39
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	40

## SEZNAM ILUSTRACÍ

Obrázek 1: Strukturní vzorec paracetamolu. ....	12
Obrázek 2: Metabolismus paracetamolu v játrech.....	14
Obrázek 3: Schéma mechanismu toxicity paracetamolu. ....	16
Obrázek 4: Orgánová toxicita paracetamolu. ....	17
Obrázek 5: Struktura glutathionu a jeho oxidovaná forma. ....	23
Obrázek 6: Syntéza glutathionu. ....	24
Obrázek 7: Strukturní vzorec <i>N</i> -acetylcysteinu. ....	26
Obrázek 8: Schéma antioxidačního působení <i>N</i> -acetylcysteinu. ....	27
Obrázek 9: Rumack-Matthew nomogram.....	28
Obrázek 10: Mechanismus účinku <i>N</i> -acetylcysteinu a oxidační stres.....	38

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

<b>AIF</b>	faktor indukující apoptózu
<b>ALT</b>	alaninaminotransferáza
<b>APAP</b>	paracetamol, <i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -aminofenol
<b>APAP-CYS</b>	cysteinový konjugát paracetamolu
<b>APAP-SG</b>	konjugát paracetamolu s glutathionem
<b>AST</b>	aspartátaminotransferáza
<b>CF</b>	cystická fibróza
<b>CYP450</b>	cytochrom P450
<b>ETC</b>	elektronový transportní řetězec
<b>FDA</b>	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv v USA
<b>GCL</b>	$\gamma$ -glutamylcysteinligáza
<b>GGT</b>	$\gamma$ -glutamyltranspeptidáza
<b>GR</b>	glutathionreduktáza
<b>GS</b>	glutathionsyntetáza
<b>GSH</b>	glutathion
<b>GSSG</b>	glutathion disulfid
<b>CHOPN</b>	chronická obstrukční plicní nemoc
<b>JNK</b>	<i>c</i> -Jun- <i>N</i> -terminální kináza
<b>MPTP</b>	mitochondriální pór přechodné propustnosti
<b>NAC</b>	<i>N</i> -acetylcystein
<b>NAPQI</b>	<i>N</i> -acetyl- <i>p</i> -benzochinonimin
<b>NRF1</b>	jaderný respirační faktor
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	koaktivátor peroxisomového proliferátoru-aktivovaného receptoru gama 1 $\alpha$
<b>PINK1</b>	PTEN-indukovaná kináza 1
<b>P-JNK</b>	fosforylovaná (aktivovaná) <i>c</i> -Jun- <i>N</i> -terminální kináza
<b>SULT</b>	sulfotransferáza
<b>UDP</b>	uridinfosfát
<b>UGT</b>	uridindifosfát-glukuronosyltransferáza

## ÚVOD

Paracetamol (APAP) je široce užívané analgetikum a antipyretikum, jehož předávkováním může dojít k fatálnímu selhání jater. Klinický význam *N*-acetylcysteinu (NAC) je nezpochybnitelný, zvláště ve vztahu k jeho účinkům při léčbě akutního jaterního poškození způsobeného intoxikací paracetamolem. NAC, jako prekursor glutathionu (GSH), se tak stává klíčovou látkou v léčbě této intoxikace.

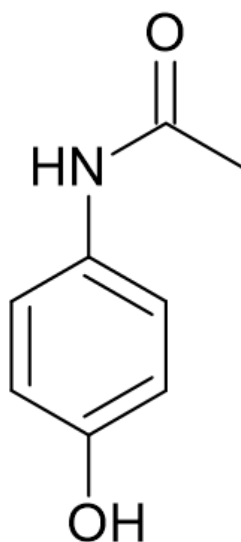
Tato práce je zaměřena na hepatoprotektivní mechanismy NAC při intoxikaci APAP. Analyzovány jsou biochemické a molekulárně genetické procesy spojené s metabolismem APAP, vznikem toxických produktů a mechanismem účinku NAC. Zvláštní pozornost je věnována úloze glutathionu v detoxikaci reaktivního metabolitu *N*-acetyl-*p*-benzochinoniminu (NAPQI) a schopnosti NAC doplňovat jeho hladinu v játrech. Rovněž jsou popsány limity klinického využití NAC, včetně rizika nežádoucích účinků, a jeho potenciální vliv na mitochondriální stres a oxidační rovnováhu hepatocytů.

Jelikož je paracetamol běžně užívaným lékem, je důležité znát jeho potenciální nebezpečné cytotoxické účinky projevující se při předávkování. Téma této práce jsem si zvolila z toho důvodu, že mě dlouhodobě zajímá problematika léčiv a jejich vliv na organismus, a to zejména na buněčné a molekulární úrovni. V rámci zpracování vlastního textu mě především zaujala role specifického antidota *N*-acetylcysteinu, který je schopen velmi účinně zvrátit toxické procesy.

# 1. Mechanismus toxicity paracetamolu

Pro objasnění mechanismů toxicity paracetamolu je nejprve nutné definovat paracetamol samotný. Paracetamol (acetaminofen, *N*-acetyl-*p*-aminophenol, APAP) patří do skupiny analgetik a antipyretik. Chemický strukturní vzorec APAP je znázorněn na obrázku 1. APAP je nejběžněji užíván perorálně pro zmírnění slabé až středně silné bolesti a horečky, včetně té vyvolané očkováním. V nemocnicích může být také podán nitrožilně či rektálně, a to zejména pro utlumení pooperačních bolestí (Moriarty a Carroll, 2016).

Díky jeho volné dostupnosti bez předpisu patří také mezi jedno z nejpoužívanějších léčiv. Přestože je APAP ve své původní formě pro tělo neškodný, jeho metabolismus v játrech může vést k tvorbě reaktivního metabolitu, který je vysoce toxický pro hepatocyty. Předávkování, ať už úmyslné či neúmyslné, tedy může vést k závažnému poškození jater.



Obrázek 1: Strukturní vzorec paracetamolu.

## 1.1 Metabolismus APAP v játrech

Pro kompletní porozumění mechanismu toxicity APAP je nezbytné porozumět i tomu, jak je APAP metabolizován v játrech. Ačkoli se při popisu metabolismu léčiv obvykle postupuje chronologicky od fáze I, u APAP dochází v organismu nejprve k metabolickým reakcím fáze II – tedy glukuronidaci a sulfataci. Tyto procesy představují hlavní cestu eliminace při terapeutických dávkách, proto je jim v této kapitole věnována přednostní pozornost.

APAP se rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, kdy maximálních koncentrací je dosaženo do 90 minut po podání terapeutické dávky (Hodgman a Garrard, 2012).

Při dodržení doporučené dávky je větší část APAP konjugována v játrech prostřednictvím dvou metabolických drah: glukuronidace (50–70 %) a sulfatace (25–35 %). Zmíněné metabolické procesy zahrnují konjugaci s kyselinou glukuronovou nebo síranem, což vede k tvorbě neaktivních metabolitů, které jsou následně vylučovány močí (McGill a Jaeschke, 2013). Mezi těmito procesy u dospělých dominuje glukuronidace, zatímco u dětí do přibližně 12 let převažuje sulfatace (Hodgman a Garrard, 2012).

Malá část APAP je však metabolizována alternativní cestou, která vede ke vzniku toxických produktů. Tedy zbývajících 5–15 % léčiva podléhá enzymatické reakci s cytochromem P450 (CYP450), primárně s enzymy CYP2E1 a CYP1A2. Během tohoto procesu vzniká reaktivní metabolit *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI), který je za normálních podmínek detoxikován glutathionem (GSH) a vylučován žlučí nebo močí (McGill a Jaeschke, 2013). Tato alternativní cesta hraje hlavní roli při předávkování APAP, jelikož zmíněné dvě nejvíce zastoupené cesty metabolismu APAP jsou zcela nasycené (Nýdlová et al., 2014).

### 1.1.1 Glukuronidace a sulfatace

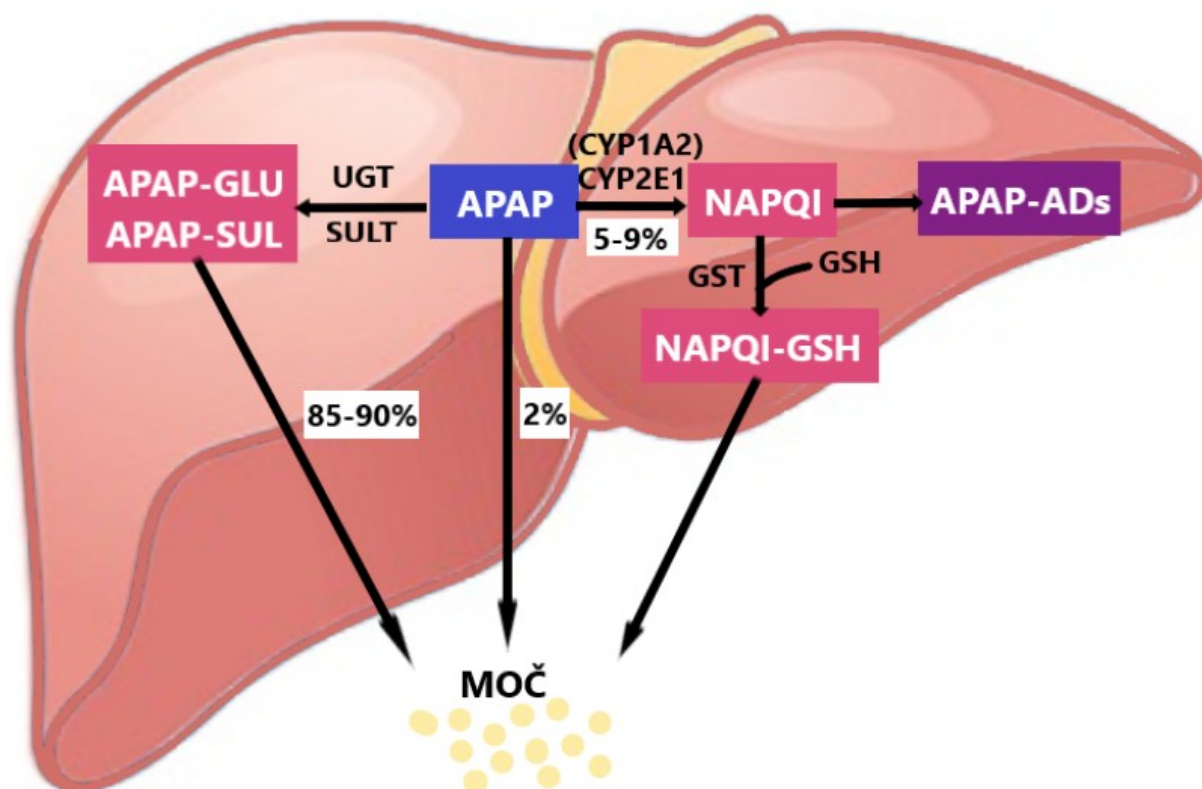
APAP-glukuronid, vzniklý konjugací APAP s kyselinou glukuronovou, je tvořen z 50–70 % celkového přijatého léčiva. Tento proces je katalyzován enzymy UDP-glukuronosyltransferázami (UGT), které transferují glukuronosylovou skupinu z UDP-glukuronové kyseliny na molekuly APAP a tím se zlepšuje jejich rozpustnost ve vodném prostředí (Obr. 2). U člověka i hlodavců byly zaznamenány různé skupiny UGT, které spadají do čtyř rodin, a to UGT1, UGT2, UGT3 a UGT8 (McGill a Jaeschke, 2013). Tato enzymatická konjugace tedy hraje klíčovou roli při detoxikaci a vylučování APAP a toxických látek žlučí a následně močí.

APAP-sulfát vzniká konjugací 25–35 % terapeutické dávky APAP se sulfátem. Tento proces je katalyzován pomocí sulfotransferáz (SULT), které zajišťují přenos sulfátové skupiny z 3'-fosfadenosin-5'-fosfosulfátu (PAPS) na molekuly APAP, čímž dochází k cílené detoxikaci a zvýšení rozpustnosti léčiva (Obr. 2). PAPS se přitom syntetizuje z anorganického síranu získaného ze stravy. V lidské populaci byl zaznamenán výskyt nejméně 13 izoform SULT patřících do čtyř rodin. Katalýza sulfatace xenobiotik je obvykle v kompetenci cytosolických SULT. U APAP je proces konjugace specificky katalyzován izoenzymy sulfotransferázy 1A1, 1A3 a 1A4. Tato zjištění byla v poslední době ověřena při experimentech na vzorcích lidských fetálních jater. Během těchto testů byl také identifikován nový enzym, SULT1E1, který se podílí na sulfataci APAP (McGill a Jaeschke, 2013).

### 1.1.2 Biotransformace na *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin

V první fázi metabolismu APAP je přibližně 5–15 % terapeutické dávky oxidováno. Tuto reakci katalyzují enzymy CYP450, které tvoří superrodinu monoxygenáz, jež se podílejí na metabolismu široké škály endogenních a exogenních sloučenin. Konkrétně jde o izoenzymy CYP 2E1, 1A2, 3A4, 2A6 a 2D6, přičemž studie naznačují, že klíčovou roli zastává zejména CYP 2E1 (Hinson et al., 2004; Chen et al., 1998; McGill a Jaeschke, 2013).

Výsledkem dvouelektronové oxidace je reaktivní meziprodukt, *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI), který je za fyziologických podmínek detoxikován vazbou na cysteinové thiolové skupiny glutathionu (GSH), za vzniku konjugátu 3-(glutathion-S-yl) acetaminofenu (APAP-SG). Tato reakce probíhá za katalýzy glutathion-S-transferázy (Obr. 2). APAP-SG je poté secernován žlučí a dále se metabolizuje ve střevě a ledvinách za vzniku cysteinového konjugátu (APAP-CYS) a merkapturové kyseliny. Následně jsou tyto degradační produkty vylučovány močí (Hinson et al., 2004; McGill a Jaeschke, 2013; Roušar et al., 2010).



Obrázek 2: **Metabolismus paracetamolu v játrech.** APAP-GLU = APAP-glukuronid, APAP-SUL = APAP-sulfát, UGT = UDP-glukuronosyltransferázy, SULT = sulfottransferázy, APAP = paracetamol, CYP2E1, CYP1A2 = enzymy cytochromu P450, NAPQI = *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin, APAP-ADs = APAP-proteinový adukty, GSH = glutathion, GST = glutathion-S-transferáza, NAPQI-GSH = NAPQI detoxikován konjugací s GSH – upraveno dle (Yan et al., 2018).

Nadměrný příjem APAP však může vést k vyčerpání zásob GSH až na 10 %, což znemožňuje efektivní detoxikaci. Akumulace NAPQI vede k jeho kovalentní vazbě na proteiny za vzniku APAP-proteinových aduktů, což způsobuje buněčné poškození a aktivaci zánětlivých mechanismů. Tento proces je hlavní příčinou hepatotoxicity spojené s předávkováním acetaminofenem (Hinson et al., 2004).

## 1.2 Mechanismy jaterního poškození

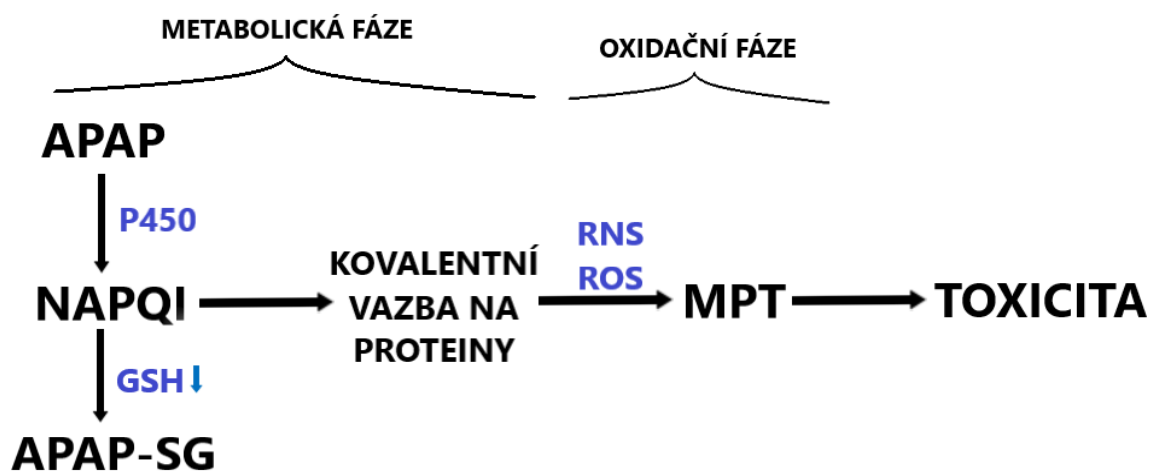
V terapeutických dávkách je APAP vnímán jako bezpečný lék. Nicméně terapeutické okno je úzké a intoxikace představuje významné riziko hepatotoxicity. Maximální doporučená denní dávka APAP u dospělých činí 4 g/den, tedy 325–650 mg perorálně každých 4-6 hodin. U dětí je maximální doporučená denní dávka APAP 50–75 mg/kg, tedy 10–15 mg/kg perorálně každých 4-6 hodin. Nadměrné dávky APAP mohou vést k rozvoji centrilobulární jaterní nekrózy, která se může vyvinout ve fulminantní selhání jater. K tomuto selhání dochází v 1–5 % případů, a to do 6 dnů od požití vysoké dávky léčiva (Lancaster et al., 2015; Ramachandran a Jaeschke, 2018). Ačkoliv neexistuje přesná definice, masivní předávkování APAP u dospělých bývá spojováno s dávkou nad 32 g nebo hladinou v séru vyšší než 300 µg/ml (Hendrickson, 2019). U zdravých dětí ve věku 1–6 let je toxická dávka spojována s dávkou 200 mg/kg APAP, zatímco u dětí s rizikovými faktory nebo nejasným časem od požití APAP se za rizikovou považuje dávka již od 150 mg/kg (Agrawal et al., 2025). Mezi rizikové faktory, které mohou zvýšit toxicitu APAP, patří chronická konzumace alkoholu, podvýživa (hladovění, anorexie) a užívání léků jako jsou barbituráty, isoniazid, karbamazepin a fenytoin (Kulkarni, 2013).

Klíčovým faktorem hepatotoxicity APAP je jeho biotransformace na vysoce reaktivní meziprodukt *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin vedoucí k depleci GSH a kovalentní vazbě. Dle novějších výzkumů hrají klíčovou roli v toxických účincích acetaminofenu i reaktivní formy kyslíku (ROS) a dusíku (RNS) (Obr. 3) (Hinson et al., 2004).

Mitochondrie jsou zvláště citlivé na oxidační poškození vyvolané reaktivními metabolity, mezi které patří i NAPQI, který má vysokou afinitu k thiolovým skupinám mitochondriálních proteinů (James et al., 2003). Tyto orgány hrají klíčovou roli v energetickém metabolismu buněk a udržování buněčné homeostázy, přičemž jejich funkce je zásadní pro rozhodování o osudu buňky. Vlivem kovalentní vazby NAPQI na mitochondriální proteiny dochází k narušení jejich funkcí, což vede k zvýšené tvorbě ROS (superoxid, peroxyinitrid) a RNS, které zesilují oxidační a nitrosativní stres (Hinson et al., 2004; Roušar et al., 2010).

Tento oxidační a nitrosativní stres přispívá k zástavě syntézy ATP a poškození mtDNA, což má za následek destabilizaci mitochondriální membrány a narušení její propustnosti. Dochází k otevření mitochondriálního póru přechodné propustnosti (MPTP; *mitochondrial permeability transition pore*), což vede k úniku proapoptotických faktorů do cytoplazmy, kde spouštějí apoptózu či v těžších případech nekrózu buněk (Obr. 8) (Lemasters et al., 1998). Nedávná studie na myších potvrzuje selektivní inhibici mitochondriálního komplexu II působením NAPQI. Experimenty s methylenovou modří ukázaly, že její podání může sloužit jako alternativa pro přenos elektronů z poškozeného komplexu II na cytochrom c a obnovit tím tak syntézu ATP (Lancaster et al., 2015; Ramachandran a Jaeschke, 2018).

V průběhu toxického působení APAP se také aktivují Kupfferovy buňky, které uvolňují cytokiny a chemokiny, jako jsou tumor nekrotizující faktory  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukiny (IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ ) a *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) (Jaeschke et al., 2012b). Tyto látky mohou modulovat zánětlivou odpověď v játrech. Zatímco některé cytokiny mohou zhoršit zánětlivou reakci a podpořit poškození jaterních buněk, jiné mohou pomoci zmírnit zánět a omezit rozsah poškození. Tato dvojí role Kupfferových buněk je klíčová pro určení závažnosti jaterního poškození (Kučera et al., 2012; Lancaster et al., 2015).



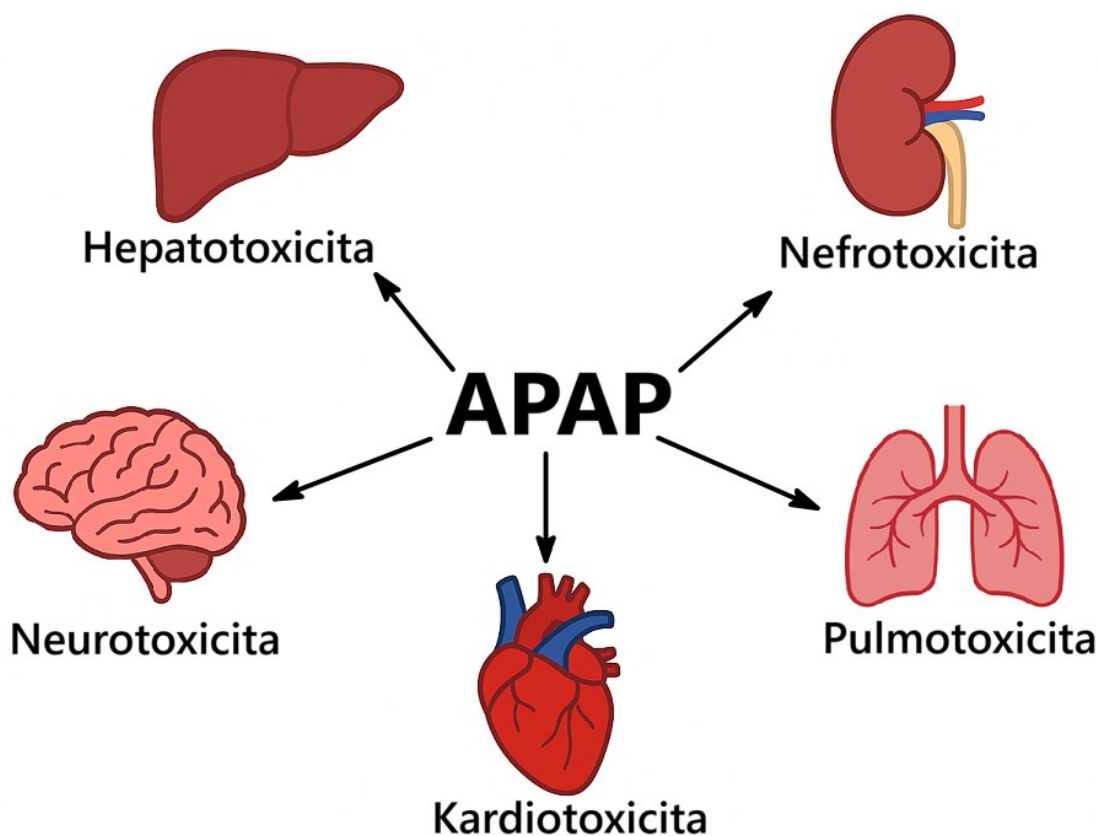
Obrázek 3: Schéma mechanismu toxicity paracetamolu. APAP = paracetamol; NAPQI = *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin; P-450 – enzymy cytochromu P450; GSH – glutathion; APAP-SG = konjugát paracetamolu s glutathionem; RNS, ROS = reaktivní formy dusíku, kyslíku; MPT = mitochondriální přechodná propustnost - upraveno dle (Hinson et al., 2004).

Mitochondriální dysfunkce tedy hraje ústřední roli v mechanismu toxicity APAP, přičemž jak oxidační stres, tak kovalentní vazba NAPQI přispívají k progresivnímu poškození jater. Přestože jsou biochemické a metabolické procesy, které se odehrávají v počátečních fázích toxicity, známy již mnoho let, mechanismus buněčné smrti hepatocytů není dosud plně

objasněn (Hinson et al., 2004). Ačkoliv jsou apoptotické dráhy aktivovány, dochází obvykle k nekróze, neboť mitochondriální dysfunkce brání koordinovanému procesu buněčné smrti (Hodgman a Garrard, 2012).

### 1.3 Další důsledky cytotoxického působení APAP

Ačkoliv jsou játra primárním a nejvíce postiženým orgánem při toxickém působení APAP, v případě předávkování se negativní účinky neomezují pouze na tento orgán. Toxická zátěž může často zasáhnout i další orgánové systémy, které jsou vystaveny přímému působení APAP či jeho metabolitů, nebo jsou sekundárně ovlivněny již rozvinutým jaterním poškozením. Tyto sekundární účinky mohou významně přispět k celkovému klinickému obrazu intoxikace APAP a komplikovat léčbu. V této kapitole jsou proto představeny některé další důsledky cytotoxického působení APAP, které se týkají zejména méně častých, avšak klinicky významných forem orgánového poškození (Obr. 4).



Obrázek 4: **Orgánová toxicita paracetamolu.**

### 1.3.1 Nefrotoxicita

Jedním z nejčastěji sekundárně postižených orgánů jsou ledviny, které představují hlavní cestu, jíž jsou APAP či jeho metabolity vylučovány z těla. Akutní renální selhání může vzniknout jako komplikace jaterního selhání, avšak bylo také popsáno i nezávisle na hepatotoxicitě (Vrbová et al., 2016).

Největší aktivita enzymů cytochromu P-450 byla lokalizována v proximálních tubulech kůry ledvin, především v segmentech S2 a S3. Ve vnější dřeni ledvin byla zaznamenána výrazně nižší enzymatická aktivita, zatímco ve vnitřní dřeni nebyla zaznamenána aktivita žádná. Nefrotoxické účinky APAP se projevují zejména v oblasti proximálních tubulů, které kvůli své vysoké metabolické aktivitě podléhají nekróze. Ačkoliv mají ledviny omezenou kapacitu metabolizovat APAP na netoxické konjugáty, jsou schopny jej biotransformovat na reaktivní metabolit NAPQI prostřednictvím cytochromu P-450, podobně jako játra. Tento metabolit pak může stejně jako u jater při vyčerpání detoxikačních mechanismů způsobit buněčné poškození (Kaloyanides, 1991).

*In vitro* studie na lidské buněčné linii HK-2, což jsou buňky pocházející z proximálních tubulů lidských ledvin často používané jako model pro studium ledvinných funkcí a toxicity, prokázala schopnost těchto buněk metabolizovat APAP. Potvrdila také toxický účinek APAP doprovázený zvýšením produkce ROS a snížením aktivity dehydrogenáz v mitochondriích. V porovnání s játry způsobuje předávkování APAP v případě nefrotoxicity pomalejší a méně výrazné vyčerpání glutathionu v kůře ledvin (Vrbová et al., 2016).

Studie provedená na potkanech kmene Wistar, zaměřená na mechanismus nefrotoxicity APAP, zaznamenala u zvířecích modelů již jednu hodinu po podání různých jednorázových dávek dávkově závislé snížení glomerulární filtrace. Následně byly pozorovány také poruchy funkce distálních tubulů, konkrétně snížená schopnost ledvin koncentrovat moč. Studie také potvrdila, že hladina glutathionu při hepatotoxicitě klesá úměrně s přibývajícím dávkou APAP, zatímco v případě nefrotoxicity byl pokles glutathionu zaznamenán až po podání nejvyšší dávky APAP. Renální poškození přitom bylo pozorováno jak v přítomnosti, tak i v nepřítomnosti jaterního poškození, což potvrzuje, že ledviny mohou být cílovým orgánem toxicity nezávisle na stavu jater (Trumper et al., 1992).

Akutní poškození ledvin se po předávkování APAP nejčastěji objevuje mezi 2. a 5. dnem od požití, přičemž maximální hladiny kreatininu bývají dosaženy přibližně 7. den. Renální funkce se obvykle navrácí k výchozím hodnotám během jednoho měsíce. Vzhledem k tomu, že výraznější vzestup sérového kreatininu nemusí být detekovatelný dříve než po 48

hodinách, může být rozvíjející se nefrotoxicita snadno přehlédnuta u pacientů, kteří jsou z nemocnice propuštěni dříve (Saad a Flament, 2024).

### 1.3.2 Neurotoxicita

Ačkoli je neurotoxicita méně častou komplikací intoxikace APAP, může v některých případech představovat závažný klinický problém. Neurologické projevy jsou většinou sekundární a souvisejí spíše s těžkým selháním jater, které vede ke vzniku jaterní encefalopatie. Při jaterním selhání je narušena detoxikace amoniaku na močovinu a hladina amoniaku v krvi stoupá. Amoniak zvyšuje intracelulární osmolaritu díky svému metabolismu v mozku na glutamin a vyvolává změny v syntéze a uvolňování neurotransmiterů i v mitochondriální funkci, což vede k narušení mozkové činnosti a vzniku mozkového edému. V souvislosti s APAP intoxikací tak může být postižení centrálního nervového systému (CNS) život ohrožující komplikací (Bernal a Wendon, 2013).

Přímý neurotoxický účinek samotného APAP zůstává stále předmětem diskuse. Experimentální studie na myších naznačuje, že vysoké dávky APAP mohou snížit hladiny neurotransmiterů, zejména serotoninu a dopaminu a ovlivnit tak motorickou aktivitu. Dále bylo zjištěno zvýšení oxidačního stresu a aktivace astrocytů (reaktivní astroglóza), což svědčí o přímém toxickém působení APAP v mozku. V mozku je APAP nejprve deacetylován a následně konjugován s kyselinou arachidonovou za vzniku *N*-arachidonoyl-fenolaminu (AM404), který může ovlivňovat endokanabinoidní systém a aktivovat receptory vanilloidu (TRPV1) v mozku. Tyto procesy pravděpodobně přispívají k neurobehaviorálním změnám a neurotoxicitě v CNS (Vigo et al., 2019).

### 1.3.3 Kardiopulmonální toxicita

Oběhový a respirační systém bývají při předávkování APAP postiženy spíše sekundárně, a to především v důsledku rozvinutého akutního jaterního selhání. Cirkulační dysfunkce a hypotenze jsou častými komplikacemi u pacientů s těžkou hepatotoxicitou, přičemž na jejich vzniku se podílí více faktorů. Jedním z nich je hypovolemie způsobená ztrátami tekutin v důsledku zvracení a sníženého příjmu tekutin. Kromě toho dochází k výrazné periferní vazodilataci, která dále snižuje efektivní cirkulující objem a vede ke stavu podobnému hypovolemickému šoku (Bernal a Wendon, 2013).

Ačkoliv je kardiotoxicita při intoxikaci APAP považována za vzácnou a často bývá zastíněna jaterním poškozením, existují důkazy naznačující, že APAP může mít i přímý kardiotoxický účinek. Ten byl popsán zejména v souvislosti s náhlými, nevysvětlitelnými úmrtími, která nastala během prvních 24 hodin po požití, ještě před rozvojem akutního selhání

jater. U některých z těchto případů bylo vysloveno podezření na toxickou myokarditidu nebo akutní myokardiální nekrózu, přičemž nálezy subendokardiální nekrózy z pitevních zpráv tuto hypotézu podporují. Přestože není zcela objasněn přesný patofyziologický mechanismus, jedna z hypotéz vychází z lokální metabolické aktivace APAP v srdeční tkáni, kde byly prokázány enzymy cytochromu P450 schopné biotransformace APAP na reaktivní metabolit (Ralapanawa et al., 2016). V *in vitro* modelu s použitím potkaních kardiomyocytů linie H9C2 došlo po expozici APAP k výraznému poklesu buněčné viability v závislosti na čase a koncentraci. Byla rovněž pozorována zvýšená exprese genů spojených s oxidačním stresem, apoptózou a poškozením DNA, což podporuje hypotézu o přímém toxickém účinku APAP na srdeční tkáň na molekulární úrovni (Jin a Park, 2012).

Respirační selhání nebývá v počátečních fázích akutního jaterního selhání typické, ale může se objevit později, zejména v souvislosti s procesem regenerace jaterní tkáně nebo v rámci rozvoje nozokomiální sepse. Intubace a umělá plicní ventilace bývá často indikována při poklesu vědomí k prevenci aspirace (Bernal a Wendon, 2013). Při akutní intoxikaci APAP byly zaznamenány případy pneumonitidy, alveolárního poškození a syndromu akutní respirační nedostatečnosti (ARDS). Tyto změny se mohou vyskytovat i nezávisle na selhání jater, což znamená, že APAP v toxických dávkách má potenciál působit přímo na plicní tkáň. Bylo prokázáno, že hepatotoxické dávky APAP zároveň poškozují bronchiolární a distální alveolární epitel, což vede ke změnám typu emfyzému. Experimentální studie na myších potvrdily, že APAP vyvolává zánětlivou infiltraci alveolů, aktivaci prozánětlivé genové exprese (IL-6, CCL2), strukturální změny plicního parenchymu (zejména ztenčení alveolárních stěn) a metabolické dysfunkce na úrovni mitochondrií. Tato zjištění podporují hypotézu o přímé pulmonální toxicitě APAP prostřednictvím lokální tvorby reaktivních metabolitů v plicních buňkách exprimujících CYP2E1 (Dobrinskikh et al., 2021).

## 1.4 Kazuistiky spojené s předávkováním APAP

Kazuistiky akutní intoxikace APAP poskytují důležitý vhled do klinického průběhu intoxikace, laboratorních nálezů a odpovědi na léčbu u reálných pacientů. Tato kapitola představuje vybrané kazuistiky, které poskytují konkrétní důkazy o hepatotoxickém riziku spojeném s užíváním APAP.

Klinický průběh intoxikace APAP bývá rozdělován do čtyř fází, které odrážejí vývoj poškození jater. V první fázi, tedy do 24 hodin od požití toxické dávky APAP, jsou symptomy často nespecifické a zahrnují nechutenství, nevolnost, zvracení, bledost a pocení. U masivních intoxikací se však může již v této fázi objevit metabolická acidóza a poruchy vědomí. Ve druhé fázi, jež nastává do 24–72 hodin od požití toxické dávky APAP, se objevují známky hepatocelulárního poškození, které zahrnují bolest v pravém podžebří, zvýšení jaterních aminotransferáz (ALT, AST) a INR (Mezinárodní normalizovaný poměr srážlivosti krve), přičemž může dojít i k multiorgánovému selhání. Třetí fáze, která nastává 3.–7. den od požití nadměrného množství APAP, odpovídá rozvoji fulminantního jaterního selhání s komplikacemi, mezi které patří metabolická acidóza, poruchy koagulace, hypoglykémie, jaterní encefalopatie, otok mozku, sepse a multiorgánové selhání. Při přežití této fáze dochází během 2–3 týdnů k regeneraci jater a během 1–3 měsíců k normalizaci jaterních i renálních funkcí (Kulkarni, 2013).

Jedním z publikovaných případů je 59letý muž z Dánska, který byl přijat v komatózním, hyperventilujícím stavu 36 hodin po požití velkého množství APAP (až 135 g). Hypotenze a tachykardie svědčily o závažné metabolické poruše. Laboratorně byla přítomná těžká metabolická acidóza, hyperlaktátemie a velmi vysoká hladina APAP v séru, která byla vyšší než 283 mg/l. Přestože byl včas léčen vysokodávkovaným *N*-acetylcysteinem (NAC) a přistoupilo se i k dialýze a plazmaferéze, pacient zemřel 70 hodin po hospitalizaci na multiorgánové selhání (Jellinge a Jepsen, 2024).

Další kazuistika představuje případ 35leté ženy, jejíž anamnéza zahrnovala deprese, hraniční poruchu osobnosti a nadměrný příjem alkoholu. Žena byla hospitalizována po předávkování APAP a vykazovala známky encefalopatie a koagulopatie. Laboratorně byly přítomny zvýšené hladiny aminotransferáz, což svědčilo pro fulminantní jaterní selhání. V průběhu hospitalizace došlo ke zhoršení renálních funkcí, kdy kreatinin vzrostl z 2,95 na 9,06 během 3 dnů, přičemž se rozvinula metabolická acidóza. Byla diagnostikována akutní tubulární nekróza (ATN) a získaný Fanconihův syndrom, pro který byly typické elektrolytické poruchy, jako je hypokalémie, hypofosfatémie, hypourikémie a ztráty aminokyselin močí. Pacientka

byla léčena substitucí draslíku a hydrogenuhličitanu, přičemž po vysazení této terapie došlo k ústupu potřeby korekce elektrolytů. Všechny komplikace nakonec zcela ustoupily, což podtrhuje význam časně diagnostiky a podpůrné terapie u závažných forem intoxikace APAP (American Society of Nephrology, 2023).

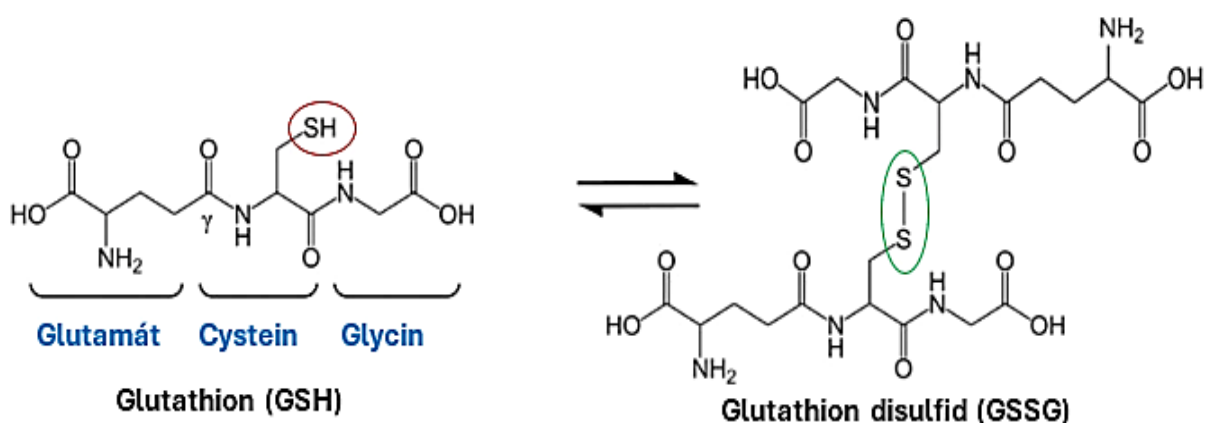
Třetí případ popisuje 54letou ženu přijatou na urgentní příjem s poruchou vědomí, letargií, bolestí v podbřišku, mírnou žloutenkou kůže a celkovou slabostí trvající 1 týden. V osobní anamnéze byla přítomna deprese, hypercholesterolemie, revmatoidní artritida a bariatrická operace. Pacientka pravidelně užívala více léčiv včetně karisoprodu, citalopramu, celecoxibu a gabapentinu. Laboratorní vyšetření prokázalo hyponatrémii, metabolickou acidózu, selhání ledvin a známky poškození jater. Hladina paracetamolu při přijetí dosahovala 66 µg/ml. Po zahájení terapie NAC a podpůrné léčby došlo k rychlé klinické stabilizaci, úpravě laboratorních parametrů i ústupu ikteru. Retrospektivní anamnézou bylo zjištěno, že pacientka dlouhodobě překračovala doporučenou denní dávku APAP (5–6,5 g denně), a to kombinací APAP s volně prodejným analgetikem Lortab 10. Případ dokládá, že k rozvoji závažné hepatotoxicity může dojít i u pacientů bez klasických rizikových faktorů, pokud dochází k chronickému užívání léčiv obsahujících APAP (Lane et al., 2002).

Čtvrtá a poslední kazuistika popisuje 29letého muže z Číny, který byl přijat do nemocnice 10 hodin od požití 30 g APAP s detekovatelnou hladinou APAP v krvi 145 µg/ml. Pacient vážil 65 kg, a kromě anamnézy astmatu byl zdravý. Před hospitalizací pětkrát zvracel a stěžoval si na dušnost, bolest hrudi a břicha. Laboratorní vyšetření odhalilo metabolickou acidózu a zhoršení jaterních funkcí (vysoké hodnoty ALT a AST). Pacient byl pečlivě monitorován a zvažovala se zde i otázka transplantace jater. Následně byla dle standardního protokolu zahájena léčba intravenózním NAC. Po 14 dnech hospitalizace se jeho klinický stav zlepšil a po 26 dnech byl asymptomatický s normalizovanými jaterními testy. Tento případ ilustruje, že i při vysoké dávce APAP a rozvoji fulminantního jaterního selhání, je včasná léčba NAC klíčová pro úspěšnou regeneraci jater (Loh a Ponampalam, 2006).

## 2. Role glutathionu v hepatoprotekci

Glutathion (GSH) je tripeptid složený z aminokyselin glutamátu, cysteinu a glycinu (Obr. 5). Peptidová vazba mezi glutamátem a cysteinem je tvořena  $\gamma$ -karboxylovou skupinou glutamátu, což činí strukturu GSH nejen unikátní, ale i stabilní, protože tato neobvyklá vazba není štěpitelná běžnými intracelulárními enzymy (Lu, 2013). Klíčovou roli v jeho biologické aktivitě hraje thiolová (-SH) skupina cysteinu, která je zásadní pro jeho antioxidační účinky. V hepatocytech se GSH podílí na detoxikaci škodlivých látek, neutralizaci volných radikálů a udržování redoxní rovnováhy. Kromě toho se podílí na thiol-disulfidových výměnách a slouží i jako zásobárna a transportér cysteinu prostřednictvím  $\gamma$ -glutamylového cyklu (DeLeve a Kaplowitz, 1991; Lushchak, 2012; Vairetti et al., 2021). GSH také hraje důležitou roli v regulaci apoptózy, kdy jeho antioxidační vlastnosti a schopnost ovlivnit redoxní signalizaci mohou modifikovat dráhy vedoucí k buněčné smrti nebo přežití, což z něj činí klíčový faktor v udržování buněčné homeostázy (Lu, 2013).

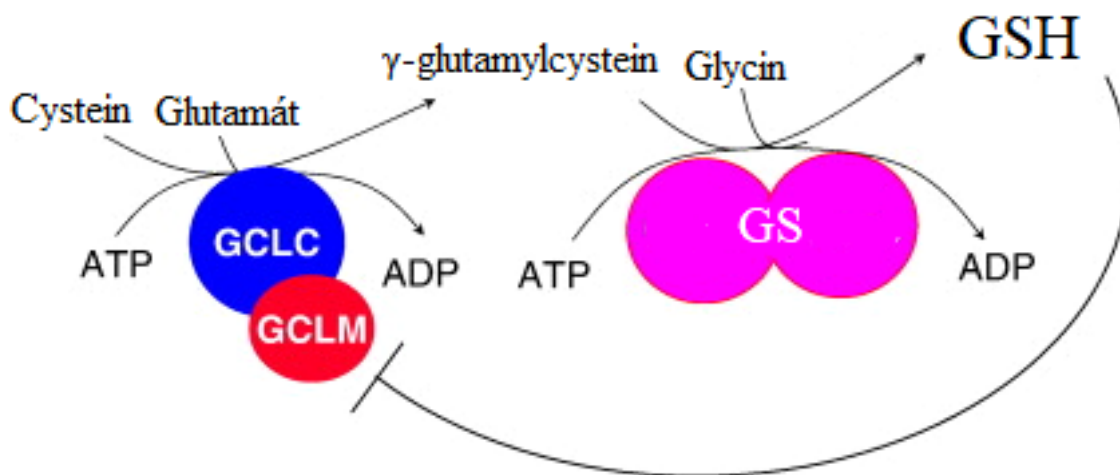
Eukaryotické buňky zásobují GSH ve třech hlavních lokalizacích: přibližně 80–85 % je soustředěno v cytosolu, 10–15 % v mitochondriích a malé množství v endoplazmatickém retikulu (Lu, 2013). GSH existuje ve dvou formách, a to redukované (GSH) a oxidované (GSSG) (Obr. 5). Poměr GSH/GSSG je důležitým ukazatelem redoxního stavu buňky a celkové oxidační stresové zátěže. Zpětná přeměna GSH z GSSG probíhá za účasti enzymu glutathionreduktázy (GR) a NADPH (Vairetti et al., 2021).



Obrázek 5: Struktura glutathionu a jeho oxidovaná forma. Upraveno dle (Vairetti et al., 2021).

## 2.1 Metabolismus glutathionu v hepatocytech

Stálá hladina buněčného GSH je dána rovnováhou mezi produkcí a spotřebou, stejně tak jako jeho vylučováním z buňky v redukované (GSH), oxidované (GSSG) nebo vázané formě. GSH je syntetizován v cytosolu hepatocytů dvoustupňovou reakcí katalyzovanou enzymy  $\gamma$ -glutamylcysteinligázou (GCL) a glutathionsyntetázou (GS). Prvním krokem syntézy je tvorba  $\gamma$ -glutamylcysteinu z glutamátu a cysteinu, druhým pak připojení glycinu za vzniku GSH. Tato syntéza je energeticky náročná a vyžaduje velké množství ATP. Je třeba zmínit, že poskytování ATP pro syntézu GSH může být omezujícím faktorem pro metabolismus GSH, zejména za podmínek buněčného stresu. GCL je heterodimer, který se skládá z katalytické (GCLC) a regulační modifikační (GCLM) podjednotky. Zatímco GCLC vykazuje katalytickou aktivitu a je zodpovědný za syntézu  $\gamma$ -glutamylcysteinu, GCLM tuto aktivitu nemá. Namísto toho hraje tato modifikační podjednotka klíčovou regulační roli, protože zvyšuje účinnost GCL tím, že snižuje inhibiční vliv GSH na GCLC. GCLM tím pádem umožňuje efektivnější syntézu GSH, zvláště v podmínkách, kdy je buňka vystavena oxidačnímu stresu. Aktivita GCL je regulována negativní zpětnou vazbou samotným GSH, přičemž je inhibována jeho přítomností, a naopak aktivována při oxidačním stresu prostřednictvím nukleárního transkripčního faktoru Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) (Lu, 2013; Lushchak, 2012; Vairetti et al., 2021). Celý tento proces je znázorněn na obrázku č. 6:



Obrázek 6: **Syntéza glutathionu.** GCL =  $\gamma$ -glutamylcysteinligáza, tvořená ze dvou podjednotek GCLC a GCLM, GS = glutathionsyntetáza, ATP = adenosintrifosfát, ADP = adenosindifosfát – upraveno dle (Lu, 2013).

*N*-terminální glutamát a cystein jsou v molekule GSH spojeny prostřednictvím  $\gamma$ -karboxylové skupiny glutamátu (viz obr. 5), na rozdíl od běžnější  $\alpha$ -karboxylové peptidové vazby v proteinech (Lushchak, 2012). Metabolismus GSH probíhá tedy primárně extracelulárně působením jedinečného enzymu  $\gamma$ -glutamyltranspeptidázy (GGT), který je lokalizován pouze na vnějších povrchích určitých typů buněk. Tento mechanismus umožňuje rozklad uvolněného GSH a následné zpětné využití jeho složek buňkami k resyntéze glutathionu (Lu, 2013).

Efektivní degradace a obnova GSH je nezbytná pro udržení buněčné redoxní rovnováhy, ochranu proti oxidačnímu stresu a celkovou detoxikační kapacitu organismu.

## 2.2 Význam glutathionu při intoxikaci APAP

Metabolismus glutathionu je komplexní a vysoce regulovaný proces, který je klíčový pro udržení homeostázy buněk. Rovnováha mezi jeho syntézou, degradací, recyklací a transportem umožňuje buňkám efektivně reagovat na změny vnitřního i vnějšího prostředí a chránit se proti oxidačnímu a chemickému poškození (Lu, 2013; Lushchak, 2012).

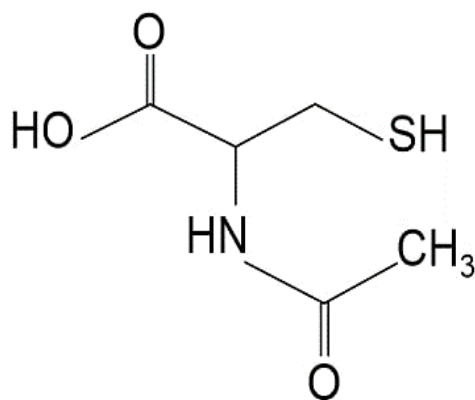
Glutathion je klíčový pro detoxikaci reaktivního metabolitu APAP, *N*-acetyl-*p*-benzochinoniminu (NAPQI). Při normální dávce APAP je GSH dostatečný k neutralizaci NAPQI a jeho eliminaci z těla. V případě předávkování však dojde k vyčerpání zásob GSH v játrech, což vede k nekontrolovanému poškození buněk (Hinson et al., 2004). Při chronických nebo těžkých otravách paracetamolem může být toxicita tak vysoká, že nejenom že dojde k vyčerpání GSH, ale také k narušení celkové homeostázy thiolových skupin v buňkách. Důsledkem toho je zhoršení antioxidační obrany a zvýšení poškození způsobeného reaktivními kyslíkovými druhy (ROS), což vede k rozvoji akutního selhání jater (Vairetti et al., 2021). V těchto případech je regenerace GSH klíčová pro záchranu buněk a obnovení normální funkce jater. Role glutathionu v detoxikaci paracetamolu je tedy nezbytná, protože bez dostatečné hladiny GSH není možné efektivně eliminovat toxické metabolity APAP.

Glutathion je tedy klíčovým ochráncem proti toxickým účinkům paracetamolu. Udržování jeho adekvátní hladiny v těle je zásadní pro prevenci intoxikace a zmírnění jejího průběhu. Proto je GSH nejen nezbytný pro detoxikaci běžných metabolitů, ale i pro ochranu proti těžkým intoxikacím, jakými je například otrava paracetamolem.

### 3. *N*-acetylcystein a jeho hepatoprotektivní účinky

*N*-acetylcystein (NAC), také známý jako *N*-acetyl-*L*-cystein, je jednoduchou organickou sloučeninou a derivátem aminokyseliny *L*-cysteinu (Obr. 7) (Herbalus.cz, 2023). NAC lze podávat perorálně, inhalačně i intravenózně. Po podání se rychle vstřebává a maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 30 až 90 minut (Raghu et al., 2021). NAC má různé mechanismy účinku a je znám především pro své antioxidační a mukolytické vlastnosti, přičemž mukolytický účinek spočívá v ředění a uvolňování hlenu. Je prekurzorem glutathionu, jednoho z nejdůležitějších antioxidantů v lidském těle, který hraje klíčovou roli v udržování oxidační homeostázy na buněčné úrovni. Je to lék, který vykazuje pleiotropní účinky, což znamená, že ovlivňuje více biologických procesů a má široké spektrum účinků na různé orgánové systémy (Ershad et al., 2024).

Právě díky svým antioxidačním vlastnostem se stal *N*-acetylcystein již v 70. letech 20. století široce užívaným lékem při léčbě otravy paracetamolem (Prescott, 1983). Na základě studií bylo dokázáno, že NAC zasahuje do intracelulárních signálních drah souvisejících s buněčným stresem a reguluje produkci oxidu dusnatého (Macedo et al., 2006).



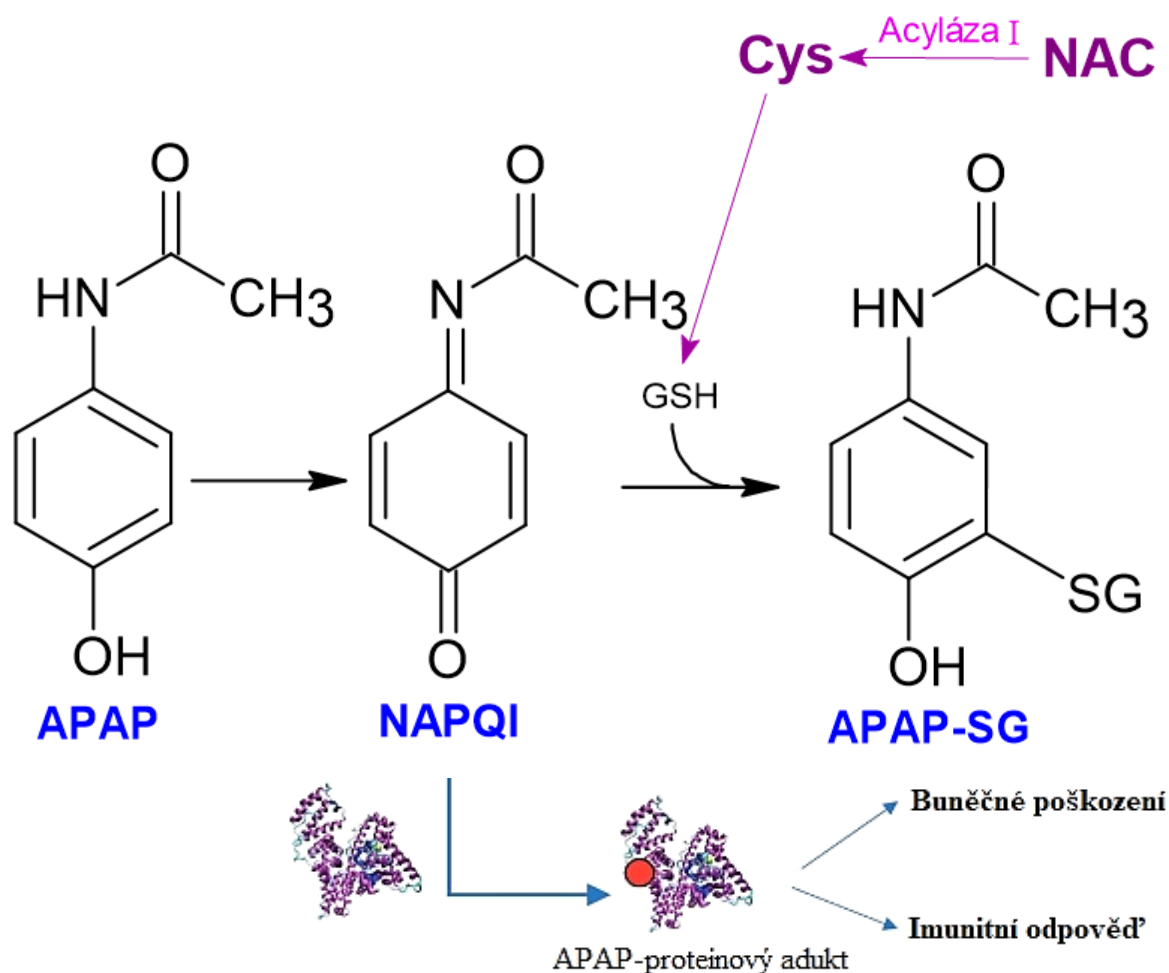
Obrázek 7: Strukturální vzorec *N*-acetylcysteinu.

#### 3.1 Mechanismus účinku NAC

NAC je známý svými mukolytickými účinky, které jsou dány jeho schopností štěpit disulfidové můstky vysokomolekulárních glykoproteinů obsažených v hlenu, čímž se snižuje jeho hustota a viskozita (Balsamo et al., 2010).

Vedle své mukolytické aktivity vykazuje *N*-acetylcystein také významné hepatoprotektivní účinky, které spočívají především v obnově jaterního redukováného GSH produkcí cysteinu a neutralizaci reaktivního metabolitu NAPQI dodáváním thiolových skupin,

které se přímo vážou na NAPQI a umožňují jeho zpětnou přeměnu na APAP (Obr. 8) (Jones, 1998). Současně podporuje zásobení tkání kyslíkem, tvorbu ATP v mitochondriích a zlepšuje prokrvení jater a dalších životně důležitých orgánů (Ershad et al., 2024).



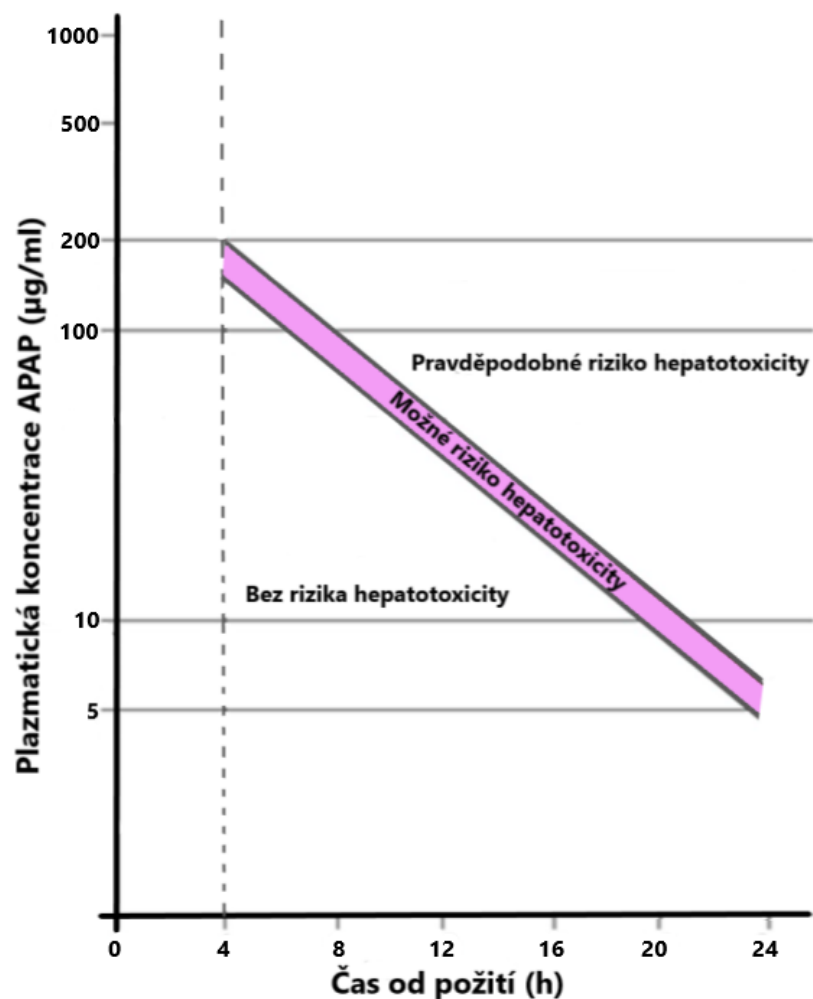
Obrázek 8: **Schéma antioxidačního působení *N*-acetylcysteinu.** Chemické struktury: APAP = acetaminofen, NAPQI = *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin → detoxikace glutathionem (GSH) → vznik konjugátu APAP-SG = 3-(glutathion-S-yl) acetaminofenu; NAC = *N*-acetylcystein; Cys = cystein; APAP-proteinový adukt = produkt kovalentního navázání reaktivního metabolitu NAPQI na protein – upraveno dle (Aldini et al., 2018).

Studie na potkanech prokázaly, že izolované epiteliální buňky střeva rychle deacetylují *N*-acetylcystein na cystein, přičemž dochází k mírné oxidaci cysteinu na disulfidové formy (Cotgreave et al., 1987). Deacetylace NAC je katalyzována cytosolickou acylázou I. Dle imunohistochemického vyšetření metodou western blot bylo zjištěno, že acyláza I v ledvinách a játrech hraje klíčovou roli v přeměně NAC na cystein (Anders a Dekant, 1994).

### 3.2 Klinické použití NAC

*N*-acetylcystein je klíčovým antidotem při předávkování paracetamolem s téměř 100% účinností při podání do 8 hodin od požití. Dále nachází uplatnění při onemocněních charakterizovaných zahuštěnou hlenovou sekrecí, jako jsou pneumonie, bronchitida, cystická fibróza, pooperační plicní komplikace a používá se rovněž před bronchoskopií k odstranění hlenových zátek (Ershad et al., 2024; Hodgman a Garrard, 2012).

NAC se klinicky využívá jak v perorální tak intravenózní formě (Hodgman a Garrard, 2012). Rozhodnutí o zahájení léčby při intoxikaci APAP vychází z Rumack-Matthewova nomogramu, který na základě časového odstupu od požití a koncentrace APAP v séru stanovuje riziko hepatotoxicity (Audley a Rosini, 2020). Léčba se doporučuje, pokud hladina paracetamolu 4 hodiny po požití přesahuje 150 mg/l, případně pokud naměřená hodnota leží nad rizikovou hranicí nomogramu (Obr. 9) (Rumack a Bateman, 2012).



Obrázek 9: Rumack-Matthew nomogram – upraveno dle (Mund et al., 2015).

Nomogram obsahuje dvě důležité čáry lišící se počáteční hodnotou plazmatické koncentrace APAP 4 hodiny po požití, které pokračují až do 24 hodin. Hlavní (původní) čára začínající na hodnotě 200 mg/l vymezuje hranici, nad kterou je riziko jaterního poškození vysoké, a doporučuje se zahájit léčbu NAC. Spodní (bezpečnostní) čára představuje 25 % rozdíl oproti původní hodnotě a začíná na 150 mg/l. Tento interval představuje bezpečnostní prvek, který byl zaveden na požadavek Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv, (FDA; *Food and Drug Administration*) a který slouží ke zvýšení ochrany pacientů a minimalizaci podcenění rizika toxicity (Rumack, 2002).

Ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irska se při otravě APAP využívá režimu tří infuzí intravenózního NAC v časovém rámci 21 hodin. Každá infuze obsahuje specifickou dávku NAC vypočítanou podle tělesné hmotnosti pacienta (Bailey et al., 2017). Běžný dávkovací protokol pro dospělé zahrnuje podání 150 mg/kg během 60 minut, následně 50 mg/kg během 4 hodin a 100 mg/kg během 16 hodin. U dětí s hmotností mezi 20 a 40 kg se první dávka 150 mg/kg podává během 1 hodiny v 100 ml diluentu, který je tvořen většinou směsí 5% glukózy a vody, druhá dávka 50 mg/kg během 4 hodin v 250 ml a třetí dávka 100 mg/kg během 16 hodin v 500 ml. U dětí s hmotností pod 20 kg se používá individuálně přepočtený objem diluentu: 3 ml/kg v první fázi, 7 ml/kg ve druhé fázi a 14 ml/kg ve třetí fázi. Tato úprava pomáhá předejít fluidnímu přetížení a zároveň zajistit účinné doplnění glutathionových zásob v játrech. Perorální léčba běžně začíná úvodní dávkou 140 mg/kg, pokračuje podáváním 70 mg/kg každé 4 hodiny a trvá celkem 72 hodin (18 dávek). Ačkoli se tento režim výrazně liší od intravenózního schématu jak délkou, tak kumulativní dávkou, obě metody jsou považovány za efektivní při zvládnutí akutní intoxikace APAP (Hodgman a Garrard, 2012). V retrospektivní analýze Williamson et. al, 2013, která porovnávala perorální i intravenózní podání NAC po intoxikaci APAP, bylo zjištěno, že obě varianty vykazují srovnatelnou účinnost, pokud je léčba zahájena do 8 hodin od požití (Williamson et al., 2013).

Během intravenózní aplikace NAC je nutné pacienty monitorovat kvůli možnému rozvoji anafylaktoidní reakce. U osob s těžším poškozením jater se doporučuje pravidelné sledování jaterních funkcí (ALT, AST, bilirubin, protrombinový čas) a kontrola hladin APAP v krvi pro vyhodnocení účinnosti léčby (Levine et al., 2016). Před zahájením terapie je vhodné posoudit také funkci ledvin, hladiny glukózy a elektrolytů. Zvýšenou pozornost vyžadují pacienti s anamnézou astmatu nebo bronchospasmu (Ershad et al., 2024).

NAC je rovněž předmětem výzkumu v dalších oblastech, včetně prevence poškození ledvin po podání kontrastních látek, kardiovaskulární ochrany a podpory léčby některých duševních poruch (Herbalus.cz, 2023; Lee et al., 2012; Zagler et al., 2006). Použití NAC jako antidota u jiných otrav není zatím tak dobře prozkoumané a jedná se o oblast, která je stále ve vývoji. NAC byl testován při otravách různými toxiny jako jsou herbicidy, toxiny z hub, esenciálními oleji či uhlovodíky. Stejně jako při předávkování APAP působí NAC zejména tím, že doplňuje zásoby buněčného glutathionu, což umožňuje lepší detoxikaci a neutralizaci reaktivních volných radikálů. Kromě toho se NAC zkoumá také jako potenciální antidotum při otravách těžkými kovy, například olovem, kadmíem, chromem nebo rtuť. Například při otravě olovem dochází k oxidaci glutathionu, což vede k nárůstu volných radikálů a oxidačnímu stresu. NAC díky svým antioxidačním vlastnostem a schopnosti obnovovat glutathion může pomoci tyto škodlivé účinky zmírnit (Raghu et al., 2021).

### **3.3 Limity a vedlejší účinky NAC**

Navzdory tomu, že je NAC považován za bezpečný lék, může mít některé nežádoucí účinky, zejména při dlouhodobém užívání nebo nesprávné aplikaci. Vzhledem k rychlému metabolismu APAP je účinnost léčby podáním NAC podmíněna včasnou aplikací do 8–10 hodin po požití. Pokud se léčba nezačíná včas, ochranný účinek NAC rychle klesá a podání po více než 15 hodinách může být nejen neúčinné, ale i potenciálně nebezpečné (Prescott, 1983).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky NAC patří gastrointestinální potíže, jako je nauzea, zvracení a průjem. U intravenózního podání může dojít k anafylaktoidním reakcím, projevujícím se zarudnutím kůže, svěděním, hypotenzí či bronchospasmem (Kerr et al., 2005). V retrospektivní studii zahrnující 6455 léčebných cyklů byla anafylaktoidní reakce zaznamenána u 8,2 % pacientů, přičemž většina z těchto reakcí byla kožní povahy a v 95 % případů došlo k reakci během prvních 5 hodin po podání (Yarema et al., 2018). Studie, která porovnávala délku intravenózní infuze NAC (15 minut vs. 60 minut), neprokázala významné snížení nežádoucích účinků při pomalejší infuzi. Navzdory hypotéze, že pomalejší infuze by mohla vést k nižší incidenci nežádoucích účinků, nebyl tento rozdíl statisticky významný (Kerr et al., 2005).

### 3.4 Kazuistiky spojené s předávkováním NAC

Ve vzácných případech může nesprávné podání NAC vést k závažným komplikacím. Tuto skutečnost dokládá několik publikovaných kazuistik, z nichž vybrané jsou v následujícím textu shrnuty.

Existuje dokumentovaný případ, kdy byla 21leté pacientce z Japonska, která během 8 hodin v rámci samoléčby bolesti hlavy požila až 20 tablet APAP (1 tableta/500 mg), podána nadměrná dávka NAC. Pacientka, která byla dříve zdravá, bez anamnézy jaterního onemocnění či epilepsie, si při přijetí stěžovala na zvracení a hladina APAP v séru činila 128 mg/l. V důsledku toho byla zahájena intravenózní léčba NAC, během níž došlo k chybě v dávkování, kdy místo postupného podání byla infuze 50 mg/kg/4 h a 100 mg/kg/16 h nesprávně nastavena jako kontinuální hodinové dávkování (50 a následně 100 mg/kg/h), přičemž vyšší dávka byla podávána nepřetržitě po dobu 32 hodin. Tato fatální chyba vedla k edému mozku, záchvatům a následnému trvalému neurologickému poškození (Heard a Schaeffer, 2011).

Další případová studie popisuje 53letého muže s anamnézou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), hepatitidy C, nadměrné konzumace alkoholu a chronické bolesti zad. Pacient byl přijat v bezvědomí na jednotku intenzivní péče po předávkování kombinací APAP, hydrokodonu a karisoprodu. Pacient vážil 84 kg a vzhledem k nejasnému času požití, ale s detekovatelnou hladinou paracetamolu (49 mg/l), byla indikována intravenózní léčba NAC v dávce 150 mg/kg, současně s infúzí naloxonu v dávce 0,5 mg/hod. Bezprostředně po zahájení infuze se u pacienta rozvinula kožní vyrážka s hypotenzí a periorbitálním edémem. Echokardiografie potvrdila těžkou hypokinezi myokardu a ejekční frakci pod 20 %. Pacient zemřel 17 hodin po zahájení intravenózní léčby pomocí NAC. Zpětná analýza případu odhalila fatální chybu při přípravě infuzního roztoku, v jejímž důsledku byla podána desetinásobně vyšší dávka, než bylo původně zamýšleno (Elms et al., 2011).

Třetí kazuistika popisuje případ 15leté dívky s anamnézou užívání návykových látek, která byla 48 hodin od požití 15 g APAP přijata na jednotku intenzivní péče. Laboratorní vyšetření potvrdilo akutní poškození jater. Na základě těchto zjištění byla zahájena standardní intravenózní léčba pomocí třífázového NAC protokolu. Vzhledem k přetrvávající koagulopatii a zhoršující se renální funkci, bylo rozhodnuto o podání koncentrovanější formy NAC při omezeném objemu tekutin. Při ručním zadávání nové koncentrace do nemocničního systému však došlo k pochybení, kdy infuzní rychlost byla nastavena nesprávně a pacientka tak po dobu 78 hodin dostávala šestinásobně vyšší dávku NAC (72 mg/kg/h místo správné dávky 12,5 mg/kg/h). Během několika hodin od počátku předávkování si pacientka začala

stěžovat na silnou bolest hlavy a agitovanost, což vyústilo v epileptický záchvat a ztrátu vědomí. Pacientka byla intubována a zařazena na čekací listinu transplantace jater. Třetí den došlo k rozvoji mozkového edému a transforaminální herniaci mozečkových tonzil. Fatální medikační chyba byla odhalena až po potvrzení mozkové smrti během přípravy na odběr orgánů. Autoři článku diskutují, zda byla příčina mozkového edému způsobena pouze pokročilým jaterním selháním, nebo mohla být důsledkem samotného předávkování NAC (Spence et al., 2023).

Čtvrtý a poslední případ popisuje 30letou ženu (hmotnost 106 kg), která byla přijata do nemocnice hodinu od požití 20 g APAP (40 tablet po 500 mg) a alkoholu. Požitá dávka APAP byla bez čekání na výsledky laboratorního vyšetření a ověření dle nomogramu Rumack-Matthew považována za toxickou, a proto byla zahájena intravenózní léčba NAC. První pochybení bylo zapříčiněno nesprávným výpočtem úvodní dávky 150 mg/kg, kdy došlo k posunu desetinné čárky, což mělo za následek podání desetkrát vyšší dávky, než bylo zamýšleno. Tato chyba se následně promítla i do přípravy infuzního roztoku o objemu 1100 ml, který obsahoval celkem 160 g NAC. Do jedné hodiny od zahájení infuze se u pacientky rozvinuly pocity celkového horka, bolesti těla a výsev kopřivky. Léčba NAC byla přerušena a následovalo injekční podání kortizonu, po kterém došlo ke kolapsu a ztrátě vědomí. Navzdory intenzivní péči se stav pacientky nadále zhoršoval. Pacientka trpěla hypotenzí s rozvíjející se komorovou fibrilací. Klinický průběh byl komplikován anafylaktickým šokem, který byl potvrzen až posmrtně zvýšenou hladinou tryptázy v séru. Autoři upozorňují, že kvůli stresujícím podmínkám v nemocničním prostředí může snadno dojít k závažným chybám při přípravě infuzí, a doporučují používání přehledných a předvyplněných tabulek s výpočty dávek podle hmotnosti pacienta (Personne, 2018).

### **3.5 Klinické práce o podávání NAC**

NAC je klinicky využíván již více než 50 let, přičemž jeho terapeutické účinky byly důkladně prozkoumány v řadě *in vitro* a *in vivo* studiích. V rámci této kapitoly jsou uvedeny vybrané klinické práce, které poskytují klíčové důkazy o farmakologii, bezpečnosti a klinické efektivitě NAC.

V experimentální studii Saito et. al (2010), prováděné na myších kmene C3HeB/FeJ, byla zkoumána účinnost různých terapeutických přístupů, včetně NAC, GSH a dalších prekurzorů GSH, na zmírnění toxických účinků APAP. Po podání toxické dávky APAP (300 mg/kg) došlo k výraznému poškození jater, což prokázaly zvýšené hladiny plazmatické alaninaminotransferázy (ALT). Intravenózní podání GSH nebo NAC v dávce, 0,65 mmol/kg,

90 minut po intoxikaci APAP vedlo k významnému snížení hladin ALT. Obě léčby obnovily jaterní GSH, nicméně oxidační stres přetrvával, což potvrzovala zvýšená hladina GSSG. Doplnění jaterního GSH však vedlo k účinnější detoxikaci ROS. Zatímco GSH vedl k úplné obnově mitochondriálních zásob GSH již 45 minut po podání, NAC dosáhl pouze částečné obnovy (o 34 % nižší ve srovnání s GSH). Studie tak potvrzuje účinnost NAC jako klinického antidota při předávkování APAP, zároveň však naznačuje, že přímé podání GSH by mohlo být ještě efektivnější pro zmírnění jaterní toxicity (Saito et al., 2010).

Klinickou účinnost perorálního NAC potvrdila rozsáhlá observační studie Smilkstein et al. (1988), která analyzovala 2540 pacientů s předávkováním APAP. Léčba byla zahájena úvodní dávkou 140 mg/kg, následovanou 17 dávkami po 70 mg/kg každé 4 hodiny, což odpovídá standardnímu 72hodinovému protokolu. Výsledky ukázaly, že pokud byl NAC podán do 8 hodin od požití, došlo k výraznému snížení rizika hepatotoxicity, a to nezávisle na výchozí plazmatické koncentraci APAP. Pokud byla léčba zahájena do 10 hodin, objevila se hepatotoxicita pouze u 6,1 % pacientů. Při zahájení mezi 10.–24. hodinou se výskyt zvýšil na 26,4 %, a u vysoce rizikových pacientů léčených v intervalu 16–24 hodin až na 41 %. Celková úmrtnost činila pouze 0,43 %, přičemž žádné úmrtí nebylo zaznamenáno u pacientů, kteří dostali NAC do 16 hodin od intoxikace. Autoři dospěli k závěru, že perorální forma NAC je účinná i při opožděném podání a že 72hodinový perorální režim je srovnatelný s intravenózním 20hodinovým režimem, a může být dokonce výhodnější při pozdním zahájení léčby (Smilkstein et al., 1988).

K dalším důkazům klinické účinnosti perorálního NAC patří randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze II Dauletbaev et al. 2009, která sledovala 21 pacientů s cystickou fibrózou (CF). Po tří týdenní placebové fázi bylo pacientům podáváno buď 700 mg, nebo 2800 mg NAC denně po dobu 12 týdnů. Studie hodnotila bezpečnost, klinické parametry, zánětlivé markery a koncentrace extracelulárního GSH ve sputu a krvi. Vysoké dávky NAC byly dobře tolerovány, bezpečné a vedly ke zvýšení hladin GSH ve sputu. Studie tak naznačuje, že podávání vysokých dávek NAC může vést ke zvýšení koncentrace GSH v dýchacích cestách pacientů s CF, což by mohlo mít terapeutický význam vzhledem k roli GSH v ochraně proti oxidačnímu stresu (Dauletbaev et al., 2009).

Další významná klinická práce, známá jako NACSTOP, se zaměřila na možnost zkrácení tradičního intravenózního protokolu podávání NAC u pacientů s nízkým rizikem jaterního poškození. Předmětem studie byli pouze ti, kteří měli parametry ALT a kreatininu v normě s detekovatelnou koncentrací APAP nižší než 20 mg/l, a to i 12 hodin od požití. V této studii

byly porovnávány dvě skupiny pacientů s intoxikací APAP, kdy jedna skupina dostala standardní 20hodinový režim NAC (celková dávka 300 mg/kg), druhá skupina zkrácený 12hodinový režim (celková dávka 250 mg/kg). Výsledky ukázaly, že zkrácený 12hodinový režim byl stejně účinný jako standardní 20hodinová léčba, a to bez výskytu hepatotoxicity či jaterního poškození, přičemž mezi skupinami nebyl zaznamenán rozdíl v hodnotách ALT. Studie tak potvrdila, že u pečlivě vybraných pacientů s nízkým rizikem rozvoje jaterního poškození, může být ukončení léčby NAC již po 12 hodinách bezpečné a účinné. Tento přístup by mohl v klinické praxi vést ke zkrácení doby hospitalizace, snížení nákladů a omezení nežádoucích účinků spojených s delší infuzní terapií (Wong et al., 2019).

Další rozsáhlá multicentrická observační studie Wong et al. (2020) porovnávala účinnost a bezpečnost dvoufázového intravenózního režimu NAC s tradičním třífázovým režimem. Do studie bylo zahrnuto celkem 2211 pacientů s akutním předávkováním APAP, z nichž 1300 bylo léčeno dvoufázovým režimem s počáteční dávkou 200 mg/kg během 4 hodin a následně 100 mg/kg během 16 hodin. Zbýlých 911 pacientů bylo léčeno tradičním třífázovým režimem. Studie prokázala srovnatelnou účinnost dvoufázového a třífázového režimu v prevenci jaterního poškození a zároveň potvrdila, že dvoufázový režim zajišťuje stabilnější dodávku NAC během prvních hodin léčby, což je klíčové pro efektivní doplnění zásob GSH v játrech. Zásadním přínosem dvoufázového režimu byl významně nižší výskyt nežádoucích účinků, zejména anafylaktoidních reakcí (1,3 % vs. 7,1 %) a gastrointestinálních obtíží (19 % vs. 31 %). Autoři rovněž upozornili na praktičnost dvoufázového režimu, který díky nižšímu počtu infuzí snižuje riziko chyb při podávání. Studie tak poskytuje důležitý důkaz o tom, že dvoufázový režim může být bezpečnou a efektivní alternativou k tradičnímu třífázovému režimu (Wong et al., 2020).

## 4. Mitochondriální poškození a role NAC v jeho prevenci

### 4.1 Role mitochondrií v jaterních buňkách

Játra jsou klíčovým orgánem s širokým spektrem metabolických funkcí zahrnujících trávení, detoxikaci, energetický metabolismus, endokrinní funkci, hemokoagulaci a syntézu plazmatických proteinů. Tvoří je několik typů buněk, přičemž dominantní podíl (až 85 %) představují hepatocyty, které jsou nejvíce citlivé na poškození (Mailloux et al., 2011; Morio et al., 2021).

Mitochondrie jsou klíčovými organelami v hepatocytech a hrají zásadní roli v energetickém metabolismu a detoxikačních procesech. Jsou hlavním místem produkce adenosintrifosfátu prostřednictvím oxidativní fosforylace, což je nezbytné pro udržení životaschopnosti buněk a funkce jater. Kromě produkce energie se mitochondrie podílejí i na metabolismu tuků, aminokyselin, železa a detoxikaci amoniaku prostřednictvím močovinového cyklu (Gusdon et al., 2014; Pessayre et al., 2001; Vacca et al., 2015). Kromě své metabolické role se mitochondrie významně podílejí také na regulaci buněčné smrti. Uvolňování proapoptotických faktorů z mitochondrií spouští signální kaskádu, která vede k eliminaci poškozených buněk (Morio et al., 2021).

Vystavení hepatocytů toxickým látkám, jako je reaktivní metabolit paracetamolu NAPQI, vede ke zvýšené produkci reaktivních forem kyslíku (ROS) v mitochondriích, narušení funkce elektronového transportního řetězce (ETC) a depolarizaci mitochondriální membrány, což vede k selhání buněčného energetického metabolismu a následné buněčné smrti (Jaeschke et al., 2012a).

Tvorba NAPQI, která je zprostředkována cytochromem P450, byla rozpoznána jako klíčový iniciační krok v rozvoji APAP-indukované jaterní toxicity (Ramachandran a Jaeschke, 2019). Ačkoliv se zpočátku předpokládalo, že kovalentní vazba metabolitu na proteiny se omezuje především na endoplazmatické retikulum a cytosol, pozdější studie potvrdily i jeho vliv na mitochondrie (Jollow et al., 1973). V 70. letech 20. století byly pomocí elektronové mikroskopie pozorovány ultrastrukturální změny mitochondrií po podání APAP (Petersen a Vilstrup, 1979).

Začátkem 90. let 20. století byla popsána úloha volných radikálů a oxidačního stresu v mitochondriích při APAP-indukovaném poškození jater *in vivo* (Jaeschke, 1990), což bylo později také potvrzeno *in vitro* (Burcham a Harman, 1991). Význam mitochondriálního poškození byl dále podpořen zjištěním tvorby peroxynitritu, vysoce

reaktivního oxidačního činidla, přímo uvnitř mitochondrií (Cover et al., 2005; Hinson et al., 1998). V pozdějších studiích bylo zjištěno, že při APAP-toxicitě dochází k translokaci cytosolových proteinů, konkrétně Bax a *c-Jun-N-terminální kinázy* (JNK), do mitochondrií. To vede k zesílení oxidačního stresu, otevření MPTP (Bajt et al., 2008; Gunawan et al., 2006), zástavě tvorby ATP a otoku mitochondrií (Kon et al., 2004). Výsledkem těchto změn je prasknutí vnější mitochondriální membrány a následný únik proteinů z mezimembránového prostoru. Mezi nimi se uplatňují zejména endonukleáza G a faktor indukující apoptózu (AIF), jež se po translokaci do jádra podílejí na fragmentaci DNA (Bajt et al., 2006). Tyto události společně spouštějí buněčnou nekrózu (Obr. 10) (Cover et al., 2005). Tato problematika se stala předmětem studie, která měla za cíl prozkoumat ochranný účinek 4-methylpyrazolu (4MP) zahájením experimentální léčby na myších. Výsledky studie ukázaly, že 4MP, který vykazuje ochranný efekt proti APAP, působí nejen jako inhibitor enzymů CYP450, ale také zabraňuje aktivaci proteinu JNK a jeho přesunu do mitochondrií. Zároveň 4MP inhiboval vznik APAP-proteinových aduktů a konjugátů s GSH, čímž přispíval k udržení jaterních zásob GSH, což naznačuje potenciální účinnost 4MP srovnatelnou se standardní léčbou pomocí NAC (Akakpo et al., 2018).

Mitochondrie jsou schopné reagovat na buněčný stres adaptivními mechanismy, jako je mitochondriální biogeneze, která zajišťuje obnovu a zvýšení mitochondriální hmoty při zvýšených energetických nárocích nebo poškození. Mitochondriální biogeneze je regulována koaktivátorem PGC-1 $\alpha$  (koaktivátor peroxisomového proliferátoru-aktivovaného receptoru gama 1 $\alpha$ ) a transkripčním faktorem NRF1 (jaderný respirační faktor). Tyto regulátory se podílejí na řízení exprese genů (mitochondriální i jaderné DNA), které kódují složky komplexů mitochondriálního dýchacího řetězce (MRC; *Mitochondrial Respiratory Chain*), a zároveň ovlivňují replikaci a přepis mitochondriální DNA (Canto a Auwerx, 2009; Du et al., 2017; St-Pierre et al., 2006).

Zatímco biogeneze zajišťuje obnovu mitochondriální hmoty, opačný proces – mitofagie slouží k odstranění poškozených mitochondrií a zachování jejich kvality a funkčnosti. Jedná se o specifickou formu autofagie, při níž jsou dysfunkční mitochondrie označeny proteiny PINK1 (PTEN-indukovaná kináza 1) a Parkin k následné degradaci v lysozomu (Madrigal-Matute a Cuervo, 2016; Williams a Ding, 2015). Poruchy v těchto procesech mohou vést k dysfunkci mitochondrií, což může hrát klíčovou roli v rozvoji a progresi jaterních onemocnění (Mansouri et al., 2018).

## 4.2 Jak NAC ovlivňuje mitochondriální stres?

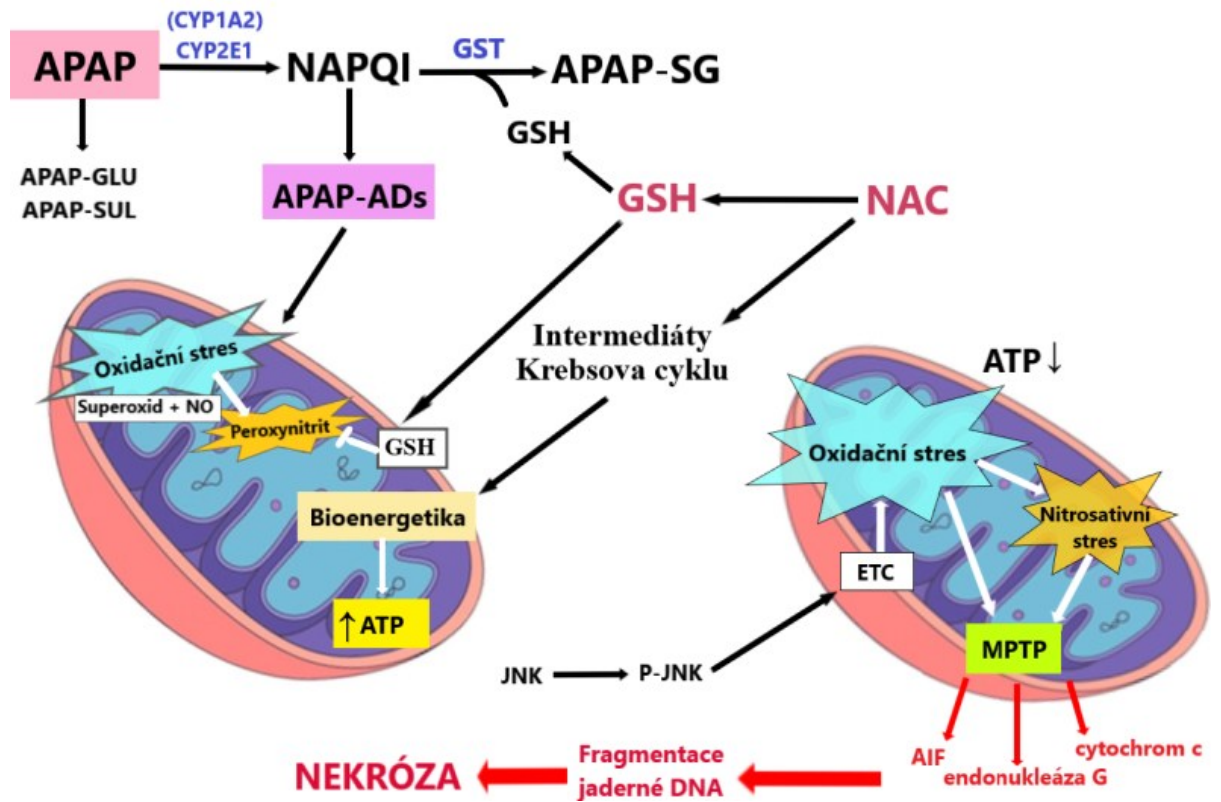
NAC zmírňuje mitochondriální stres několika mechanismy. Primárně slouží jako donor cysteinu pro resyntézu GSH, jenž je klíčovým antioxidantem mitochondrií. GSH chrání mitochondrie před poškozením reaktivními formami kyslíku (ROS), mezi které patří superoxidový radikál ( $O_2^{\bullet-}$ ), peroxid vodíku ( $H_2O_2$ ) a hydroxylový radikál ( $\bullet OH$ ), jež mohou způsobovat oxidační poškození buněčných struktur včetně DNA, proteinů a lipidů (Raghu et al., 2021). Dále NAC přímo reaguje se samotným NAPQI prostřednictvím svých volných thiolových skupin a zabraňuje jeho interakci s mitochondriálními proteiny (Jones, 1998). Díky této nukleofilní sulfhydrylové skupině je NAC schopný i ochrany důležitého proteinu  $\alpha 1$ -antitrypsinu před inaktivací kyselinou chlornou, která je silným oxidantem produkovaným enzymem myeloperoxidázou v aktivovaných fagocytech (Raghu et al., 2021).

Přebytečný NAC, který není využit při syntéze GSH, se metabolizuje na intermediáty Krebsova cyklu, čímž podporuje energetickou produkci v mitochondriích a zvyšuje tvorbu ATP v hepatocytech (Obr. 10). Tento mechanismus se uplatňuje především při pozdní fázi toxicity, kdy již není potřeba tolik GSH pro konjugaci NAPQI (Saito et al., 2010).

Studie na myších, kterým byl dlouhodobě podáván ethanol, ukazují, že NAC může ovlivňovat expresi genů zapojených do mitochondriální biogeneze (včetně PGC-1 $\alpha$ ), a to zejména v podmínkách oxidačního stresu (Caro et al., 2014; Raghu et al., 2021).

NAC se rovněž zkoumá jako podpůrná léčba u neurologických a psychiatrických poruch, včetně Alzheimerovy choroby, schizofrenie, deprese či závislostí. Jeho účinky souvisejí zejména s modulací oxidačního stresu, podporou syntézy glutathionu a ovlivněním glutamátové neurotransmise. V respiračním systému bylo dokázáno, že NAC podporuje sekreci surfaktantu alveolárními buňkami typu II, vykazuje antimikrobiální a antibiofilmové vlastnosti, a zároveň ovlivňuje zánětlivé dráhy. Tyto multifaktoriální účinky jsou zkoumány zejména v souvislosti s léčbou CHOPN a idiopatické plicní fibrózy, kde řada klinických studií potvrdila jeho bezpečnost a účinnost, přestože detailní mechanismy zůstávají předmětem výzkumu. V kardiovaskulárním systému bylo zjištěno, že NAC snižuje oxidační stres, působí protizánětlivě, zlepšuje funkci endotelu a zvyšuje dostupnost oxidu dusnatého. Klinické studie naznačují jeho přínos při léčbě srdečního selhání, infarktu myokardu nebo po kardiochirurgických výkonech, ačkoliv výsledky zůstávají nejednoznačné (Raghu et al., 2021).

Celkově tak NAC působí nejen jako antioxidant prostřednictvím doplnění glutathionu, ale i jako molekula, která může přímo neutralizovat reaktivní sloučeniny a podporovat obnovu mitochondriální kapacity v buněčném stresu.



Obrázek 10: **Mechanismus účinku *N*-acetylcysteinu a oxidační stres.** APAP = paracetamol, APAP-GLU = APAP-glukuronid, APAP-SUL = APAP- sulfát, CYP2E1, CYP1A2 = enzymy cytochromu P450, NAPQI = *N*-acetyl-*p*-benzochinonimin, APAP-ADs = APAP-proteinový adukty, GSH = glutathion, GST = glutathion-S-transferáza, APAP-SG = 3-(glutathion-S-yl) acetaminofenu, NAC = *N*-acetylcystein, NO = oxid dusnatý, ATP = adenosintrifosfát, JNK = *c*-Jun-*N*-terminální kináza, P-JNK = fosforylovaná (aktivovaná) *c*-Jun-*N*-terminální kináza, ETC = elektronový transportní řetězec, MPTP = mitochondriální pór přechodné propustnosti, AIF = faktor indukující apoptózu – upraveno dle (Raghu et al., 2021; Ramachandran et al., 2018).

## ZÁVĚR

Paracetamol je považován za bezpečné a široce používané léčivo s analgetickým a antipyretickým účinkem. Jeho vysoká dostupnost a běžné užívání z něj však činí častý zdroj akutní intoxikace, která může vést až k fatálnímu selhání jater. Klíčovým faktorem toxického účinku je tvorba reaktivního metabolitu *N*-acetyl-*p*-benzochinoniminu, který při nadměrné dávce vyčerpává zásoby glutathionu a vede k oxidačnímu a mitochondriálnímu poškození hepatocytů.

*N*-acetylcystein představuje základní terapeutický prostředek při léčbě předávkování paracetamolem. Jeho schopnost doplnit zásoby glutathionu, neutralizovat volné radikály a příznivě ovlivnit mitochondriální funkce z něj činí efektivní antidotum. Včasné podání této látky významně snižuje riziko vzniku ireverzibilního jaterního poškození a může předejít nutnosti transplantace jater. Klinické i experimentální studie potvrdily jeho účinnost, přesto je však nutné věnovat pozornost správnému dávkování a sledování možných vedlejších účinků, které mohou být při nesprávném použití závažné.

Tato práce ukazuje, že léčba intoxikace paracetamolem je komplexní problematika, která vyžaduje včasnou diagnostiku, dobře nastavenou terapii a důsledné monitorování pacienta. Do budoucna je žádoucí další výzkum zaměřený na optimalizaci dávkovacích protokolů, možnosti použití alternativních nebo doplňujících látek (redukovaný glutathion nebo 4-methylpyrazol) a hlubší porozumění vlivu *N*-acetylcysteinu na buněčné a mitochondriální procesy.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- 1) Agrawal, S., Murray B.P., and Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity. StatPearls Publishing LLC, Treasure Island **2025**.
- 2) Akakpo, J.Y., Ramachandran A., Kandel S.E., Ni H.M., Kumer S.C., Rumack B.H., and Jaeschke H. 4-Methylpyrazole protects against acetaminophen hepatotoxicity in mice and in primary human hepatocytes. *Hum Exp Toxicol.* **2018**, 37(12), s. 1310-1322, doi: 10.1177/0960327118774902.
- 3) Aldini, G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., and Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* **2018**, 52(7), s. 751-762, doi: 10.1080/10715762.2018.1468564.
- 4) Anders, M.W., and Dekant W. Aminoacylases. *Adv Pharmacol.* **1994**, 27, s. 431-448, doi: 10.1016/s1054-3589(08)61042-x.
- 5) Audley, K.M., and Rosini J.M. Increased Intravenous N-Acetylcysteine Dosing Following Massive Acetaminophen Ingestion: A Case Report. *J Emerg Nurs.* **2020**, 46(3), s. 359-363, doi: 10.1016/j.jen.2020.02.015.
- 6) Bailey, G.P., Wood D.M., Archer J.R., Rab E., Flanagan R.J., and Dargan P.I. An assessment of the variation in the concentration of acetylcysteine in infusions for the treatment of paracetamol overdose. *Br J Clin Pharmacol.* **2017**, 83(2), s. 393-399, doi: 10.1111/bcp.13099.
- 7) Bajt, M.L., Cover C., Lemasters J.J., and Jaeschke H. Nuclear translocation of endonuclease G and apoptosis-inducing factor during acetaminophen-induced liver cell injury. *Toxicol Sci.* **2006**, 94(1), s. 217-225, doi: 10.1093/toxsci/kfl077.
- 8) Bajt, M.L., Farhood A., Lemasters J.J., and Jaeschke H. Mitochondrial bax translocation accelerates DNA fragmentation and cell necrosis in a murine model of acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* **2008**, 324(1), s. 8-14, doi: 10.1124/jpet.107.129445.
- 9) Balsamo, R., Lanata L., and Egan C.G. Mucoactive drugs. *Eur Respir Rev.* **2010**, 19(116), s. 127-133, doi: 10.1183/09059180.00003510.
- 10) Bernal, W., and Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* **2013**, 369(26), s. 2525-2534, doi: 10.1056/NEJMra1208937.
- 11) Burcham, P.C., and Harman A.W. Acetaminophen toxicity results in site-specific mitochondrial damage in isolated mouse hepatocytes. *J Biol Chem.* **1991**, 266(8), s. 5049-5054, doi: 10.1016/s0021-9258(19)67754-9.
- 12) Canto, C., and Auwerx J. PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol.* **2009**, 20(2), s. 98-105, doi: 10.1097/MOL.0b013e328328d0a4.

- 13) Caro, A.A., Bell M., Ejiofor S., Zurcher G., Petersen D.R., and Ronis M.J. N-acetylcysteine inhibits the up-regulation of mitochondrial biogenesis genes in livers from rats fed ethanol chronically. *Alcohol Clin Exp Res.* **2014**, 38(12), s. 2896-2906, doi: 10.1111/acer.12576.
- 14) Cotgreave, I.A., Berggren M., Jones T.W., Dawson J., and Moldéus P. Gastrointestinal metabolism of N-acetylcysteine in the rat, including an assay for sulfite in biological systems. *Biopharm Drug Dispos.* **1987**, 8(4), s. 377-386, doi: 10.1002/bdd.2510080408.
- 15) Cover, C., Mansouri A., Knight T.R., Bajt M.L., Lemasters J.J., Pessayre D., and Jaeschke H. Peroxynitrite-induced mitochondrial and endonuclease-mediated nuclear DNA damage in acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* **2005**, 315(2), s. 879-887, doi: 10.1124/jpet.105.088898.
- 16) Dauletbaev, N., Fischer P., Aulbach B., Gross J., Kusche W., Thyroff-Friesinger U., Wagner T.O.F., and Bargon J. A phase II study on safety and efficacy of high-dose N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis. *Eur J Med Res.* **2009**, 14(8), s. 352-358, doi: 10.1186/2047-783x-14-8-352.
- 17) DeLeve, L.D., and Kaplowitz N. Glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity. *Pharmacol Ther.* **1991**, 52(3), s. 287-305, doi: 10.1016/0163-7258(91)90029-1.
- 18) Dobrinskikh, E., Al-Juboori S.I., Zarate M.A., Zheng L., De Dios R., Balasubramaniyan D., Sherlock L.G., Orlicky D.J., and Wright C.J. Pulmonary implications of acetaminophen exposures independent of hepatic toxicity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **2021**, 321(5), s. L941-L953, doi: 10.1152/ajplung.00234.2021.
- 19) Du, K., Ramachandran A., McGill M.R., Mansouri A., Asselah T., Farhood A., Woolbright B.L., Ding W.X., and Jaeschke H. Induction of mitochondrial biogenesis protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol.* **2017**, 108(Pt A), s. 339-350, doi: 10.1016/j.fct.2017.08.020.
- 20) Elms, A.R., Owen K.P., Albertson T.E., and Sutter M.E. Fatal myocardial infarction associated with intravenous N-acetylcysteine error. *Int J Emerg Med.* **2011**, 4(1), s. 1-4, doi: 10.1186/1865-1380-4-54.
- 21) Ershad, M., Naji A., Patel P., and Vearrier D. **2024**. N-Acetylcysteine. StatPearls Publishing, Island.
- 22) Gunawan, B.K., Liu Z.X., Han D., Hanawa N., Gaarde W.A., and Kaplowitz N. c-Jun N-terminal kinase plays a major role in murine acetaminophen hepatotoxicity. *Gastroenterology.* **2006**, 131(1), s. 165-178, doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.045.
- 23) Gusdon, A.M., Song K.X., and Qu S. Nonalcoholic Fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria-centric perspective. *Oxid Med Cell Longev.* **2014**, 2014, s. 637027, doi: 10.1155/2014/637027.

- 24) Heard, K., and Schaeffer T.H. Massive acetylcysteine overdose associated with cerebral edema and seizures. *Clin Toxicol (Phila)*. **2011**, 49(5), s. 423-425, doi: 10.3109/15563650.2011.583664.
- 25) Hendrickson, R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila)*. **2019**, 57(8), s. 686-691, doi: 10.1080/15563650.2019.1579914.
- 26) Herbalus.cz. N-acetylcystein (NAC) - vlastnosti, působení, dávkování. **2023**.
- 27) Hinson, J.A., Pike S.L., Pumford N.R., and Mayeux P.R. Nitrotyrosine-Protein Adducts in Hepatic Centrilobular Areas following Toxic Doses of Acetaminophen in Mice. *Chem Res Toxicol*. **1998**, 11(6), s. 604-607, doi: 10.1021/tx9800349.
- 28) Hinson, J.A., Reid A.B., McCullough S.S., and James L.P. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: role of metabolic activation, reactive oxygen/nitrogen species, and mitochondrial permeability transition. *Drug Metab Rev*. **2004**, 36(3-4), s. 805-822, doi: 10.1081/dmr-200033494.
- 29) Hodgman, M.J., and Garrard A.R. A review of acetaminophen poisoning. *Crit Care Clin*. **2012**, 28(4), s. 499-516, doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.006.
- 30) Chen, W., Koenigs L.L., Thompson S.J., Peter R.M., Rettie A.E., Trager W.F., and Nelson S.D. Oxidation of Acetaminophen to Its Toxic Quinone Imine and Nontoxic Catechol Metabolites by Baculovirus-Expressed and Purified Human Cytochromes P450 2E1 and 2A6. *Chem Res Toxicol*. **1998**, 11(4), s. 295-301, doi: 10.1021/tx9701687.
- 31) Jaeschke, H. Glutathione disulfide formation and oxidant stress during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice in vivo: the protective effect of allopurinol. *J Pharmacol Exp Ther*. **1990**, 255(3), s. 935-941, doi: 10.1016/S0022-3565(25)23217-7.
- 32) Jaeschke, H., McGill M.R., and Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev*. **2012a**, 44(1), s. 88-106, doi: 10.3109/03602532.2011.602688.
- 33) Jaeschke, H., Williams C.D., Ramachandran A., and Bajt M.L. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int*. **2012b**, 32(1), s. 8-20, doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02501.x.
- 34) James, L.P., Mayeux P.R., and Hinson J.A. Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Dispos*. **2003**, 31(12), s. 1499-1506, doi: 10.1124/dmd.31.12.1499.
- 35) Jellinge, M., and Jepsen M. Acetaminophen poisoning - a case report. *Authorea*. **2024**, doi: 10.22541/au.170669927.79414089/v1.
- 36) Jin, S.M., and Park K. Acetaminophen induced cytotoxicity and altered gene expression in cultured cardiomyocytes of h(9)c(2) cells. *Environ Health Toxicol*. **2012**, 27, s. 1-8, doi: 10.5620/eh.2012.27.e2012011.

- 37) Jollow, D.J., Mitchell J.R., Potter W.Z., Davis D.C., Gillette J.R., and Brodie B.B. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. II. role of covalent binding in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* **1973**, 187(1), s. 195-202, doi: 10.1016/S0022-3565(25)29664-1.
- 38) Jones, A.L. Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *Clin Toxicol.* **1998**, 36(4), s. 277-285, doi: 10.3109/15563659809028022.
- 39) Kaloyanides, G.J. Metabolic interactions between drugs and renal tubulointerstitial cells: role in nephrotoxicity. *Kidney Int.* **1991**, 39(3), s. 531-540, doi: 10.1038/ki.1991.61.
- 40) Kerr, F., Dawson A., Whyte I.M., Buckley N., Murray L., Graudins A., Chan B., and Trudinger B. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med.* **2005**, 45(4), s. 402-408, doi: 10.1016/j.annemergmed.2004.08.040.
- 41) Kon, K., Kim J.S., Jaeschke H., and Lemasters J.J. Mitochondrial permeability transition in acetaminophen-induced necrosis and apoptosis of cultured mouse hepatocytes. *Hepatology.* **2004**, 40(5), s. 1170-1179, doi: 10.1002/hep.20437.
- 42) Kučera, O., Roušar T., Staňková P., Haňáčková L., Lotková H., Podhola M., and Červinková Z. Susceptibility of rat non-alcoholic fatty liver to the acute toxic effect of acetaminophen. *J Gastroenterol Hepatol.* **2012**, 27(2), s. 323-330, doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06807.x.
- 43) Kulkarni, S. Acute Paracetamol Toxicity - A Case Report. *Indian J Appl Res.* **2013**, 3(12), s. 466-468, doi: 10.36106/ijar.
- 44) Lancaster, E.M., Hiatt J.R., and Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* **2015**, 89(2), s. 193-199, doi: 10.1007/s00204-014-1432-2.
- 45) Lane, J.E., Belson M.G., Brown D.K., and Scheetz A. Chronic acetaminophen toxicity: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* **2002**, 23(3), s. 253-256, doi: 10.1016/s0736-4679(02)00526-7.
- 46) Lee, W.M., Stravitz R.T., and Larson A.M. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* **2012**, 55(3), s. 965-967, doi: 10.1002/hep.25551.
- 47) Lemasters, J.J., Nieminen A.L., Qian T., Trost L.C., Elmore S.P., Nishimura Y., Crowe R.A., Cascio W.E., Bradham C.A., Brenner D.A., and Herman B. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* **1998**, 1366(1-2), s. 177-196, doi: 10.1016/s0005-2728(98)00112-1.
- 48) Levine, M., O'Connor A.D., Padilla-Jones A., and Gerkin R.D. Comparison of Prothrombin Time and Aspartate Aminotransferase in Predicting Hepatotoxicity After Acetaminophen Overdose. *J Med Toxicol.* **2016**, 12(1), s. 100-106, doi: 10.1007/s13181-015-0504-x.

- 49) Loh, C.S., and Ponampalam R. Nephrotoxicity Associated with Acute Paracetamol Overdose: A Case Report and Review of the Literature. *J Emerg Med.* **2006**, 13(2), s.105-110, doi: 10.1177/102490790601300202.
- 50) Lu, S.C. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta.* **2013**, 1830(5), s. 3143-3153, doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.
- 51) Lushchak, V.I. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids.* **2012**, 2012, s. 736837, doi: 10.1155/2012/736837.
- 52) Macedo, E., Abdulkader R., Castro I., Sobrinho A.C., Yu L., and Vieira J.M., Jr. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair-a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* **2006**, 21(7), s. 1863-1869, doi: 10.1093/ndt/gfl079.
- 53) Madrigal-Matute, J., and Cuervo A.M. Regulation of Liver Metabolism by Autophagy. *Gastroenterology.* **2016**, 150(2), s. 328-339, doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.042.
- 54) Mailloux, R.J., Lemire J., and Appanna V.D. Hepatic response to aluminum toxicity: dyslipidemia and liver diseases. *Exp Cell Res.* **2011**, 317(16), s. 2231-2238, doi: 10.1016/j.yexcr.2011.07.009.
- 55) Mansouri, A., Gattolliat C.H., and Asselah T. Mitochondrial Dysfunction and Signaling in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology.* **2018**, 155(3), s. 629-647, doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.083.
- 56) McGill, M.R., and Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res.* **2013**, 30(9), s. 2174-2187, doi: 10.1007/s11095-013-1007-6.
- 57) Moriarty, C., and Carroll W. Paracetamol: pharmacology, prescribing and controversies. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* **2016**, 101(6), s. 331-334, doi: 10.1136/archdischild-2014-307287.
- 58) Morio, B., Panthu B., Bassot A., and Rieusset J. Role of mitochondria in liver metabolic health and diseases. *Cell Calcium.* **2021**, 94, s. 102336, doi: 10.1016/j.ceca.2020.102336.
- 59) Mund, M.E., Quarcoo D., Gyo C., Bruggmann D., and Groneberg D.A. Paracetamol as a toxic substance for children: aspects of legislation in selected countries. *J Occup Med Toxicol.* **2015**, 10, s. 43, doi: 10.1186/s12995-015-0084-3.
- 60) Nýdlová, E., Vrbová M., Česla P., Jankovičová B., Ventura K., and Roušar T. Comparison of inhibitory effects between acetaminophen-glutathione conjugate and reduced glutathione in human glutathione reductase. *J Appl Toxicol.* **2014**, 34(9), s. 968-973, doi: 10.1002/jat.2914.
- 61) Personne, M. A 10-fold bolus dose of N-acetylcysteine with fatal consequences. *Clin Toxicol (Phila).* **2018**, 56(6), s. 446, doi: 10.1080/15563650.2017.1394466.
- 62) Pessayre, D., Berson A., Fromenty B., and Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* **2001**, 21(1), s. 57-69, doi: 10.1055/s-2001-12929.

- 63) Petersen, P., and Vilstrup H. Relation between Liver Function and Hepatocyte Ultrastructure in a Case of Paracetamol Intoxication. *Gastroenterology*. **1979**, 19(6), s. 415-419, doi: 10.1159/000198403.
- 64) Prescott, L.F. New approaches in managing drug overdose and poisoning. *Br Med J*. **1983**, 287(6387), s. 274-276, doi: 10.1136/bmj.287.6387.274.
- 65) Raghu, G., Berk M., Campochiaro P.A., Jaeschke H., Marenzi G., Richeldi L., Wen F.Q., Nicoletti F., and Calverley P.M.A. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*. **2021**, 19(8), s. 1202-1224, doi: 10.2174/1570159X19666201230144109.
- 66) Ralapanawa, U., Jayawickreme K.P., Ekanayake E.M., and Dissanayake A.M. A study on paracetamol cardiotoxicity. *BMC Pharmacol Toxicol*. **2016**, 17(1), s. 30, doi: 10.1186/s40360-016-0073-x.
- 67) Ramachandran, A., and Jaeschke H. Acetaminophen Toxicity: Novel Insights Into Mechanisms and Future Perspectives. *Gene Expr*. **2018**, 18(1), s. 19-30, doi: 10.3727/105221617X15084371374138.
- 68) Ramachandran, A., and Jaeschke H. Acetaminophen hepatotoxicity: A mitochondrial perspective. *Adv Pharmacol*. **2019**, 85, s. 195-219, doi: 10.1016/bs.apha.2019.01.007.
- 69) Ramachandran, A., Visschers R.G.J., Duan L., Akakpo J.Y., and Jaeschke H. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. *J Clin Transl Res*. **2018**, 4(1), s. 75-100, doi: 10.18053/jctres.04.201801.005.
- 70) American Society of Nephrology. Paracetamol overdose (Various toxicities: case report). *Reactions Weekly*. **2023**, 1956 (1), s. 423, doi: 10.1007/s40278-023-39036-9.
- 71) Roušar, T., Pařík P., Kučera O., Bartoš M., and Červinková Z. Glutathione reductase is inhibited by acetaminophen-glutathione conjugate in vitro. *Physiol Res*. **2010**, 59(2), s. 225-232, doi: 10.33549/physiolres.931744.
- 72) Rumack, B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Clin. Toxicol*. **2002**, 40(1), s. 3-20, doi: 10.1081/clt-120002882.
- 73) Rumack, B.H., and Bateman D.N. Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)*. **2012**, 50(2), s. 91-98, doi: 10.3109/15563650.2012.659252.
- 74) Saad, M., and Flament J. Paracetamol overdose causing acute kidney injury without hepatotoxicity: a case report. *Int J Emerg Med*. **2024**, 17(1), s. 81, doi: 10.1186/s12245-024-00662-w.
- 75) Saito, C., Zwingmann C., and Jaeschke H. Novel mechanisms of protection against acetaminophen hepatotoxicity in mice by glutathione and N-acetylcysteine. *Hepatology*. **2010**, 51(1), s. 246-254, doi: 10.1002/hep.23267.

- 76) Smilkstein, M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., and Rumack B.H. Efficacy of Oral N-Acetylcysteine in the Treatment of Acetaminophen Overdose. *N Engl J Med.* **1988**, 319(24), s. 1557-1562, doi: 10.1056/NEJM198812153192401.
- 77) Spence, E.E.M., Shwetz S., Ryan L., Anton N., and Joffe A.R. Non-Intentional N-Acetylcysteine Overdose Associated with Cerebral Edema and Brain Death. *Case Rep Gastroenterol.* **2023**, 17(1), s. 96-103, doi: 10.1159/000529169.
- 78) St-Pierre, J., Drori S., Uldry M., Silvaggi J.M., Rhee J., Jager S., Handschin C., Zheng K., Lin J., Yang W., Simon D.K., Bachoo R., and Spiegelman B.M. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell.* **2006**, 127(2), s. 397-408, doi: 10.1016/j.cell.2006.09.024.
- 79) Trumper, L., Girardi G., and Elías M.M. Acetaminophen nephrotoxicity in male Wistar rats. *Arch Toxicol.* **1992**, 66(2), s. 107-111, doi: 10.1007/BF02342503.
- 80) Vacca, M., Allison M., Griffin J.L., and Vidal-Puig A. Fatty Acid and Glucose Sensors in Hepatic Lipid Metabolism: Implications in NAFLD. *Semin Liver Dis.* **2015**, 35(3), s. 250-261, doi: 10.1055/s-0035-1562945.
- 81) Vairetti, M., Di Pasqua L.G., Cagna M., Richelmi P., Ferrigno A., and Berardo C. Changes in Glutathione Content in Liver Diseases: An Update. *Antioxidants (Basel).* **2021**, 10(3), doi: 10.3390/antiox10030364.
- 82) Vigo, M.B., Pérez M.J., De Fino F., Gómez G., Martínez S.A., Bisagno V., Di Carlo M.B., Scazziota A., Manautou J.E., and Ghanem C.I. Acute acetaminophen intoxication induces direct neurotoxicity in rats manifested as astrogliosis and decreased dopaminergic markers in brain areas associated with locomotor regulation. *Biochem Pharmacol.* **2019**, 170, s.113662, doi: 10.1016/j.bcp.2019.113662.
- 83) Vrbová, M., Roušarová E., Brůčková L., Česla P., and Roušar T. Characterization of acetaminophen toxicity in human kidney HK-2 cells. *Physiol Res.* **2016**, 65(4), s. 627-635, doi: 10.33549/physiolres.933158.
- 84) Williams, J.A., and Ding W.X. A Mechanistic Review of Mitophagy and Its Role in Protection against Alcoholic Liver Disease *Biomolecules.* **2015**, 5(4), s. 2619-2642, doi: 10.3390/biom5042619.
- 85) Williamson, K., Wahl M.S., and Mycyk M.B. Direct comparison of 20-hour IV, 36-hour oral, and 72-hour oral acetylcysteine for treatment of acute acetaminophen poisoning. *Am J Ther.* **2013**, 20(1), s. 37-40, doi: 10.1097/MJT.0b013e318250f829.
- 86) Wong, A., Homer N., Dear J.W., Choy K.W., Doery J., and Graudins A. Paracetamol metabolite concentrations following low risk overdose treated with an abbreviated 12-h versus 20-h acetylcysteine infusion. *Clin Toxicol (Phila).* **2019**, 57(5), s. 312-317, doi: 10.1080/15563650.2018.1517881.

- 87) Wong, A., Isbister G., McNulty R., Isoardi K., Harris K., Chiew A., Greene S., Gunja N., Buckley N., Page C., and Graudins A. Efficacy of a two bag acetylcysteine regimen to treat paracetamol overdose (2NAC study). *EClinicalMedicine*. **2020**, 20, s. 100288, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100288.
- 88) Yan, M., Huo Y., Yin S., and Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol*. **2018**, 17, s. 274-283, doi: 10.1016/j.redox.2018.04.019.
- 89) Yarema, M., Chopra P., Sivilotti M.L.A., Johnson D., Nettel-Aguirre A., Bailey B., Victorino C., Gosselin S., Pursell R., Thompson M., Spyker D., and Rumack B. Anaphylactoid Reactions to Intravenous N-Acetylcysteine during Treatment for Acetaminophen Poisoning. *J Med Toxicol*. **2018**, 14(2), s. 120-127, doi: 10.1007/s13181-018-0653-9.
- 90) Zagler, A., Azadpour M., Mercado C., and Hennekens C.H. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*. **2006**, 151(1), s. 140-145, doi: 10.1016/j.ahj.2005.01.055.