

POŠKODENIE PEČENE ALKOHOLOM A LIEKMI

Peter Jarčuška, Mária Zakuciová, Eduard Veseliny

1. interná klinika FNLP a LF UPJŠ, Košice

Alkohol je veľmi častou príčinou poškodenia pečene. Už krátkodobé pitie vedie ku vzniku steatózy, neskôr ochorenie progreduje u časti pacientov do steatofibrózy pečene a cirrhózy pečene. U malej časti pacientov môže vzniknúť hepatocelulárny karcinóm. Kľúčové miesto v progresii alkoholovej choroby pečene má akútna alkoholová hepatitída. V článku je popísaný jej klinický obraz diagnostika a komplikácie.

Pri užívaní liekov existuje viac typov poškodenia pečene. Fulminantná hepatitída je z liekov najčastejšie spôsobená intoxikáciou paracetamolom. Mnohé lieky spôsobujú chronické poškodenie pečene (chronická hepatitída, cholestáza, zmiešaný typ poškodenia, cirhóza a iné). V článku sú diskutované najčastejšie formy poškodenia pečene liekmi

Kľúčové slová: alkoholová choroba pečene, akútna alkoholová hepatitída, poliekové poškodenie pečene.

Kľúčové slová MeSH: choroby pečene, alkoholické – diagnostika, komplikácie; hepatitída alkoholická – diagnostika, komplikácie; hepatitída chronická polieková – klasifikácia.

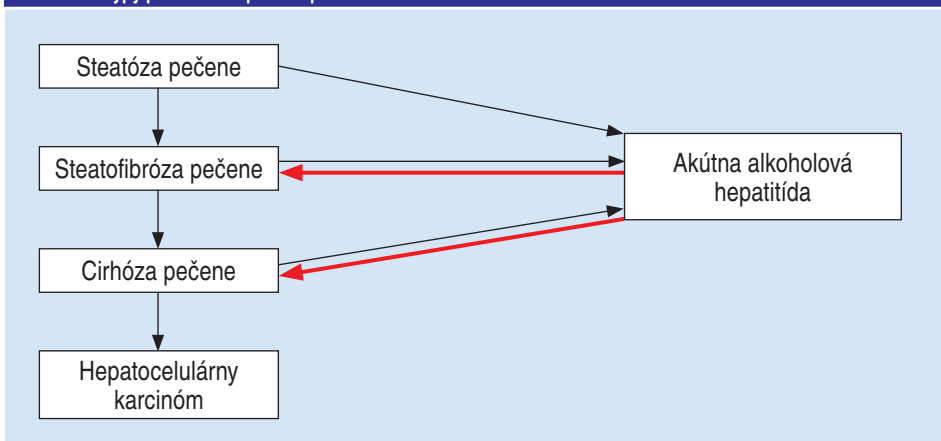
Via pract., 2006, roč. 3 (10): 461–466

Poškodenie pečene alkoholom

Alkohol je v Slovenskej republike najlepšie dostupnou a pomerne dobre spoločensky akceptovanou návykovou látkou. Pri dlhodobom nadmernom konzumovaní alkoholu však môže dôjsť k závažnému poškodeniu pečene. Steatóza pečene sa pri konzumácii alkoholu vyvinie pomerne rýchlo. Už 8 – 10 dňové intenzívne pitie (300 – 600 ml 86 % alkoholu) vedie k stukovaniu pečene, po zastavení pitia v tomto štádiu je steatóza reverzibilná. Pri pokračujúcej konzumácii alkoholu sa steatóza progreduje do steatofibrózy. Zdá sa, že dôležitý impulz pre indukciu fibrogenézy je akútna alkoholová hepatitída, avšak u časti pacientov môže fibróza, či dokonca cirhóza pečene vzniknúť bez atakov akútnej alkoholovej hepatitídy. U predisponovaných osôb po dlhodobom pití sa môže vyvinúť cirhóza pečene, u väčšiny pacientov nachádzame v predchodoch ataky akútnej alkoholovej hepatitídy. Cirhóza pečene je spočiatku mikronodulárna, neskôr môže prejsť do veľkouzlovej cirhózy. V teréne cirhózy pečene môže vzniknúť hepatocelulárny karcinóm, ktorý sa vyskytuje podstatne zriedkavejšie ako pri cirhóze pečene na podklade chronických vírusových hepatitíd. Typy poškodenia pečene sú znázornené na obrázku 1. (1)

Cirhóza pečene sa nevyvinie u všetkých pacientov, konzumujúcich dlhodobo alkohol. Ku jej vzniku sú potrebné predisponujúce faktory, veľkú úlohu zohráva pravdepodobne genetická výbava alkoholika. Priemerná konzumácia alkoholu u mužov s alkoholovou cirhózou pečene bola 160 g v priebehu 8 rokov. Pre vznik cirhózy je veľmi dôležitý aj časový faktor. Cirhóza sa nevyskytuje u pacientov, ktorí pijú kratšie ako 5 rokov, naopak z ťažkých alkoholikov po 21 rokoch pitia ochorenia sa cirhóza vyskytuje približne u polovice (1). Prevalencia alkoholovej cirhózy pečene vo Francúzsku je asi 3 000 prípadov na 106 obyvateľov, pri dlhodobej dennej konzumácii alkoholu 80 g u mužov a 40 g u žien sa zvyšuje na 25 000 prí-

Obrázok 1. Typy poškodenia pečene pri konzumácii alkoholu.



padov na 106 obyvateľov (2). Denné pitie alkoholu je nebezpečnejšie ako striedavá konzumácia alkoholu. U žien sa alkoholová hepatitída a cirhóza vyskytne pri konzumácii alkoholu častejšie ako u mužov. Cirhóza pečene sa skôr vyvinie u podvýživných pacientov v porovnaní s dobre živými (1).

Etanol je v ľudskom organizme odbúraný na acetaldehyd. Táto reakcia je katalyzovaná alkoholdehydrogenázou (ADH), avšak pri dlhodobom pití aj metatol-etanol oxidačným systémom (MEOS). MEOS je indukovateľný alkoholom, čo môže vysvetľovať zlepšenú toleranciu alkoholu u pravidelne pijúcich ľudí s relatívne zdravou pečťou. Aj polymorfizmy ADH 2 a 3 (aktívnejšie formy) majú ochranný vplyv pred toxickým poškodením pečene. Acetaldehyd je pravdepodobne zodpovedný za poškodenie pečene alkoholom. Je extrémne reaktívny a toxický. Viaže sa s fosfolipidmi bunkovej membrány hepatocytu, zvyškami amikokyselín a sufhdrylovými skupinami. Depolymerizuje plazmatické membrány hepatocytu. Zvýrazňuje lipidovú peroxidáciu. Stimuluje tvorbu prokolagénu typu 1 a syntézu fibronektínu z pečťových hviezdicových buniek. Acetaldehyd je metabolizovaný na acetát, reakcia je katalyzovaná aldehyddehydrogenázou. Jeden gram alkoholu ob-

sahuje 7 kcal, nie však nutričné substráty (1). Tvrdý alkohol neobsahuje žiadne bielkoviny, pivo a víno iba minimálne množstvo bielkovín.

Treba poznamenať, že nadmerná konzumácia alkoholu môže zhoršiť priebeh iných ochorení pečene, hlavne chronických vírusových hepatitíd (1).

Akútna alkoholová hepatitída

Zásadné miesto pri progresii pečťového ochorenia u alkoholikov má akútna alkoholová hepatitída. Plne rozvinutý histologický obraz akútnej alkoholovej hepatitídy zahŕňa steatózu pečene, balónovanie pečťových buniek, Malloryho telieska, infiltráty neutrofilov a perivenulárnu/pericelulárnu fibrózu (3). Pri ťažkej alkoholovej hepatitíde nie je väčšinou možné vykonať slepú biopsiu pečene ani laparoskopické vyšetrenie pre zlé hemokoagulačné parametre, väčšinou to však ani nie je nutné, pretože ochorenie má typický klinický priebeh. V anamnéze je veľký konzum alkoholu v posledných mesiacoch pred manifestáciou ochorenia. Pacienti majú často prejavy pečťového zlyhania, častá je bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, leukocytóza, môže sa vyskytnúť aj horúčka. Pravidlom je hepatosplenomegália a výrazný ikterus. Väčšina pacientov má ascites a zna-

Tabuľka 1. Laboratórne nálezy pri akútnej alkoholovej hepatitíde (podľa Ferenciho 2001).**Laboratórne nálezy pri akútnej alkoholovej hepatitíde**

– zvýšené hodnoty GMT
– zvýšený stredný objem erytrocytu
– zvýšené hodnoty AST, ALT, pomer AST/ALT > 2
– zvýšené hodnoty gamaglobulínov
– zvýšené hodnoty IgA
– zvýšená hladina kyseliny močovej
– zvýšená hladina laktátu
– znížená hodnota albumínu
– znížená hodnota protrombínového času (%)
– zvýšené hladiny triglyceridov

Tabuľka 2. Komplikácie akútnej alkoholovej hepatitídy.**Komplikácie akútnej alkoholovej hepatitídy**

– portálna hypertenzia
– krvácanie z ezofágových varixov
– ascites
– hepatorenálny syndróm
– hepatálne zlyhanie, hepatálna encefalopatia
– infekčné komplikácie
– poruchy hemokoagulácie
– poruchy vnútorného prostredia
– akútna pankreatitída
– zriedkavé komplikácie

ky hepatálnej encefalopatie. Plné vyliečenie je veľmi zriedkavé, ochorenie najčastejšie končí ako cirhóza pečene. Mortalita môže dosiahnuť až 75 %. Typický laboratórny nález pri akútnej alkoholovej hepatitíde je v tabuľke 1 (4). Na hodnotenie závažnosti akútnej alkoholovej hepatitídy je vhodné vypočítať Maddreyho diskriminačnú funkciu:

$MDF = \text{hodnota bilirubínu}/17,1 \text{ (mmol/l)} + 4,6 \times \text{protrombínový čas pacienta v sekundách} - \text{protrombínový čas kontroly v sekundách}$.

Pacienti, ktorí majú hodnotu $MDF > 32$ majú ťažkú alkoholovú hepatitídu, ktorá má zlú prognózu (5). Nemocničná mortalita týchto pacientov dosahuje až 75 %, hlavne v dôsledku komplikácií, ktoré sú uvedené v tabuľke 2.

Prvým krokom v liečbe akútnej alkoholovej hepatitídy je abstinencia, bez nej nemožno dosiahnuť dlhodobé zlepšenie klinického stavu. Často krát to však býva najťažší krok v liečbe pacienta. Zásadné miesto v liečbe akútnej alkoholovej hepatitídy majú kortikoidy. *Prednison* v dávke 40 mg denne podávaný 28 dní môže zlepšiť nemocničnú mortalitu pacientov s ťažkým stupňom akútnej alkoholovej hepatitídy. Liečba kortikoidmi však nie je prijímaná bez výhrad, mnohí pacienti môžu zomrieť na komplikácie kortikoterapie, hlavne na infekcie (6). Neoddeliteľnou súčasťou liečby je zlepšenie výživy pacienta. Cabré

a spol. (2000) zisťovali u pacientov s ťažkým stupňom akútnej alkoholovej hepatitídy efektívnosť enterálnej výživy v porovnaní s kortikoterapiou. Pacienti liečení kortikoterapiou boli povzbudzovaní, aby konvenčnou diétou prijali cca 2 000 kcal denne, čo sa však u väčšiny pacientov nepodarilo. Dávky prednisonu boli znižované tak, aby liečba bola ukončená do 2 týždňov. Druhá skupina pacientov dostávala totálnu enterálnu výživu nazogastrickou sondou, denná enterálna výživa obsahovala 2 000 kcal. Nemocničná mortalita bola v oboch skupinách pacientov približne rovnaká. Po prepustení do ambulantnej starostlivosti boli pacienti sledovaní ešte jeden rok. Bola zaznamenaná štatisticky významne nižšia mortalita v priebehu ročného sledovania v skupine pacientov liečených enterálnou výživou, pričom 7 z 10 úmrtí v skupine pacientov liečených kortikoidmi nastalo v priebehu prvých 6 týždňov po prepustení z nemocnice a 9 z 10 pacientov liečených kortikoidmi zomrelo počas ročného sledovania na infekčné komplikácie. Aj nutnosť hospitalizácie v priebehu ročného sledovania bola častejšia v skupine pacientov, liečených kortikoidmi (7). Uvedená štúdia potvrdila význam včasnej enterálnej výživy pre pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou.

Aj podávanie *pentoxifylínu*, ktorý je inhibítorom syntézy tumor necrosis faktora alfa, zlepšuje prežívanie pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou. Dochádza k zníženiu výskytu hepatorenálneho syndrómu približne štvornásobne, čo je asociované so znížením nemocničnej mortality z 46 na 25 % (8). Efekt hepatoprotektívnej liečby pri akútnej alkoholovej hepatitíde nie je dostatočne overený medicínou dôkazov.

Akútna alkoholová hepatitída vedie k zvýšeniu portálneho tlaku a k vzniku portálnej hypertenzie. Môže dôjsť ku krvácaniu z ezofágových varixov, mortalita pri krvácaní z ezofágových varixov dosahuje približne 20 %. Optimálnou liečbou krvácania z ezofágových varixov je endoskopická liečba v kombinácii s farmakoterapiou. Pri endoskopicko- liečbe preferujeme bandáž ezofágových varixov pred sklerotizáciou, z farmakologickej liečby sa v našich končinách pre cenové výhody preferuje *terlipressin* dávke 1 mg 4 – 6 x denne, liečba by mala trvať 2 – 5 dní. Pri nevládnuteľnom krvácaní z ezofágových varixov prichádza do úvahy zavedenie transjugulárnej intrahepatálnej portosystémovej spojky – TIPS. Podľa potreby ordinujeme krvné transfúzie a plazmaexpandery. Pravidlom by mala byť antibiotická liečba, ktorá znižuje počet infekčných komplikácií a zlepšuje prognózu pacienta. Disacharidy (laktulóza, laktitol), ktoré sa nedokážu vstrebať podávame, aby sme zabránili vzniku hepatálnej encefalopatie.

Závažnou komplikáciou akútnej alkoholovej hepatitídy je vznik ascitu, ktorý má charakter transudá-

tu. Vždy treba vykonať minimálne probatórnu punkciu, v ascite vyšetrujeme absolútny počet leukocytov a granulocytov, vnútorné prostredie (celkové bielkoviny, albumín, cholesterol, glukóza, bilirubín, amylázy), kultiváciu, citlivosť a cytológiu. Prvým krokom v liečbe ascitu je obmedzenie príjmu sodíka v strave, pacienti by mali prijímať maximálne 5 – 7,5 g sodíka denne, množstvo prijatého sodíka v potrave by logicky nemalo prevýšiť odpad sodíka v moči. Niektorí autori odporúčajú redukovať množstvo tekutín denne na cca 1 liter, iní sú pri prijímaní tekutín benevolentnejší, denný príjem tekutín by však nemal prevýšiť 1 500 ml s výnimkou špeciálnych prípadov. Cirhotici s ascitom by nemali dostávať nefrotoxické lieky. Aj keď u veľmi malej časti pacientov môžu tieto režimové opatrenia viesť k regresii ascitu, väčšina cirhotikov vyžaduje okrem režimových opatrení aj aplikáciu diuretickej liečby. Liekom voľby na liečbu cirhotického ascitu je *spironolakton*, ktorý kompetitívne inhibuje tubulárny efekt aldosterónu. Spironolakton je po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne metabolizovaný na množstvo aktívnych komponentov, ktoré sú pevne viazané na bielkoviny a iba veľmi pomaly uvoľňované. Jeho efekt po nasadení sa teda objaví pozvoľna a natriuréza bude stúpať až po 2 – 4 dňoch. Maximálna dávka spironolaktonu denne by nemala presiahnuť 400 mg. Závažným nežiaducim účinkom liečby spironolaktom je gynekomastia, ktorá môže byť u muža asociovaná s výraznou bolesťou, v týchto prípadoch možno spironolakton nahradiť *amiloridom* v dávke 10 – 15 mg denne.

Ďalšou skupinou liekov, používaných na liečbu ascitu sú slučkové diuretiká, klasickým zástupcom tejto skupiny liekov je *furosemid*, ktorý môže zvýšiť vylučovanie sodíka až o 30 %. Počas diuretickej liečby treba sledovať hmotnosť pacienta, diurézu, natriurézu, hodnoty minerálov v sére a hodnoty urey, kreatinínu a glomerulárnej filtrácie. Liečba by mala viesť k poklesu hmotnosti, optimálny je pokles o 300 – 500 mg denne, u pacientov s masívnymi edémami dolných končatín aj vyšší. Mala by sa zvyšovať diuréza a natriuréza. Treba zdôrazniť, že pri maximálnej diuretickej liečbe sa objavujú nežiaduce účinky až u polovice pacientov, preto by mal liečbu manažovať skúsený lekár. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí minerálny rozvrat, hlavne hyponatremia, môžeme sa stretnúť s hypokalémiou, ale pri veľkých dávkach spironolaktonu aj s hyperkalémiou. Častým javom je aj vzostup sérových hodnôt nebielkovinového dusíka, môže sa objaviť dokonca aj hepatorenálny syndróm. V týchto prípadoch treba liečbu prerušiť či dokonca vysadiť, pacienta naďalej monitorovať, u väčšiny pacientov je nutné znížiť príjem tekutín. Pri neadekvátnej diuretickej liečbe sa zvyšuje aj frekvencia výskytu hepatálnej encefalopatie. Treba podotknúť, že po odznení akútnej

alkoholovej hepatitídy môže ascites vymiznúť a u abstínujúcich pacientov sa viac neobjaví.

U cirhotikov v dôsledku reaktívnej ascitu môže dôjsť ku vzniku tenzného ascitu alebo refraktérneho ascitu. Tenzný ascites spôsobuje pacientovi nepríjemné pocity napínaním prednej brušnej steny a tlakom na intraabdominálne uložené orgány. Refraktérny ascites zahŕňa 2 podskupiny cirhotikov s ascitom.

Ascites rezistentný na diuretickú liečbu je cirhotický ascites, ktorý nereaguje na obmedzenie príjmu sodíka pod 50 mmol/deň a intenzívnu diuretickú liečbu spironolaktomom v dávke 400 mg denne a furosemidom v dávke 160 mg denne počas minimálne 4 dní.

Ascites neliečiteľný diuretikami je cirhotický ascites, pri ktorom nie je možné podať efektívnu dávku diuretík pre vznik komplikácií, asociovaných s ich podaním: hepatálna encefalopatia, vzostup kreatinínu nad 177 μmol/l, vznik hyponatrémie s poklesom sérových hladín sodíka o viac ako 10 mmol/l na hladiny nižšie ako 125 mmol/l alebo vzostup hladín draslíka nad 6 mmol/l, či pokles pod 3 mmol/l (10). Pri spontánnej natriuríze pod 5 mmol/24 hodín bude diuretická liečba pravdepodobne neefektívna a v tomto prípade je potrebné využiť iné možnosti liečby ascitu. Pri tenznom ascite, refraktérnom ascite, alebo ascite rezistentnom na diuretickú liečbu preferujeme paracentézu. Ak je paracentéza menšia ako 5 litrov, možno podať akýkoľvek plazmaexpander (roztoky želatíny, dextrans, albumín) alebo terlipressin, pri veľkobjemovej paracentéze preferujeme albumín v dávke 8g/l evakuovaného ascitu, podanie ostatných plazmaexpanderov je asociované so zvýšením cirkulačnej dysfunkcie a mortality. Alternatívnou liečbou je ultrafiltrácia ascitu alebo TIPS (9).

Závažnými komplikáciami, ktoré sa vyskytujú u pacientov s akútnou alkoholovou hepatitídou a ascitom sú spontánna baktériová peritonitída a hepatorenálny syndróm. Pri akútnej alkoholovej hepatitíde do-

chádza k pomnoženiu baktérií v čreve s ich následnou translokáciou do mezenterických lymfatických uzlín. V kolonizovaných lymfatických uzlinách môže vzniknúť ruptúra, ktorá vedie k invázii mikroorganizmov do ascitu. Pri neadekvátnej zabiľajúcej schopnosti peritoneálnych makrofágov vznikne spontánna baktériová peritonitída. Klinický obraz spontánnej baktériovej peritonitídy je nešpecifický, niekedy sa môžu vyskytnúť subfebrility či bolesti brucha. Najčastejšie vykultivovanými mikroorganizmami sú gramnegatívne tyčinky, hlavne *E. coli*. Diagnostické kritériá pre spontánnu baktériovú peritonitídu sú veľmi jednoduché: viac ako 250 neutrofilov/mm³ ascitickej tekutiny (v prípade nemožnosti stanoviť absolútny počet neutrofilov > ako 500 leukocytov/mm³ ascitickej tekutiny) a/alebo pozitívna baktériová kultivácia ascitu.

Spontánna baktériová peritonitída má 3 formy, ktoré sú znázornené v tabuľke 3. Bacterascites má vynikajúcu prognózu. „Klasický“ typ spontánnej baktériovej peritonitídy a „culture negative neutrocytic ascites“ majú podstatne vyššiu mortalitu a vzájomne sa prognosticky prakticky nelíšia. Spontánna baktériová peritonitída sa vyskytuje hlavne pri akútnej alkoholovej hepatitíde alebo alkoholovej cirhóze pečene. Liekom voľby spontánnej baktériovej peritonitídy je *cefotaxim* (Claforan, Cefotaxim) v dávke 2 g každých 8 – 12 hodín, liečba trvá 5 dní. V liečbe môžu byť použité aj iné cefalosporíny v štandardných dávkach. *Amoxicilin-klavulanát* a *chinolóny* môžu byť podávané okrem parenterálnej cesty aj perorálne v štandardných dávkach s veľmi dobrou efektívnosťou. Najlepšou prevenciou spontánnej baktériovej peritonitídy je mobilizácia ascitu. Antibiotiká podávame profylakticky pri krvácaní z hornej časti tráviaceho traktu a po epizóde infekcie ascitu. Celková nemocničná mortalita pacientov so spontánnou baktériovou peritonitídou je 20 – 40 %, rok preživa len 30 – 40 % pacientov (9).

Lagosa®

150 mg silymarínu v 1 dražé¹

... sila prírody vo vašich rukách



Literatúra:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Lagosa, www.sukl.sk, 1. 9. 2006

Skrátená informácia o lieku:

Názov: Lagosa®. **Účinná látka:** silymarín 150 mg v 1 dražé. **Indikácie:** Toxiccko-metabolické poškodenie pečene: steatóza pečene, poškodenie alkoholom, xenobiotikami, liekmi, otravy hubami a pod. Podporná liečba pri chronických chorobách pečene: chronická hepatitída, cirhóza pečene. **Dávkovanie a spôsob podania:** Obvyklé dávkovanie je 3 - 6 mg silymarínu na kg telesnej hmotnosti denne. **Dospelí:** obvykle 1 dražé 2-krát (event. 3-krát) denne po jedle. Dražé sa prehltnú celé, nerozhryzené, zapijajú sa malým množstvom tekutiny. Interval medzi jednotlivými dávkami má byť minimálne 4 hodiny. Liečba počiatočnou dávkou trvá 1 - 6 týždňov, po zlepšení stavu možno dennú dávku znížiť o tretinu až polovicu. Celkove liečba môže trvať 3 mesiace až 1 rok pri pravidelných kontrolách zdravotného stavu lekárom. **Kontraindikácie:** Liek sa nepodáva pri známej alergii na niektorú z jeho zložiek, nepodávať deťom do 5 rokov. Špeciálne upozornenie: Počas liečby treba dodržiavať odporúčaný hepatoprotektívny režim. Nepožívať alkoholické nápoje. **Interakcie:** Interakcie s inými liečivami nie sú známe. **Tehotenstvo a laktácia:** Pokusy na zvieratách nepreukázali žiadne toxické, resp. teratogénne účinky. Skúsenosti v tehotenstve a pri dojčení zatiaľ nie sú. Z tohto dôvodu treba zvážiť priaznivý liečebný efekt a potenciálne riziko pre plod. **Nežiaduce účinky:** Liek sa zvyčajne dobre znáša. Príležitostne sa môže objaviť ľahšia hnačka alebo kožná vyrážka. Po vysadení lieku tieto prejavy vymiznú. **Balenie:** 25, 50 alebo 100 dražé. **Registračné číslo:** Lagosa® 80/0355/96-S. **Dátum poslednej revízie textu:** február 2005. **Spôsob výdaja:** na lekársky predpis. **Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na www.sukl.sk alebo na adrese:**



Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, Slovensko, P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, Tel.: 02/44 88 99 20, www.worwagpharma.sk, e-mail: info@worwag.sk

Hepatorenálny syndróm je funkčné zlyhanie obličiek v priamej príčinnej súvislosti s ochorením pečene. Existujú 2 typy hepatorenálneho syndrómu:

1. typ s rýchlou progresiou retencie dusíkatých látok, pričom sérové hladiny kreatinínu sa v priebehu 2 týždňov zdvojnásobia na hodnoty > 220 µmol/l a so zlou prognózou a
2. typ s pomalou progresiou, podstatne lepšou prognózou. Neliečený hepatorenálny syndróm má počas desaťtýždňového sledovania 90 % mortalitu. V liečbe hepatorenálneho syndrómu používame kombináciu terlipressinu a albumínu, ktorá prakticky vždy vedie k zlepšeniu renálneho nálezu a znižuje nemocničnú mortalitu na 50 %, alternatívou je založenie TIPS-u (9, 10, 11).

Hepatálna encefalopatia sa pri ťažkej forme akútnej alkoholovej hepatitídy vyskytuje prakticky vždy. Pri 4. stupni hepatálnej encefalopatie sa vyskytuje hepatálna kóma, pri treťom stupni má pacient somnolenciu alebo sopor, medzi prvým a druhým stupňom rozhodnú okrem klinického obrazu aj grafické testy. Patofyziológia hepatálnej encefalopatie je multifaktoriálna, ústrednú úlohu však pravdepodobne hrá zvýšená hodnota amoniaku. Pacienti s hepatálnou encefalopatiou by mali mať znížený príjem bielkovín (resp. v hepatálnej kóme by mali dostávať iba roztoky glukózy a kryštaloidov). Disacharidy (*laktulóza a laktitol*), ktoré sa nedokážu vstrebať, zrýchlia pohyb čreva a znížia aj rezorpciu amoniaku z čreva, mali by byť dávkované tak, aby pacient mal 2 – 4 redšie stolice denne. V liečbe je využívaná aj selektívna dekontaminácia čreva (*neomycin, rifaximín, chinolóny, metronidazol*) (1). Perspektívne je aj použitie probiotík.

Alkoholová cirhóza pečene

Alkoholová cirhóza pečene je záverečnou fázou poškodenia pečene alkoholom. Väčšinou vzniká po atakoch akútnej alkoholovej hepatitídy, ťažká akútna alkoholová hepatitída vo viac ako 95 % prechádza do cirhózy pečene (4). Zásadný význam má dlhodobá abstinencia pacientov, iba u malej časti abstínujúcich pacientov dochádza ku dekompenzácií základného ochorenia alebo vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Pacienti, ktorí nedokážu abstinovať, majú opakované ataky akútnej alkoholovej hepatitídy, dochádza k dekompenzácií ochorenia a vo veľmi krátkom čase zomierajú na hepatálne zlyhanie. Hepatoprotektívna liečba pri alkoholovej cirhóze je sporná. Mnoho pacientov je pri určení diagnózy cirhózy malnutričných, zásadný význam má kalorická strava. Odporúčaný je príjem bielkovín 1 – 1,5 g/kg hmotnosti denne a kalorický príjem 25 – 40 kcal/kg hmotnosti denne. U ťažko malnutričných cirhotikov je odporúčaná suplementácia aminokyselín. Ak nedokážeme dostať príjem energie a bielkovín za

Tabuľka 3. Druhy spontánnej baktériovej peritonitídy.

Typ spontánnej BP	Dg. kritériá
„klasická“ spontánna BP	Pozitívna kultivácia ascitu > 250 neutrofilov/mm ³ v ascitickej tekutine
CNNA	Negatívna kultivácia ascitu > 250 neutrofilov/mm ³ v ascitickej tekutine
Bacterascites	Pozitívna kultivácia ascitu < 250 neutrofilov/mm ³ v ascitickej tekutine

Tabuľka 4. Poškodenie pečene liekmi.

Typ poškodenia pečene	Lieky, spôsobujúce poškodenie (najčastejšie príčiny)
Mierna elevácia hepatálnych testov	Statíny, antibiotiká, antidepresíva, perorálne antidiabetiká, chinidín, aspirín a iné
Steatóza, steatohepatitída	Totálna parenterálna výživa, metotrexát, grizeofulvín, tamoxifén, valproát, amiodaron
Cholestáza	Chlorpromazín, erytromycín, amitryptilín, karbamazepín, ampicilín, rifampicín, amoxicilínklavulanát, estradiol, hormonálna antikoncepcia, hormonálna substitučná liečba, anabolické steroidy, amiodaron, haloperidol, tetracyklín, antiepileptiká, kaptopril
Akútna hepatitída	Paracetamol, fenytoín, aspirín, izoniazid, nesteroidné antiflogistiká, halotán amoxicilínklavulanát
Akútna nekróza pečene, možné fulminantné zlyhanie pečene	paracetamol, halotan, antituberkulotiká, nesteroidné antiflogistiká, antidepresíva, amiodaron, ectasy
Chronická hepatitída	Minocyklín, nitrofurantoin, fenytoín, propiltiouracil, fenofibrát, ecstáza
Fibróza, cirhóza pečene	Metotrexát, amiodaron, metyldopa
Budd-Chiariho syndróm, venookluzívna choroba	Hormonálna antikoncepcia, busulfan
Stenózy žilových ciest	Floxuridín
Fokálna nodulárna hyperplázia, adenóm	Pohlavné hormóny
Hepatocelulárny karcinóm	Anaboliká, danazol

bezpečí stravou, zvolíme enterálnu výživu, pričom u drvivej väčšiny pacientov postačuje polymérna enterálna výživa (12). Prognóza pacientov závisí od komplikácií, mnohé z nich boli popísané vyššie.

Ak napriek polročnej abstinencii pretrvávajú prejavy hepatálnej insuficiencie, môžeme pacienta so stredne pokročilou alkoholovou cirhózou zaradiť na čakaciu listinu pre transplantáciu pečene. Je však potrebné podotknúť, že určitá časť pacientov začne po úspešnej transplantácii znova piť a dôjde k recidíve alkoholovej choroby v transplantovanej pečeni. Preto by mala byť transplantácia pečene u pacientov s alkoholovou cirhózou pečene vždy dôkladne zvážená (1).

Poliekové poškodenie pečene

Každý liek môže viesť k poškodeniu pečene. Existuje niekoľko typov poškodenia pečene liekmi, sú uvedené v tabuľke 4. Treba podotknúť, že niektoré lieky (*amoxicilínklavulanát, amiodaron, hormonálna antikoncepcia* a pod.) môžu spôsobiť rozličné typy hepatálneho poškodenia. Približne 2 % žltáčiek, vyžadujúcich hospitalizáciu v USA, je spôsobených liekmi (1). Existuje viacero rizikových faktorov pre poškodenie pečene liekmi: predchádzajúce ochorenie pečene, vyšší vek, ženské pohlavie, polypragmázia, kontrastné röntgenologické vyšetrenie. Poliekové poškodenie pečene sa zriedkavo vyvinie u zdravých detí, pretože majú výbornú regeneračnú

schopnosť pečene, výnimkou je predávkovanie liekmi. Poškodenie pečene liekmi je najčastejšie neúmyselné, veľmi zriedkavo sa vyskytuje úmyselné poškodenie pečene, najčastejšie pri užití paracetamolu v suicidálnom pokuse. Polieková reakcia najčastejšie nastáva 5 – 90 dní po začatí užívania liekov, potvrdením poliekového poškodenia pečene je pokles aktivity hepatálnych testov do 8 dní po začatí užívania liekov. Úmyselná reexpozícia z logických dôvodov neprichádza do úvahy, opätovný vzostup hepatálnych testov pri neúmyselnej reexpozícii potvrdí diagnózu.

V diferenciálnej diagnóze poliekového poškodenia pečene je potrebná detailná anamnéza, zameraná na prechádzajúce rizikové faktory ochorenia pečene. Pýtame sa na všetky užívanie lieky, dĺžku ich podávania, dávkovanie a klinické prejavy, ktoré sa v priebehu liečby vyskytli. V diferenciálnej diagnostike by sme mali vylúčiť ako príčinu pečeneového ochorenia hepatitídu A, B, C, D, autoimunitnú hepatitídu, biliárne ochorenia pečene, nealkoholovú steatózu pečene či alkoholovú chorobu pečene. Diagnostika poliekového poškodenia pečene je zložitejšia u pacientov s preexistujúcim hepatálnym poškodením.

Fulminantným pečeneovým zlyhaním nazývame klinickú situáciu, pri ktorom sa pri akútnom ochorení pečene objavia prejavy hepatálnej encefalopatie vo veľmi krátkom časovom období (maximálne do 8 týždňov) od objavenia sa prvých symp-

tómov pečeneového ochorenia. Veľmi často však termín fulminantné (akútne) pečeneové zlyhanie zahŕňa akútne ochorenie pečene komplikované hepatálnou encefalopatiou s poklesom hladín koagulačných faktorov. Prvým prejavom fulminantného zlyhania pečene je slabosť, únava a nauzea. Zakrátko sa objaví ikterus a neskôr aj prejavy hepatálnej encefalopatie. Niekedy však prejavy hepatálnej encefalopatie môžu predbehnáť objavenie sa ikteru. V ďalšom priebehu sa prehlbuje ikterus a zhoršuje sa hepatálna encefalopatia. Sérové aminotransferázy sú väčšinou výrazne elevované, zvýšenie gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy je nespecifické, sérové hladiny albumínu môžu byť normálne (13). Častou príčinou fulminantného zlyhania pečene je suicidálne užitie *paracetamolu*, k fulminantnému zlyhaniu pečene môže viesť jednorazové užitie 5 g paracetamolu, v prípade užitia liekov, ktoré akcelerujú paracetamolom indukovanú nekrózu pečene (ako napr. fenobarbital) aj nižšia dávka paracetamolu (14). Vo Veľkej Británii je 58,2 % všetkých fulminantných zlyhaní pečene spôsobených paracetamolom, v USA 20 % a v Španielsku iba 2,3 % (15). Na Slovensku sú suicidálne intoxikácie paracetamolom zatiaľ zriedkavé, ale pravdepodobne ich bude pribúdať.

Pri včasne diagnostikovanej intoxikácii paracetamolom treba podať živočíšne uhlie, na výplach žalúdka sú rozporuplné názory. Ďalším krokom je podanie N-acetylcysteínu, ktorý možno podať intravenózne alebo perorálne. Pri nepriaznivom priebehu fulminantného zlyhania pečene môžeme pacienta indikovať na transplantáciu pečene (16). Aj intoxikácia inými liekmi (antituberkulotiká, antidepresíva, nesteroidné antiflogistiká, anestetiká a iné), chemikáliami (chlórované uhľovodíky, chloroform a iné), dokonca aj herbálnymi prípravkami, dostupnými v lekárnach bez lekárskeho predpisu, môže viesť k fulminantnému zlyhaniu pečene. Fulminantná hepatitída sa môže vyskytnúť aj po aplikácii drog, napr. extáza (17).

Andrade a spol. (2005) popísali 461 prípadov poliekové poškodenia pečene, ktoré boli hlásené do španielskeho registra v priebehu 10 rokov. 258 pacientov malo hepatocelulárne poškodenie, 89 pacientov cholestatické poškodenie a 99 pacientov zmiešaný typ poškodenia. Najčastejšie bolo poliekové poškodenie pečene spôsobené amoxicilínklavulanátom (59 prípadov, 1 transplantácia, 1 úmrtie), ebrotidínom (22 prípadov, 1 úmrtie), kombináciou izoniazid, rifampicin, pyrazinamid (22 prípadov, 5 úmrtí), ibuprofenom (18 pacientov, 1 úmrtie), flutamidom (17 pacientov, 4 úmrtia), tiklopidínom (13 pacientov) a diklofenakom (12 pacientov) (18). Register pacientov majú k dispozícii aj lekári v USA (DILIN – Drug-Induced Liver Injury Network).

Amoxicilínklavulanát je pravdepodobne jednou z najčastejších príčin poliekové poškodenia pečene. Frekvencia závažného poškodenia pečene podľa dostupných literárnych údajov pri jeho užívaní je 1 : 56 000 – 1 : 200 000 preskripcií. Liek môže spôsobiť hepatocelulárne aj cholestatické poškodenie pečene. Pri poliekovom poškodení pečene nachádzame niekedy hepatálnu komorbidity alebo užívanie iných liekov (najčastejšie paracetamol, gentamycin a cefalexín). Poškodenie pečene sa môže vyskytnúť už v prvom týždni užívania lieku, ale aj po siedmich týždňoch od začatia terapie. Poškodenie pečene sa najčastejšie vyskytuje u starších ľudí v 7. a 8. decéniu, u mužov je častejšie ako u žien. Poškodenie pečene môže byť aj fatálne, v Austrálii z 314 pacientov s poliekovým poškodením pečene po amoxicilínklavulanáte zomrelo 9. Pri užívaní amoxicilínklavulanátu je odporúčané monitorovanie transamináz, alkalické fosfatázy a bilirubínu v prvých dvoch týždňoch liečby a vo 4. alebo 5. týždeň po začatí liečby, hlavne u starších pacientov (19).

Statíny sú v súčasnosti často používanými liekmi, ktoré dokážu nielen znížiť hladiny cholesterolu a LDL cholesterolu, ale znižujú aj výskyt infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod. Frekvencia závažnejšieho poškodenia pečene (ALT > 3 násobok hornej hranice normy) je asi v 0,5 – 3 % liečených pacientov. Akútne zlyhanie pečene sa vyskytuje u asi u 1 z milióna liečených pacientov ročne (20). Na druhej strane sa statíny používajú s efektom u pacientov s nealkoholovou steatózou pečene a hypercholesterolemiou, u väčšiny pacientov poklesnú hladiny cholesterolu a LDL cholesterolu a často aj hepatálne testy. Pri liečbe statínmi je odporúčané monitorovanie hepatálnych testov pred liečbou, 3 mesiace po jej začatí a potom približne každých 6 mesiacov.

Pri liečbe *amidaronom*, ktorý sa používa pri fibrilácii predsiení alebo komorovej tachykardii, sa často objaví elevácia hepatálnych testov, ktorá vymizne týždeň až mesiac po ukončení liečby. Vážnejšie poškodenie pečene sa vyskytuje asi u 1 % liečených pacientov,

môže ísť o akútne zlyhanie pečene, ale aj cirhózu pečene, ktorá vzniká v dôsledku dlhodobej akumulácie lieku v pečeni. Z antibiotík okrem amoxicilínklavulanátu vedú k poliekovému poškodeniu najčastejšie *izoniazid* (hlavne v kombinácii s *rifampicínom* a *pyrazinamidom*), liek spôsobuje akútnu hepatitídu. Poliekové poškodenie bolo v minulosti časté po *nitrofurantoin* a *tetracyklíne*. Vážnejšie poškodenie pečene (hepatitída) sa môže zriedkavo vyskytnúť pri *nesteroidných antiflogistikách*, avšak akútne zlyhanie pečene alebo cirhóza sa pri ich užívaní vyskytujú výnimočne. Poškodenie pečene sa vyskytuje pri nadmernom užívaní vitamínu A, hlavne u pacientov so zvýšeným konzumom alkoholu. Aj používanie prípravkov prírodnej medicíny môže viesť k zlyhaniu pečene (1).

Hepatotoxicita sa často vyskytuje pri užívaní chemoterapie, pričom onkologická liečba vedie k rôznym typom poškodenia pečene, napr. akútna hepatitída (*doxorubicín*), akútna nekróza pečene (*cyklofosfamid*), cholestáza (*6-merkaptopurín*), stetaóza pečene (*cis-platina*), stenóza žilových ciest (*floxuridín*), veno-okluzívna choroba (*busulfan*). Kombinácia 2 hepatotoxických liekov môže potencovať hepatotoxicitu (*6-merkaptopurín + doxorubicín*). Onkológ indikujúci liečbu hepatotoxickými liekmi môže byť medzi dvoma mlyniskými kameňmi – na jednej strane očakáva pozitívny efekt chemoterapie, na druhej strane užívanie liečby môže byť limitované jej hepatotoxicitou. Pri závažnej hepatotoxicite chemoterapiu predčasne ukončíme, pri miernej hepatotoxicite je rozhodnutie o pokračovaní liečby individuálne, závisí od efektu liečby, pokročilosti ochorenia a pridružených chorôb. Treba povedať, že chemoterapia môže viesť k aktivácii viacerých ochorení pečene, hlavne vírusových hepatítid.

Poliekové poškodenie pečene môže zhoršiť prognózu pacientov, či dokonca viesť k ohrozeniu života. Lieky s potenciálnou hepatotoxicitou by mali byť preto ordinované opatrne, hlavne pacientom s preexistujúcim ochorením pečene.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.
1. interná klinika FNLP a LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
e-mail: petjarc@yahoo.com

Literatúra

1. Sherlock S, Dooley J. Nemoci jater a žlučových cest. Překlad jedenáctého vydání. Oxford, Blackwell Publishing 2004, 703 s.
2. Jarčuška P, Oltman M, Gürtler L. Cirhóza pečene. In: Ďuriš I, Hulín I, Bernadič M. (Eds.): Princípy internej medicíny. Bratislava, SAP 2001, s. 1131–1147.
3. Leifkowitz JH. Histological hallmarks of alcoholic hepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H. (Eds.) Stetohepatitis (NASH and ASH). Falk Symposium 121. Dordrecht – Boston – London, Kluwer Academic Publisher 2001, s. 215–226.
4. Ferenci P. Clinical spectrum of alcoholic steatohepatitis. In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H. (Eds.) Stetohepatitis (NASH and ASH). Falk Symposium 121. Dordrecht – Boston – London, Kluwer Academic Publisher 2001.
5. Leuschner U, James OFW, Dancygier H. (Eds.) Stetohepatitis (NASH and ASH). Falk Symposium 121. Dordrecht – Boston – London, Kluwer Academic Publisher 2001, s. 238–243.
6. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology, 75, 1975, s. 193–199.
7. Taieb J, Mathurin P, Poynard T. Alcoholic hepatitis: steroids yes? In: Leuschner U, James OFW, Dancygier H. (Eds.) Stetohepatitis (NASH and ASH). Falk Symposium 121. Dordrecht – Boston – London, Kluwer Academic Publisher 2001.
8. Leuschner U, James OFW, Dancygier H. (Eds.) Stetohepatitis (NASH and ASH). Falk Symposium 121. Dordrecht – Boston – London, Kluwer Academic Publisher 2001, s. 317–321.
9. Cabré E, Rodríguez-Iglesias P, Cabballería J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. Hepatology, 32, 2000 s. 36–42.