

45. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI  
Hepatológia 2017: *Životný štýl a pečeň*  
Donovaly, 17.5.2017 – 20.5. 2017

# **Liekové poškodenie pečene a poškodenie výživovými doplňkami a inými prípravkami**

Helena Glasová, Svetlana Adamcová-Selčanová,  
Jana Badinková, Jozef Glasa

SZU v Bratislava  
FNsP Banská Bystrica

# Liekmi indukované poškodenie pečene

- = poškodenie pečene, ktoré vzniká v príčinnej súvislosti s užívaným liekom (liečivom, liečivami)
- pomerne zriedkavé (?) v bežnej populácii
- pomerne častá príčina poškodenia pečene u pacientov;
- zvažit' vždy v dif. dg. ochorenia/poškodenia pečene
- môže napodobniť klinický obraz ochorenia/poškodenia pečene akejkol'vek etiológie
- význam informácií o liekoch/liečivách (SPC, databázy)
- význam expertného posúdenia (klinický farmakológ, toxikológ, hepatológ) – liekové informačné/toxikologické centrum
- dopady na vývoj nových liekov - deregistrácia

# Rizikové faktory liekového poškodenia pečene

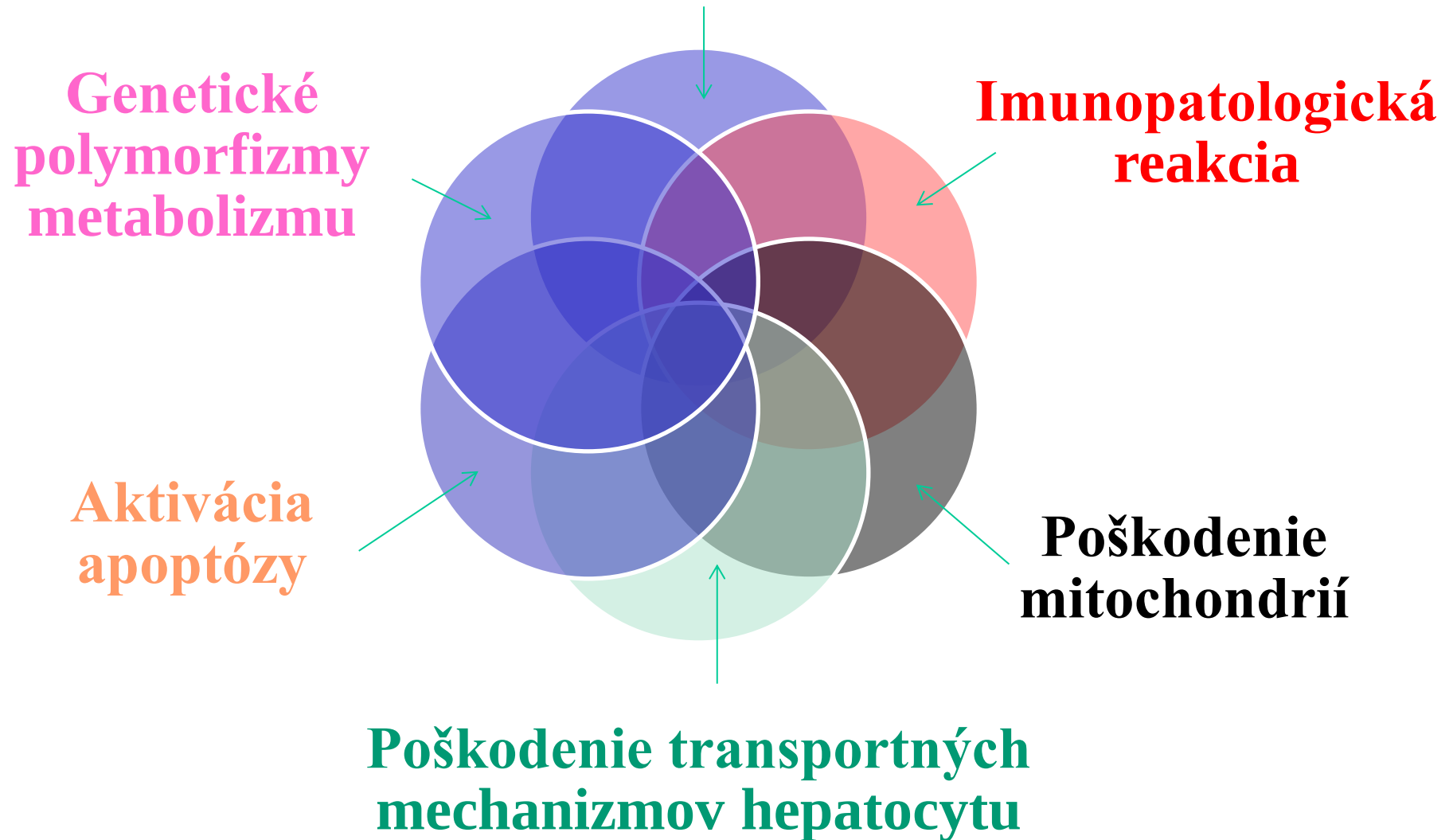
- vek – detský, starší
- pohlavie – ženské
- rasa
- nutričný stav – obezita, kachexia
- závažné systémové ochorenie
- ťažký klinický stav
- poruchy imunitného systému - alergia, autoimunita
- genetická predispozícia
- abúzus – alkohol, iné návykové látky
- liekové interakcie
- polyfarmakoterapia
- polypragmázia

# Mechanizmy liekového poškodenia pečene

Predvídateľné – závislé od dávky – napr. paracetamol

Nepredvídateľné - idiosynkratické

## Priama cytotoxicita



# Diagnostika liekového poškodenia pečene

- ✓ **starostlivá lieková anamnéza** → zistenie a zdokumentovanie časovej súvislosti (*časové kritériá*) medzi podaním lieku a vznikom poškodenia pečene, resp. ústupom príznakov ochorenia po vysadení lieku
- ✓ ***klinické kritériá***: **rizikové faktory, charakteristický klinický obraz a laboratórny nález**
- ✓ preštudovať **údaje o lieku** v informácii od výrobcu (**SPC**), v odborných publikáciách + v **špecializovaných liekových databázach**
- ✓ **pri podozrení na intoxikáciu / metabolický polymorfizmus**  
→ **stanovenie plazmatickej hladiny liečiva/metabolitov/genotypizácia**
- ✓ **konzultácia ambulancie alebo oddelenia klinickej farmakológie, toxikologického/liekového informačného centra**
- ✓ **laboratórne a iné pomocné vyšetrenia**: ultrasonografia, počítačová tomografia, nukleárna magnetická rezonancia, tranzientná elastografia, endoskopická retrográdna cholangiopankreatikografia - odlíšenie ochorení pečene inej etiológie, imunol.: LTT test, kožné testy, Ab ai.

# Klasifikácia liekového poškodenia pečene

|                                                 |                                                                         |                                                                                   |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>podľa<br/>priebehu</b>                       | <b>akútne</b>                                                           | dni, týždne; < 3 mesiace                                                          |
|                                                 | <b>subakútne</b>                                                        | týždne, mesiace                                                                   |
|                                                 | <b>chronické</b>                                                        | > 3 mesiace                                                                       |
| <b>podľa<br/>etiológie</b>                      | <b>predpovedateľné<br/>→ závislé od dávky</b>                           | vnútorná (obligatórna) toxicita<br>lieku a/lebo jeho metabolitov                  |
|                                                 | <b>nepredpovedateľné<br/>→ nezávislé od dávky<br/>„idiosynkratické“</b> | fakultatívna toxicita lieku alebo<br>jeho metabolitov; idiosynkratická<br>reakcia |
| <b>podľa<br/>laboratórne-<br/>ho<br/>nálezu</b> | <b>cytolytické</b>                                                      | ALT > 2 x N alebo ALT/ALP > 5                                                     |
|                                                 | <b>cholestatické</b>                                                    | ALP > 2 x N alebo ALT/ALP < 2                                                     |
|                                                 | <b>zmiešané</b>                                                         | ALT aj ALP > 2 x N<br>alebo 2 < ALT/ALP < 5                                       |

ALT – alanín-aminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, N – horná hranica referenčného rozmedzia

# Spektrum liekového poškodenia pečene

## Akútne liekové poškodenie pečene

|                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| akútne hepatocelulárne poškodenie – akútna lieková hepatitída                                                                                                            | 1. benígne bezpríznakové zvýšenie hodnôt „hepatálnych“ laboratórnych parametrov |
|                                                                                                                                                                          | 2. anikterická akútna hepatitída                                                |
|                                                                                                                                                                          | 3. ikterická hepatitída                                                         |
|                                                                                                                                                                          | 4. fulminantná hepatitída, fulminantné zlyhanie pečene                          |
| akútne cholestatické poškodenie – akútna cholestáza                                                                                                                      |                                                                                 |
| akútne zmiešané poškodenie – akútna hepatitída s cholestázou                                                                                                             |                                                                                 |
| jednoduchá steatóza, nealkoholová steatohepatitída, granulomatózna hepatitída, „čistá“ akútna cholestáza (bez príznakov hepatitídy), cholangiolitída, cholangitída a iné |                                                                                 |

## Subakútne a chronické liekové poškodenie pečene

|                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| subakútna alebo chronická hepatitída, proťahovaná alebo chronická cholestáza, jednoduchá steatóza, fosfolipidóza, chronická steatohepatitída                                                     |
| vaskulárne poškodenia – lézie hepatálnej artérie, portálnej vény, sínusoidov, perisinusoidálna fibróza, peliosis hepatis, veno-okluzívna choroba, Budd-Chiariho syndróm, hepatoportálna skleróza |
| benígne a malígne tumory pečene – fokálna nodulárna hyperplázia, hepatocelulárny adenóm a karcinóm, cholangiokarcinóm, cholangiosarkóm, angiosarkóm                                              |

ALT – alanín-aminotransferáza, AST – aspartát-aminotransferáza, ALP – alkalická fosfatáza, GMT – gamaglutamyltranspeptidáza

# Diferenciálna diagnostika liekového poškodenia pečene

- ❖ **vírusové hepatitídy** – sérologické vyšetrenie: hepatitída A (anti-HAV), hepatitída B (HBsAg, anti-HBc celkové), hepatitída C (anti-HCV); hepatitída E (!); cytomegalovírus (protilátky), Epstein-Barrovej vírus (špecifické protilátky; Paul-Bunnelova reakcia, IM test); iné generalizované vírusové ochorenia s možným parainfekčným poškodením pečene (pomerne zriedkavé)
- ❖ **biliárne hepatitídy** – primárna biliárna cirhóza, primárna sklerotizujúca cholangitída (autoprotiľátky, klinický a laboratórny obraz, biopsia pečene, ERCP)
- ❖ **autoimunitná hepatitída** (autoprotiľátky, klinický a laboratórny obraz)
- ❖ **alkoholové poškodenie pečene** (anamnéza, laboratórny nález, atď.)
- ❖ **poškodenie pečene xenobiotikami** (napr. organické rozpúšťadlá; toxické chemikálie v pracovnom prostredí; toxické chemikálie používané v rámci voľno časových aktivít (napr. hnojivá, herbicídy, insekticídy, lepidlá, náterové hmoty)
- ❖ **vrodené a získané poruchy metabolizmu s poškodením pečene** – napr. Wilsonova choroba (ceruloplazmín, meď v sére, penicilamínový test, biopsia pečene), hemochromatóza (metabolizmus železa, genetické vyšetrenie, klinický a laboratórny obraz), nealkoholová steatohepatitída (NASH), iné zriedkavé poruchy
- ❖ **poškodenia ciev pečene inej etiológie** (napr. xenobiotiká, ionizujúce žiarenie)

# DIAGNOSTICKÝ POSTUP

Zvýšené hodnoty ALT, (AST), ALP, (GMT) → **Podozrenie na LIPP**



**Anamnéza:** prehľad užívaných liečiv v časovom slede, vrátane fytoterapeutík, výživových doplnkov, 'wellness' a 'body-building' produktov, alkoholu, drog, toxických produktov, organických rozpúšťadiel etc. **a fyzikálne vyšetrenie**



**R index = (ALT/h.h. ref. rozmedzia ALT) + (ALP/h.h. ref. rozmedzia ALP)**

**R > 5**

**HEPATOCELULÁRNE**



**2 < R < 5**

**ZMIEŠANÉ**



**R < 2**

**CHOLESTATICKÉ**



Vyšetrenia na vylúčenie: VH A, B, C (D, E), iných VH, iných toxických hepatítid, m. Wilson, AIH, PBC, PCA, obštrukcií žlčových ciest (USG, CT, ERCP, MR CP etc.)

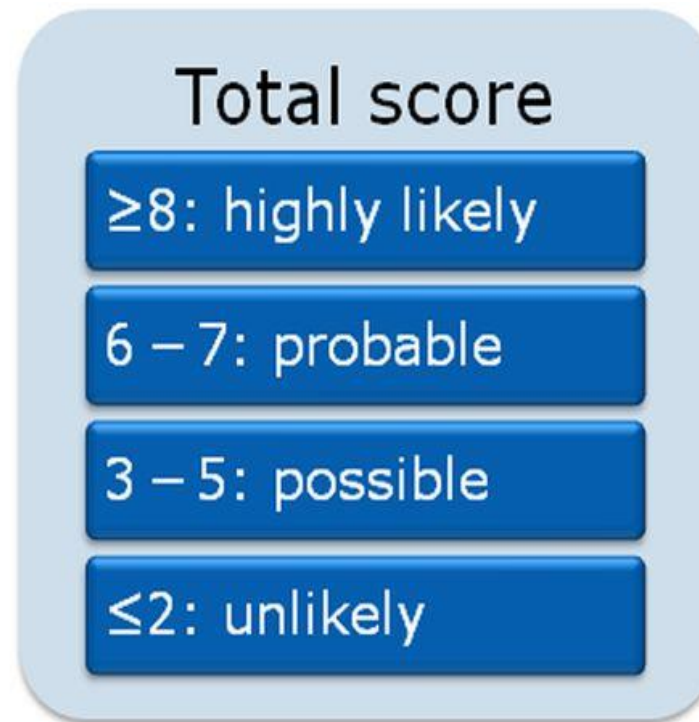


## Diagnostický záver - LIPP

1. Zhodnotenie výsledkov/kauzality
  - a) kompletnosť (spoľahlivosť vylúčenia iných etiológií)
  - b) konzultácia literárnych zdrojov (PubMed, LiverTox etc.)
2. Klinické stanovenie diagnózy LIPP
3. Expertná konzultácia v prípade pochybností o diagnóze LIPP (klinický farmakológ, hepatológ, toxikologické centrum)

# Zist'ovanie kauzality

## Roussel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) diagnostic score



**Latency**

**0 to +2**

**Course  
after De-  
challenge**

**–2 to +3**

**Risk  
factors**

**0 to +2**

**Comedi-  
cation**

**–3 to 0**

**Exclusion  
of other  
aetiologies**

**–3 to +2**

**Data on  
drug  
hepato-  
toxicity**

**0 to +2**

**Re-  
challenge**

**–2 to +3**



United States  
National Library  
of Medicine

NIDDK

NATIONAL INSTITUTE OF  
DIABETES AND DIGESTIVE  
AND KIDNEY DISEASES



# LiverTox

Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

[Home](#) | [NIDDK](#) | [NLM](#) | [SIS Home](#) | [About Us](#) | [Contact Us](#) | [Search](#)

[Home](#)

[Introduction](#)

[Clinical Course](#)

[Phenotypes](#)

[Immune Features](#)

[Clinical Outcomes](#)

[Causality](#)

[Severity Grading](#)

[Likelihood Scale](#)

[Classes of Drugs](#)

[Submit a Case Report](#)

[Meetings/Alerts/News](#)

[Information Resources](#)

[Glossary](#)

[Abbreviations](#)

## SEARCH THE LIVER TOX DATABASE

Search for a specific medication,  
herbal or supplement:

Search

Browse by first letter of medication,  
herbal or supplement:

[A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#)

**LIVERTO<sup>®</sup>** provides up-to-date, accurate, and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, patterns, and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications, herbals and dietary supplements. LIVERTO also includes a case registry that will enable scientific analysis and better characterization of the clinical patterns of liver injury. The LIVERTO website provides a comprehensive resource for physicians and their patients, and for clinical academicians and researchers who specialize in idiosyncratic drug induced hepatotoxicity.

# Liečivá vyvolávajúce liekové poškodenie pečene

## **Antibiotiká/antiinfektíva**

- amoxicilín-klavulanát
- tetracyklíny
- sulfónamidy
- makrolidy
- nitrofurantoín
- nukleozidové analógy
- antituberkulotiká

## **Analgetiká/nesteroidové protizápalové lieky**

- paracetamol
- acetylosalicylová kyselina
- diklofenak
- nimesulid

## **Antiepileptiká, antidepresíva**

- valproát, chlórpromazín

## **Cytostatiká, imunosupresíva**

- cyklosporín
- methotrexát
- azathioprín

## **Hormonálne liečivá**

- androgénne steroidy
- hormonálna antikoncepcia

# Výživové doplnky na zlepšenie zdravotného stavu vyvolávajúce liekové poškodenie pečene

## Herbálne výživové doplnky

- fytoterapeutiká
- ľudová medicína
- čaje
- ayurvédске rastlinné produkty
- čínska tradičná medicína
- homeopatiká

## Prechladnutie, posilnenie imunity

- Borák lekársky (lat. *Borago officinalis*)
- Čajovník čínsky (lat. *Camellia sinensis*, zelený čaj)
- *Echinacea*
- Creosote bush (lat. *Larrea tridentata*)

## Chudnutie

- Ephedra (čín. *Ma huang*, lat. *Ephedra sinica*)
- Produkty Herbalife™ (možná kontaminácia)
- Hydroxycut (*Camellia sinensis*, chróm, *Garcinia cambogia*)
- *LipoKinetix* (nor-efedrín, kofeín, yohimbín, dijódotyronín, kyselina usniová)
- Hrdobarka obyčajná (lat. *Teucrium chamaedrys*)

# Výživové doplnky na zlepšenie zdravotného stavu vyvolávajúce liekové poškodenie pečene

## Tráviace ťažkosti, dyspepsia

- Púpava olejnatá (lat. *Atractylis* syn. *Carlina gummifera*)
- Lastovičník veľký (lat. *Chelidonium majus*)

## Úzkosť, depresia, nespavosť

- Ľubovník bodkovaný (lat. *Hypericum perforatum*)
- Huperzia serrata (syn. *Lycopodium serratum*)
- Kava-kava (lat. *Piper methysticum*)
- Valeriána lekárska (lat. *Valeriana officinalis*)

## Zmiernenie postmeno- pauzálneho syndrómu

- Ploštičník strapcovitý (lat. *Cimifuga racemosa*)
- „fytoestrogény“

## Ilegálne návykové látky

- anabolické steroidy
- heroín
- metadón
- kokaín
- amfetamíny
- extáza
- ...?

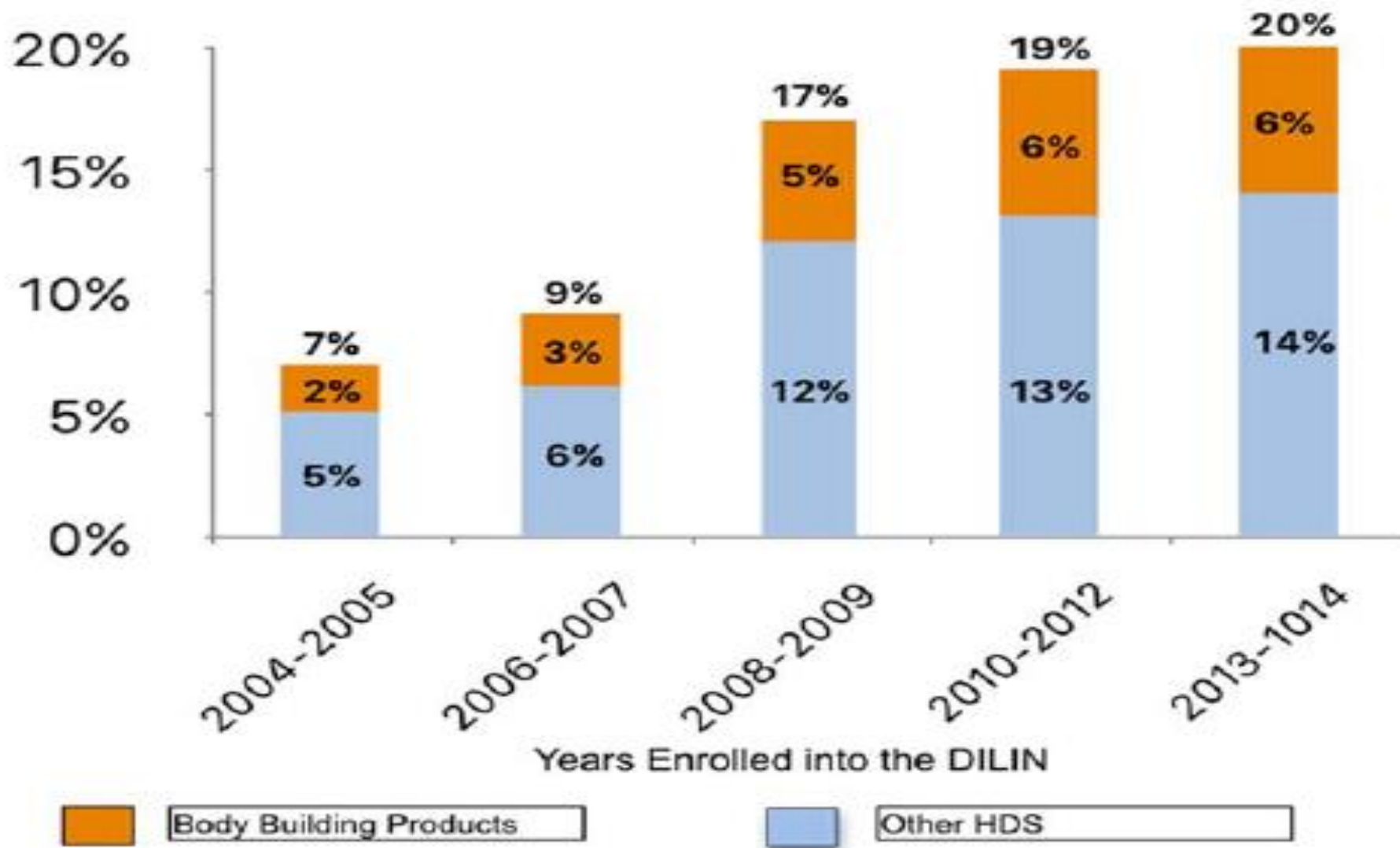
# Čo sú výživové doplnky ? [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)

- potraviny na doplnenie prirodzenej stravy
- koncentrovaný zdroj živín, ako sú vitamíny a minerálne látky alebo iných látok s výživovým alebo fyziologickým účinkom, jednotlivo alebo v kombinácii
- uvádzané do obehu v dávkovanej forme, ako sú kapsuly, tablety, tabletky, piluly a ostatné podobné formy, vrecúška s práškom, ampulky s tekutinami, fľašky s dávkovačom kvapiek a ostatné podobné formy tekutín a práškov navrhnuté tak, aby ich bolo možné brať v odmeraných malých jednotkových množstvách.
- Právny predpis: **Výnos Ministerstva pôdohospodárstva Slovenskej republiky a Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 15. marca 2004 č. 608/2/2004 - 100, ktorým sa vydáva hlava **Potravinového kódexu Slovenskej republiky** upravujúca požiadavky na potraviny na osobitné výživové účely a na výživové doplnky.**
- Podľa vyššie uvedeného výnosu má každý pred uvedením výživového doplnku na trh v SR oznamovaciu povinnosť.
- **Oznamovacia povinnosť** znamená, že pred uvedením daného výživového doplnku na trh Slovenskej republiky musí dovozca **písomne ohlásiť** jeho **prvé uvedenie do obehu** na **Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky**

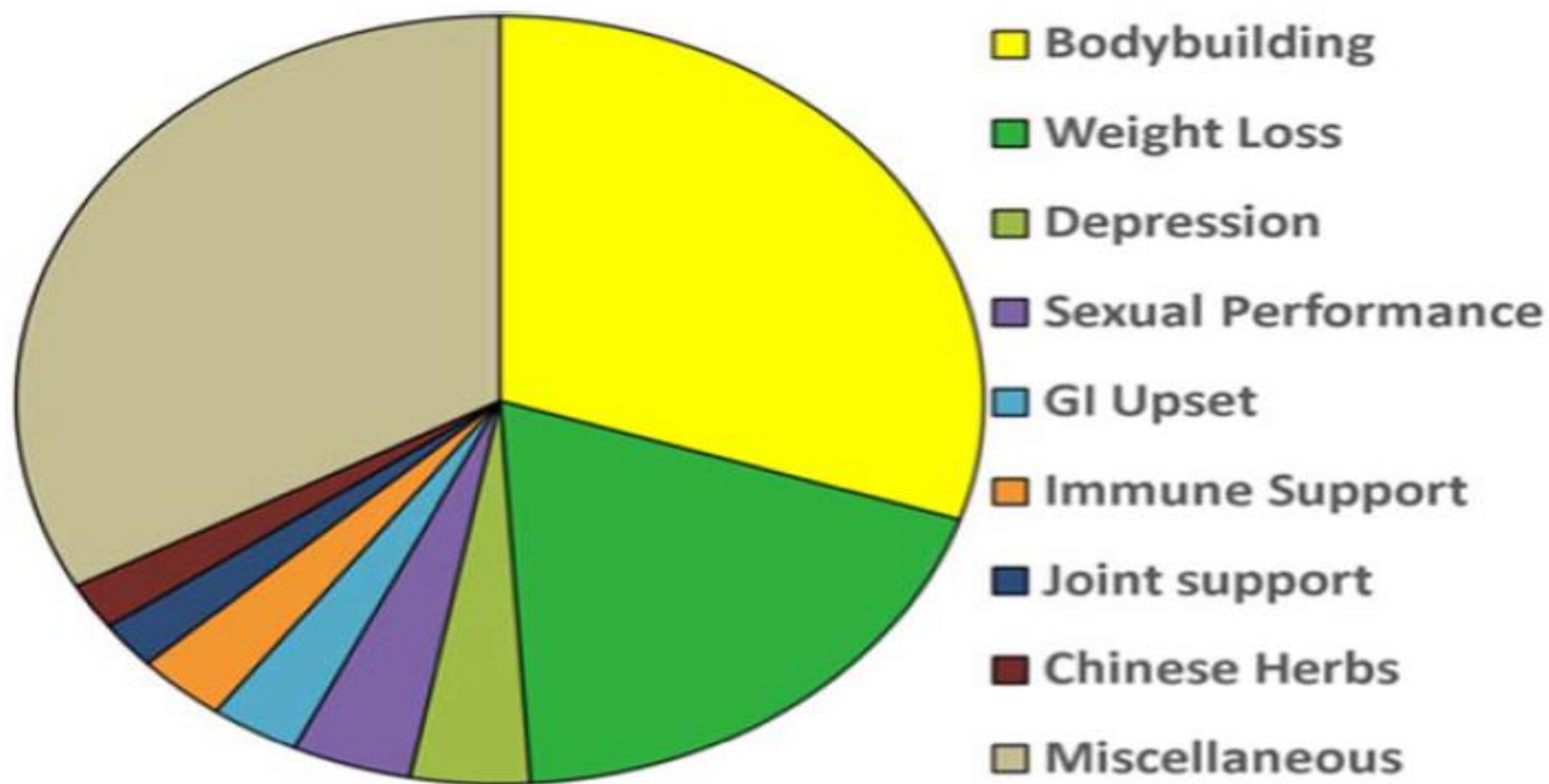
# Lifestylové „lieky“ a drogy

- pojem vznikol nedávno
- nie je presná definícia
- **mnoho odtieňov významu**
- obtiažna klasifikácia
- najčastejšie akceptovaná definícia: **droga alebo liečivo/liek používané na uspokojenie ašpirácie alebo dosiahnutie cieľa, ktorý nesúvisí so zdravím**
- eklektická skupina zlúčenín používaných na **ne-medicínsky účel**
- liečivá/lieky na liečbu ‘**lifestylových chorôb**’ = **chorôb životného štýlu** → ktoré vznikajú na podklade zvoleného ‘životného štýlu’
  - fajčenie, alkoholizmus, prejedanie sa
- **výživové doplnky** užívané bežnou populáciou z dôvodu, že sa im prikladá úžitok, i keď chýba dôkaz o ich účinnosti

# Proporcionalita prípadov LPP rastlinnými a výživovými doplnkami v rámci konzorcia DILIN



# Distribúcia LPP herbálnymi a výživovými doplnkami v konzorciu DILIN



# Terapeutické intervencie u pacienta s liekovým poškodením pečene

- **vynechanie podozrivého lieku**
- **antidotá** → napr. *N-acetylcysteín* pri intoxikácii paracetamolom
- **hepatiká** → *silymarín, kyselina ursodeoxycholínová, fosfatidylcholín, S-adenozylmethionín*
- **glukokortikoidy** → pri ťažkých prejavoch hypersenzitivity (horúčka, vyrážka, eozinofília) alebo liekom vyvolanej AIH (autoimunitnej hepatitíde)
- **zníženie absorbie** → výplach žalúdka, aktívne uhlie
- **eliminačná liečba** → podľa vlastností daného liečiva/metabolitov  
*forsírovaná diuréza, dialýza, plazmaferéza, molekulárny absorpčný recirkulačný systém (MARS, Prometheus)*
- **intenzívna starostlivosť / transplantácia pečene**  
→ pri ťažkom, fulminantnom priebehu  
(! indikačné **kritériá**), konzultácia v **LTx centre**

# Poškodenie pečene po anabolických androgénnych steroidoch - kazuistiky

Adamcová Selčanová Svetlana, Badinková Jana

HHEGITO, II.Interná klinika SZU FNsP F.D.Roosevelta  
Banská Bystrica

# Pacient 1 – 22ročný muž

Prijatý na HEGO 16.9.2016

Subjektívne:

- asi pred mesiacom užíval **prípravky z posilňovne**
- asi 8tabletiiek, (**Undestor (testosterón), Stanozol (dihydrotestosterón)**)
- o 2týždne ho začala svrbieť koža, ožltol, bolesti a teploty nemal, napínalo ho po jedle na vracanie

OA: operácia lippómu ľavého stehna, artroskopia pravého kolena 2015

RA: bez pozoruhodností

AA: negat.

LA: negat.pred prijatím do nemocnice, v spádovej nemocnici Lagosa,  
Essentiale forte, Alerid, B-komplex, Nolpaza, Degan, inf FR 5%glukózy +  
1amp Thioctaci iv 1x denne

Objektívne: ikterus kože a sklér, výška 175cm, váha 73kg, BMI 23,84

Prepustený 27.9.2016, re-hospitalizácia 29.9.-24.10.2016

# Pacient 2 – 22-ročný muž

Prijatý na HEGO 30.12.2016

Subjektívne:

- pred 3mesiacmi užíval 3týždne derivát testosterónu (Epistan)
- následne pre infekť dýchacích ciest užíval Ketonal a Duomox
- 11.12.2016 si všimol po stužkovej, že je žltý, bolesti nemal

OA: bez pozoruhodností

RA: otec – alkoholová choroba pečene, mama – chodí na kontroly s pečeňou, dôvod nevie

AA: negat.

LA: bez dlhodobej medikácie, v spádovej nemocnici Lagosa, Essentiale forte, Ozzion, Pyridoxin, Thiogamma, Acidum ascorbicum, Normix, Duphalac, inf 5% glukózy + Aminosteril Hepa 8% iv 1x denne, ACC 1amp iv a 6hod.

Objektívne: ikterus kože a sklér, výška 172cm, váha 65kg, BMI 21,97

Prepustený 03.01.2017, re-hospitalizácia 11.01.-17.01.2017

# Pacient 3 – 33ročný muž

Prijatý na HEGO 26.01.2017

Subjektívne:

- dostával steroidy vo forme injekcií intramuskulárne, poslednú dávku dostal v decembri 2016, mal aj zvýšený príjem alkoholu posledné týždne
- 17.1.2017 ožltol, bol prijatý na interné oddelenie v spádovej nemocnici.
- bolesti nemal, ani nemá, dýcha sa mu dobre.

OA: bez pozoruhodností

RA: mama – zomrela na onkogynekologické ochorenie, otec je zdravý

AA: negat.

LA: negat.pred prijatím do nemocnice, v spádovej nemocnici inf FR 1/1 500ml + ACC 1amp R+V, Thioctacid + inf FR 1/1 iv obed, inf 10% glu 500ml + 10ml KCl iv R+V, Lagosa, Ursosan, Ozzion, B-komplex, Pyridoxin

Objektívne: ikterus kože a sklér, výška 176cm, váha 74kg, BMI 23,8

Prepustený 27.9.2016, re-hospitalizácia 29.9.-24.10.2016

# Pacient 4 – 21ročný muž

Prijatý na HEGO 23.03.2017

Subjektívne:

- pred 3týždňami bol na preventívnej prehliadke u obvodného lekára, kde boli zistené zhoršené pečeňové testy, následne ožltol
- v čase preventívnej prehliadky ešte užíval tabletky **Titan**, odvtedy ich neužíval

OA: sledovaný gastroenterológom asi 2roky pre hepatopatiu, heterozygot pre HFE

RA: bez pozoruhodností

AA: negat.

LA: negat. pred prijatím do nemocnice, v spádovej nemocnici Fraxiparin, ACC iv, inf FR 1/1 500ml iv

Objektívne: ikterus kože a sklér, hepar naráža v inspiriu NII, výška 172cm, váha 82kg, BMI 27,72

Prepustený 28.03.2017, re-hospitalizácia 06.04.-19.04.2017

# Kazuistiky

## Prehľad pacienti 1-4

Laboratórne hodnoty pri prijatí – ar. priemer (min-max)

- Bilirubín 491 (136-848)  $\mu\text{mol/l}$
- AST 1,385 (0,75-1,83)  $\text{ukat/l}$
- ALT 3,0175 (0,98-4,5)  $\text{ukat /l}$
- ALP 2,88 (1,16-4,47)  $\text{ukat/l}$
- GMT 1,155 (0,7-2,05)  $\text{ukat/l}$

Pruritus 1-4, ikterus 1-4

USG norma (2 – steatóza)

Th – ACC (1-4), kortikoidy (1,2,4), MARS (1,2)

Pacienti 1-3 – normalizácia hepatálnych parametrov

Pacient 4 – t.č. na kortikoidoch, tendencia k úprave