

ZVÝŠENÉ „PEČEŇOVÉ TESTY“ V HEPATOLOGICKEJ AMBULANCI – KAZUISTIKY Z KLINICKEJ PRAXE

Jozef Holomáň

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid, Bratislava

Choroby pečene predstavujú v Európskej únii šiestu najčastejšiu príčinu úmrtí (údaje Eurostatu). Vírusové ochorenia sú popri metabolických chorobách (NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene, NASH – nealkoholová steatohepatitída) považované za najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia pečene. Choroby pečene svojou závažnosťou, narastajúcou incidenciou a prevalenciou jednoznačne akcentujú epidemiologickú, medicínsku a politicko-sociálnu významnosť problému, ako aj neodkladný systémový prístup. Autor prezentuje kazuistiky z ambulancie praktického lekára. Zdôrazňuje význam užšej spolupráce praktického lekára a hepatológa.

Kľúčové slová: zvýšené pečeňové testy, nealkoholová steatohepatitída (NASH), chronická hepatitída C (CHC), liekové poškodenie pečene

ELEVATED „LIVER ENZYMES“ IN HEPATOLOGIC OFFICE/CLINICAL PRACTICE – CASE REPORTS

In the European Union liver diseases, according to Eurostat, now account for at least one in six death in Europe. Viral hepatitis is the most prevalent cause of liver diseases (beside metabolic diseases – NAFLD – Nonalcoholic fatty liver disease, NASH – Nonalcoholic steatohepatitis). Liver diseases because of their serious consequences, rising incidence and prevalence represents epidemiologic, medicinal, political and social problem and the need of systemic approach. Author presents case reports from clinical practice and calls attention to the need of responsible differential diagnostic procedures of elevated liver enzymes in practice of family physician. Also better cooperation of family physicians and hepatologists is highlighted.

Key words: elevated liver enzymes, nonalcoholic steatohepatitis (NASH), chronic hepatitis C (CHC), drug-induced liver injury.

Via pract., 2008, roč. 5 (4/5): 182–184

Úvod

Choroby pečene predstavujú v Európskej únii šiestu najčastejšiu príčinu úmrtí (údaje Eurostatu). **Vírusové ochorenia pečene** sú popri metabolických chorobách (NAFLD – nealkoholová tuková choroba pečene, NASH – nealkoholová steatohepatitída) považované za najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia pečene. Odhaduje sa viac ako 10 miliónov infikovaných Európanov, z čoho vírus hepatitídy C (HCV) zodpovedá za približne 8 miliónov infikovaných. Svet prijal pre vírusové hepatitídy, predovšetkým C a B, názov „tichý zabijak“, a to z dôvodu negatívnej prognózy, ako aj skutočnosti, že existuje veľký počet infikovaných ľudí, ktorí neboli vyšetrení a o chorobe nevedia. V prípade infekcie HCV sa môže bez adekvátneho manažmentu a liečby až u 80 % infikovaných vyvinúť chronická hepatitída, následne cirhóza a rakovina pečene, kde pri stále u nás nedostupnej transplantácii pečene je osud pacienta nezvratný.

V uvedených súvislostiach je potrebné dodať, že existujú i veľmi závažné „nevírusové“ príčiny vzniku chronických foriem ochorenia pečene. V prvom rade je to **excesívne užívanie etanolu a metabolický syndróm spojený s nadváhou a poruchou lipidového metabolizmu**, ktorých incidencia v Európskej únii sústavne narastá (1).

Vzhľadom na narastajúcu preskripciu liekov a ich vzájomné interakcie, stretávame sa častejšie

aj s **liekovým poškodením pečene**, ktoré má väčšinou len prechodný charakter a po vysadení lieku ustupuje. V tom „horšom prípade“ však môže spôsobiť chronický zápal pečene a dokonca aj zlyhanie pečene s nutnosťou jej urgentnej transplantácie (napr. po nadmernom užití paracetamolu).

V prvom kontakte, v ambulancii praktického lekára, je potrebné efektívne využiť **metódy aktívneho skríningu chorôb pečene**, najmä NASH a vírusových hepatítid vzhľadom na ich vysoké riziko prechodu do chronických ireverzibilných štádií. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať tzv. „pečeňovým testom“, kde nezriedka „len mierne“ zvýšené hodnoty ALT (alanínaminotransferázy) ostávajú bez ďalšieho diferenciálne-diagnostického objasnenia, pričom relatívne mierne prebiehajúce ochorenie

môže po rokoch vyústiť do progredujúcej chronickej hepatitídy a cirhózy pečene (2).

Autor uvádza kazuistiky z ambulancie praktického lekára na ilustráciu, „čo všetko“ sa môže skrývať za pojmom „zvýšené pečeňové testy“. Upozorňuje na potrebu úzkej spolupráce praktického lekára a hepatológa.

Kazuistika č. 1

40-ročný obézny pacient s 2-ročnou anamnézou arteriálnej hypertenzie, hypertriglyceridémiou a 10-ročnou anamnézou zvýšenej aktivity aminotransferáz (AST – aspartátaminotransferáza – 0.9 ukat/l, ALT – alanínaminotransferáza – 2.07 ukat/l) sa dostavil do našej ambulancie v auguste 2007 za účelom diferenciálnej diagnostiky zvýšených pečeňových testov. V rajóne absolvoval CT vyšetrenie abdómenu so záverom difúznej hepatopatie v.s. steatózy. Subjektívne udával od konca roku 2006 občasné tupé pobolievania pod pravým rebrovým oblúkom. Palpačne hepar presahoval pravý rebrový oblúk o 3 – 4 cm, mal ostrý okraj.

Realizovali sme **diferenciálnu diagnostiku chronických chorôb pečene** (tabuľka 1). Podľa výsledkov išlo o **NASH**. Pacientovi sme odporučili a vysvetlili pravidlá postupnej redukcie hmotnosti, zásady stravovania pri chorobách pečene (3). Pacient je dispenzarizovaný v našej ambulancii.

Tabuľka 1. Diferenciálna diagnostika chorôb pečene – základné vyšetrenia.

Chronická hepatitída B a C	HBsAg, antiHBc total, antiHCV
Nealkoholová tuková choroba pečene	CHOL, TAG
Autoimunitná hepatitída	ANA, ASMA, p-ANCA, AMA, ALKMA
Wilsonova choroba	Cu, ceruloplazmín
Hemochromatóza – skrínig	Fe, CVK
Deficit α -1-antitrypsínu	α -1-antitrypsín

Kazuistika č. 2

45-ročný pacient s 1-ročnou anamnézou arteriálnej hypertenzie, hypercholesterolémiou, nadhmotnosťou a 10-ročnou anamnézou zvýšených pečenejých testov (AST 4.43 ukat/l, ALT 7.32 ukat/l). V rokoch 1982 – 1983 opakovane daroval krv. Napriek vysokej biochemickej aktivite aminotransferáz a anamnéze darcovstva krvi nebola v rajejone robená ďalšia diferenciálna diagnostika. V roku 2007 sa pri ultrasonografickom vyšetrení zistili polypy žlčníka. Pacientovi bola navrhnutá operácia (cholecystektómia). V rámci interného predoperačného vyšetrenia sa zistila pozitivita protilátok proti HCV (hepatitída C) – antiHCV. Pacient bol odoslaný do našej hepatologickej ambulancie v decembri 2007 pre podozrenie na chronickú hepatitídu C. Subjektívne neudával žiadne ťažkosti. Pri objektívnom vyšetrení hepar presahoval pravý rebrový oblúk o 3 cm, okraj bol hladký. Ultrasonograficky bol okrem nálezu polypov žlčníka prítomný obraz zväčšenej steatotickéj pečene.

Predpokladaná diagnóza **chronickej hepatitídy C** sa potvrdila nadstavbovými diagnostickými vyšetreniami (konfirmačné potvrdenie protilátok proti hepatitíde C, stanovenie HCV RNA PCR – ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C stanovená molekulo-biologickými metódami typu polymérázovej reťazovej reakcie) a biopsickým vyšetrením vzorky tkaniva pečene. U pacienta sme indikovali liečbu chronickej hepatitídy C pegylovaným interferónom alfa a ribavirínom (4), ktorú absolvuje od februára 2008.

Kazuistika č. 3

62-ročná pacientka s anamnézou hypertenzie, hypercholesterolémiou, nadhmotnosťou, drobným polypom cholecysty, cystami v pečeni, autoimunitnou tyreoiditídou bola odoslaná do našej ambulancie v marci 2008 za účelom diferenciálnej diagnostiky hepatopatie. V januári 2007 náhle ožltla (BILC – celkový bilirubín 70 umol/l, BILK – konjugovaný bilirubín 28.6 umol/l), mala vysokú aktivitu pečenejých enzýmov (AST 7.48 ukat/l, ALT 7.88 ukat/l, GMT – gammaglutamyltransferáza – 8.08 ukat/l, ALP – alkalická fosfatáza – 3.28 ukat/l). V tom čase udávala pocit únavy, poklesu výkonnosti. Po úprave liečby (vysadenie všetkých liekov s výnimkou antihypertenzíva a tyroxínu) a užívání silymarínu (Lagosa) v dávke 300 mg denne aktivita aminotransferáz poklesla počas dvoch mesiacov do referenčného rozmedzia. Pri vyšetrení v marci 2008 neudávala pacientka subjektívne žiadne ťažkosti. Pri objektívnom vyšetrení presahoval hepar pravý rebrový oblúk o 2 cm, mal hladký povrch.

Realizovali sme ultrasonografické vyšetrenie abdomenu a **štandardné odbery zamerané na**

vyvúčenie iných možných príčin chronických hepatitíd. Pacientka dodatočne udala, že asi 9 mesiacov pred vznikom ikteru, v januári 2007, užívala pre bolesti kĺbov nesteroidové antiflogistikum nimesulid, ktorý má dokumentované nežiaduce účinky na pečeň (5, 6, 7). Stav sme hodnotili ako **možné poliekové poškodenie pečene**. Pacientka bude prospektívne sledovaná v našej hepatologickej ambulancii ešte 6 mesiacov. V prípade, že hepatálne testy budú vo fyziologickom rozmedzí, odošleme ju do ďalšej starostlivosti praktického lekára.

Diskusia

Hepatológia predstavuje samostatný medicínsky špecializačný odbor zameraný na problematiku chorôb pečene. Význam hepatológie vzhľadom na nárast počtu i nových typov chorôb pečene, stúpajúcu úmrtnosť, ako i možnosť ich terapeutického ovplyvnenia dynamicky narastá. Medzi najčastejšie príčiny akútneho i chronického poškodenia pečene celosvetovo patria etanol, poruchy metabolizmu tukov (nealkoholová steatóza, steatohepatitída – NASH) a vírusy B a C (2).

Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) predstavuje široké spektrum klinicko-patologických stavov, ktoré sa postupne rozvíjajú od jednoduchej steatózy pečene – nahromadenia tuku v hepatocytoch cez steatohepatitídu až do štádia cirhózy pečene s jej komplikáciami a zlyhaním (8, 9, 10). Nealkoholová steatohepatitída (NASH) predstavuje prognosticky najzávažnejšiu formu nealkoholovej tukovej choroby pečene. NASH je častou príčinou patologických pečenejých testov u dospelých v rozvinutých krajinách. NASH považujeme za orgánový prejav metabolického syndrómu. Štandardom pre potvrdenie diagnózy a prognózy choroby je pečenejová biopsia (11). Liečba je zameraná na redukciu telesnej hmotnosti a liečbu pridružených ochorení. V klinických štúdiách sa overuje účinnosť cytoprotektív, anti-oxidantov, antidiabetík, inzulínových senzitivizérov a hypolipidemík.

Vírusové hepatitídy B (CHB) a C (CHC) predstavujú jednu z najčastejších príčin vzniku chronických hepatitíd s následným vývojom cirhózy pečene. Viac než 2 miliardy ľudí je celosvetovo infikovaných HBV, z nich 350 miliónov sú chronickí nosiči. 3 % svetovej populácie je infikovaných HCV (12), z nich viac než 200 miliónov sú chronickí nosiči. CHB a CHC – krvou prenosné infekčné choroby zodpovedné za väčšinu prípadov hepatocelulárneho karcinómu – 3. najčastejšej onkologickej príčiny smrti v celosvetovom meradle, cirhózy pečene a portálnej hypertenzie.

Komplexný manažment starostlivosti o pacientov s CHB/CHC zahŕňa aktívny skríning, ra-

cionálnu diagnostiku, liečbu, monitorovanie a dispenzarizáciu. Jeho konkrétna podoba je obsahom odborných odporúčaní v podobe *Metodických listov Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku MZ SR*, ako aj *Odborného usmerenia MZ SR*, na tvorbe ktorých sa významnou mierou podieľalo Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatitíd (NRCCH) na nezávislej univerzitnej pôde Slovenskej zdravotníckej univerzity (4, 13, 14).

Liekové poškodenie je zodpovedné asi za 40 % hepatitíd u ľudí vo veku nad 50 rokov, asi za 25 % prípadov fulminantného zlyhania pečene a za určité percento prípadov chronickej hepatitídy s vyššou aktivitou choroby (15). Rozsah poškodenia pečene a vývoj môže byť veľmi rôznorodý: od malej prechodnej cytolyzy hepatocytov alebo cholestázy až po akútne zlyhanie pečene (16). Poškodenie pečene môže vyvolať viac ako 1000 liečiv. Osobitne možno vyzdvihnúť analgetiká, nesteroidové antiflogistiká, neuroleptiká, celkové anestetiká, hypolipidemiká, antibiotiká, niektoré cytostatiká, antimalariká, antiepileptiká, anaboliká, androgény, estrogény (17). Špecifickým liečebným opatrením je vysadenie suspektného kauzálneho liečiva. Špecifická liečba (antidotum) poliekovej toxicity u väčšiny liekov neexistuje. Liečba je symptomatická, riadi sa klinickým a laboratórnymi parametrami a vývojom choroby. Eliminačná liečba je indikovaná v prípade hyperbilirubinémie, encefalopatie, renálnej insuficiencie, pri sepe. Používa sa viacero systémov: MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System), Prometheus, SPAD (Single Pass Albumin Dialysis) a ďalšie (18, 19). Eliminačná liečba sa používa jednak ako forma premostenia k regenerácii natívneho orgánu alebo pomáha preklenúť čas k transplantácii pečene. Transplantácia pečene je indikovaná pri zlyhaní detoxikačných aj syntetických funkcií pečene.

Záver

Autor na príklade „jednoduchých“ kazuistik z každodennej praxe dokladoval **nevyhnutnosť zodpovedať príčinu zvýšených hepatálnych testov**. Podcenenie významu či prehliadnutie prítomnosti zvýšených hepatálnych testov môže nezriedka znamenať vážne ohrozenie či rozvoj chronickej choroby pečene.

Pri príležitosti konania Svetového dňa hepatitíd (*World Hepatitis Awareness Day 2007*) Európska asociácia pre štúdium chorôb pečene (*European Association for the Study of the Liver – EASL*) poukázala na dôležitosť a závažnosť problematiky chorôb pečene – chronických hepatitíd. Vyzdvihla naliehavosť problému a vyzvala iniciovať aktivity primárnej a sekundárnej prevencie na úrovni Európskej únie

v boji proti najzávažnejším chorobám pečene – vírusovým hepatitídám (1). V tomto snažení je potrebná ba dokonca nevyhnutná **spolupráca hepatológov a praktických lekárov.**

Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid sa pripája k výzve EASL a Európskej únie „Váž si svoju pečeň“. Je pripravené presadzovať princípy kvalitnej a efektívnej primárnej a sekundárnej prevencie, predovšetkým v záujme ochrany a návratu zdravia pacientov s chorobami pečene. Úzka a definovaná spolupráca s praktickým lekárom je základným predpokladom a môže prispieť k naplneniu tejto výzvy.



prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
Ústav farmakológie a klinickej farmakológie Slovenskej zdravotníckej univerzity a Národné referenčné centrum pre liečbu chronických hepatítid
Limbová 12, 833 03 Bratislava
e-mail: jozef.holoman@szu.sk

Literatúra

- Holomáň J. Európska iniciatíva v boji proti chorobám pečene „Chrán si svoju pečeň“. *Medicínsky monitor* 2007; 4: 13.
- Holomáň J, Belovičová M. Hepatológia v ambulancii praktického lekára. XXXV. májové hepatologické dni. *Tále* 2007; Abstrakty 18.
- Belovičová M, Holomáň J. Diéta pri chorobách pečene. Bratislava: Liek a pečeň 2007; 62 s.
- Glasa J, Skladaný L, Holomáň J. Liečba chronickej vírusovej hepatitídy C. *Metodický list racionálnej farmakoterapie* 2004; roč. 8: 3–4.
- Manov I, Motanis, H, Frumin I et al. Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 259–272.
- Tan HH, Onq WM, Lai SH et al. Nimesulide – induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med* 2007; 48: 582–585.
- Belovičová M, Hrušovský Š, Piják M. Liekové poškodenie nimesulidom u pacientky s autoimunitnou hepatitídou. *Lek Obz* 2006; 55 (7–8): 341–344.
- Zima M: Nealkoholová steatohepatitída. *Gastroenterológia pre prax* 2006; 5: 7–13.
- Sanchez NM, Arrese M, Valdes DZ, Uribe M: Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2007; 27: 423–433.
- McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease. In: Weinstein WM, Hawkey CJ, Bosch J. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. J Elsevier Mosby 2005: 647–657.
- Marchesini G. NAFLD: A critical appraisal by the clinician. *EASL Postgraduate Course* 2007; The microscope at the bedside: 10–15.
- Wong T, Lee SS. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ* 2006; 174: 649–659.
- Holomáň J, Belovičová M. Manažment pacientov s chronickou hepatitídou B a C. Konferencia s medzinárodnou účasťou. *BORDERNET Štrbské Pleso* 27.09.-29.09.2007: Zborník abstraktov.
- Glasa J, Oltman M, Holomáň J. Liečba chronickej vírusovej hepatitídy B. *Metodický list racionálnej farmakoterapie* 2004: ročník 8 (6–7).
- Glasa J, Glasová H. Drug-induced liver injury. *Progr Hepato-Pharmacol* 1999; 4: 5–33.
- Simon JB. Drug – Induced Liver disease. www.gastrosource.com/GITextbook/chapter14/1. 19.03.2008
- Hrušovský Š. *Praktická hepatológia*. 1. vyd. Bratislava: Herba 2004; 232 s.
- Belovičová M, Hrušovský Š, Tuharský J, Mornárová I, Demeš M. MARS – nádej pre pacientov so zlyhaním pečene – 1. slovenské skúsenosti. *Vnitřní Lék* 2005; 51 (10): 1196–1197.
- Mornárová I, Tuharský J. Možnosti mimotelovej podpory zlyhávajúcej pečene na jednotke intenzívnej starostlivosti. *Lek Obz* 2005; 54 (1): 27–29

HEP HELP KLUB

Občianske združenie HEP HELP KLUB je nezávislá, dobrovoľná, nepolitická a otvorená organizácia. Jeho poslaním je podpora vzdelávania a rozširovania odborného poznania v oblasti medicíny a verejného zdravotníctva so zameraním na problematiku chorôb pečene, zvlášť vo vzťahu k právam a povinnostiam pacientov s chorobami pečene.

Via pract., 2008, roč. 5 (4/5): 184

Občianske združenie HEP HELP KLUB vzniklo 22. júna 2006. Svoju činnosť zabezpečuje prostredníctvom regionálnych sekcií.

Hlavné ciele združenia sú:

- výchovno-vzdelávacia a osvetová činnosť,
- organizácia odborných a vzdelávacích aktivít,
- podpora účasti na pracovno-ozdravných pobytoch, konferenciách a ostatných aktivitách,
- nadväzovanie spolupráce s príbuznými domácimi a zahraničnými pacientskymi združeniami.

Stanovené ciele realizujeme nasledovne:

- organizujeme odborné prednášky so zameraním na choroby pečene,

- šírime poznatky o hepatitíde B a C so zámerom dosiahnuť porozumenie a zlepšiť informovanosť širokej verejnosti,
- organizujeme sympóziá (napríklad pri príležitosti Svetového dňa hepatitídy), semináre a workshopy,
- podporujeme regionálnu, národnú a medzinárodnú výmenu skúseností,
- medializujeme problematiku ochorenia (prevencia, infikovanie, liečba, dispensár na hepatitídu B a C) účasťou na tlačových konferenciách a vystúpeniami v masmédiách a v tlači,
- zapájame sa do medzinárodnej výmeny skúsenosti v pacientskych kluboch zameraných na choroby pečene.

Prijatím nášho združenia do Európskej asociácie pacientov s ochorením pečene – ELPA, ktoré sa uskutočnilo 24.4.2008 v Miláne, začíname našu činnosť rozvíjať aj na medzinárodnej úrovni.

Hep Help Club

www.hephelpklub.com

Tel.: 0905 32 00 39

Plavecký Štvrtok č. 199, 900 68 Plavecký Štvrtok

Číslo účtu: 2621070158 /1100



Ester Ďuráková

predsedníčka Hep Help Club SR
Plavecký Štvrtok č. 199,
900 68 Plavecký Štvrtok
e-mail: vesna@nexta.sk