

DIAGNOSTIKA A LIEČBA ALKOHOLOVÉHO POŠKODENIA PEČENE

Mária Szántová

III. interná klinika LFUK, Bratislava

Alkoholové poškodenie pečene patrí na Slovensku medzi najčastejšie hepatálne ochorenia. Alkohol je po tabaku a hypertenzii na 3. mieste v rebríčku rizikových faktorov v Európe. Bezpečná denná dávka alkoholu pre muža je menšia ako 40 g, pre ženu nižšia ako 20 g. V ambulancii poskytuje najrýchlejšiu diagnózu alkoholovej závislosti dotazník CAGE. O zvýšenej konzumácii alkoholu svedčia zvýšené hodnoty GMT, MCV, IgA, pomer AST/ALT väčší ako 2 a bezsacharidový transferín. Základom liečby je dosiahnutie abstinencie s pomocou psychiatra. Všetky ostatné postupy sú podporné. Z prognostických markerov je užitočný Maddreyho index na voľbu kortikoidnej liečby pri alkoholovej hepatitíde. Transplantácia pečene je poslednou možnosťou, ktorá prichádza do úvahy až po 6-mesačnej abstinencii s predpokladom dlhodobého udržania. Pri odstránení abúzy sa prognóza jasne zlepšuje.

Kľúčové slová: alkoholové poškodenie pečene, diagnostika, liečba, prognóza.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Alcohol liver lesion is the most common liver disease in Slovakia. Alcohol is on the 3rd place among risk factors in Europe (after tobacco and hypertension). Safe daily dosage of alcohol is less than 40 g for man and less than 20 g for woman. The most rapid diagnosis of alcohol dependence offers CAGE questionnaire. Increased levels of GMT, MCV, IgA, ratio AST/ALT more than 2 and carbohydrate-deficient transferrin are markers of higher alcohol consumption. The basis of the treatment is achieving of abstinence with help of psychiatrist. Other methods are only supportive. Maddrey index is useful in decision of corticoid treatment in alcoholic hepatitis. Liver transplantation is the last chance and it is possible after 6-month abstinence interval. Prognosis is much better, when abuse is closed.

Key words: alcohol liver lesion, diagnosis, treatment, prognosis.

Via pract., 2008, roč. 5 (4/5): 170–172

Úvod

Alkoholové poškodenie pečene (APP) patrí spolu s nealkoholovým medzi najčastejšie hepatálne ochorenia. Spotreba alkoholu a výskyt alkoholom podmienených ochorení od 2. polovice 20. storočia vzrástli na Slovensku až 4-násobne (1). Európa je kontinentom s najvyššou spotrebou alkoholu vo svete. Tieto ochorenia sa v súčasnosti v krajinách s najvyššou spotrebou alkoholu radia na 3. miesto (po kardiovaskulárnych a nádorových ochoreniach) (1). Alkohol je v rebríčku rizikových faktorov narušujúcich zdravie v EÚ na 3. mieste (po tabaku a hypertenzii) a zodpovedá za 195 000 úmrtí ročne (2). Znamená to 14 % predčasných úmrtí (2). Česká republika i Slovenská republika patria ku krajinám s najvyššou spotrebou alkoholu v Európe (2. a 16. miesto) aj vo svete (3. a 13. miesto) (1). Až jedna štvrtina mužov

a 10 % žien konzumuje alkohol v dávke ohrozujúcej vlastné zdravie. Pri tom viac ako polovicu alkoholu skonzumuje menej ako 10 % populácie (3).

Rizikové faktory APP

Faktorov zvyšujúcich pravdepodobnosť APP je niekoľko. Je to **celoživotný príjem alkoholu (A), ženské pohlavie, genetické faktory, pitie mimo jedla, vysoko koncentrované alkoholické (A) nápoje, pitie rôznych A nápojov, nárazové pitie v cykloch, pitie pri flámovaní, malnutricia a súčasná infekcia vírusmi hepatitídy** (tabuľka 1).

Ženy a alkohol

K APP dochádza u žien rýchlejšie a pri menšom množstve A. Ženy sú preto postihnuté častejšie v po-

rovnani s mužmi. Súvisí to s tým, že ženy majú nižší podiel celkovej telesnej vody a nižšiu aktivitu enzýmových systémov – aldehyddehydrogenázy (ADH) v žalúdku a pečeni (4). Ďalším faktorom sú estrogény, ktoré senzibilizujú jednak Kupfferove bunky na črevný endotoxin a podmieňujú aj zvýšenú citlivosť portálnej cirkulácie na endotoxin. Estrogény zvyšujú podiel prozápalových cytokínov. Vplyvom estrogénov je redukovaná expresia cytochrómu P 450 a jeho dôsledkom je zvýšená hladina voľných kyslíkových radikálov.

Bezpečná dávka alkoholu

V poslednom čase sa stretávame so štúdiami, zdôrazňujúcimi protektívny charakter alkoholu v malom množstve, najmä v oblasti kardiológie. Aké sú teda hranice medzi bezpečnou a rizikovou dávkou? Muža ohrozuje viac ako 40 g čistého alkoholu denne, ženu polovičná dávka uvedenej (tabuľka 2). Za bezpečnú dávku A sa považuje polovica uvedeného množstva, teda menej ako 2 štandardné poháriky pre muža, pre ženu menej ako 1 štandardný pohárik denne.

Patomechanizmus APP

Etanol sa metabolizuje v pečeni štyrmi enzýmovými systémami, z ktorých najúčinnější je *mikrozomálny etanol oxidujúci systém* (MEOS). Hlavným nebezpečným metabolitom je *acetaldehyd*, ktorý sa ďalej metabolizuje cestou *aldehyddehydrogenázy*.

Zvýšená permeabilita čriev a znížená aktivita retikulového endotelového systému vedie k uvoľneniu endotoxínov, ktoré aktivujú prozápalové cytokíny.

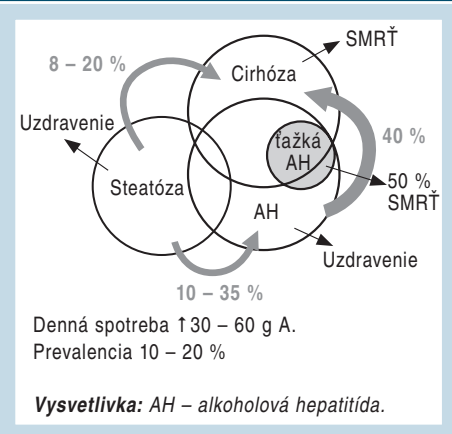
Tabuľka 1. Hranice bezpečnej a rizikovej konzumácie alkoholu.

Riziko cirrhózy	
muži	ženy:
↑ 40 – 60 g/deň	↑ 20 g/deň
Mierna konzumácia alkoholu / bezpečná dávka alkoholu	
muži	ženy
↓ 20 g /deň	↓ 10 g/deň
2 štandardné poháriky/deň	1 štandardný pohárik/deň
500 – 700 ml piva alebo 200 – 300 ml vína alebo 60 – 100 ml destilátu	250 – 350 ml piva alebo 100 – 150 ml vína alebo 30 – 50 ml destilátu
Vysvetlivky: 1 štandardný pohárik = 14 g etanolu.	

Tabuľka 2. Faktory zvyšujúce riziko alkoholového poškodenia pečene.

- celoživotný príjem alkoholu
- ženské pohlavie
- genetické faktory – polymorfizmus génov pre cyt. P-450, cyt. P2E1, TNF α
– polymorfizmus IL-10
– frekvencia alely pre alkoholdehydrogenázu 3
- pitie mimo jedla
- vysoko koncentrované alkoholické nápoje (destiláty)
- mnohonásobné pitie rôznych alkoholických nápojov
- pitie pri flámovaní
- malnutricia
- súčasná infekcia vírusmi hepatitídy B a C

Obrázok 1. Formy alkoholového poškodenia pečene.



Tabuľka 3. Dotazník CAGE.

Dve a viac kladných odpovedí predpokladá alkoholizmus:

C (cut down on drinking) pokus prestať piť
• Pociťili ste niekedy potrebu prestať s pitím?

A (annoyed criticism) prekáža vám...
• Prekáža Vám, keď sa iní rozprávajú o Vašom pití?

G (guilty feelings) pociť previnenia...
• Cítili ste sa niekedy previnilo pre pitie ?

E (eye opener) prvé, čo ráno urobíte...
• Zvyknete si dať pohárik hneď po zobudení?

Uvoľnený acetaldehyd cestou cytotoxického bunkovej odpovede a lipidovej peroxidácie tiež aktivuje celý rad cytokínov a nadbytok NADH (nikotínamid adenín dinukleotid hydrogén) cestou hypoxie a nekrózy vedie k ďalšiemu uvoľneniu cytokínov, ktoré spúšťajú aktiváciu hviezdicovej bunky na myofibroblast a iniciujú fibrogénu. Na APP sa zúčastňujú hepatocyty, Kupfferove bunky, endotelové a hviezdicové bunky. Prostredníctvom kaskády cytokínov sprostredkujú zápal, nekrózu, apoptózu a fibrogénu.

Klinické formy APP

Klinické spektrum možností APP zobrazuje obrázok 1. U najväčšieho podielu pacientov sa stretne so **steatózou**, ktorá v jednej štvrtine prípadov môže viesť k **cirhóze** alebo **alkoholovej hepatitíde**. Táto je v ťažkých prípadoch fatálna alebo po opakovaných atakoch vedie k vývoju cirhózy. Z prognostického hľadiska je dôležitý fakt, že u všetkých foriem A poškodenia je možná regresia.

Diagnóza APP

Pri zisťovaní etiológie sa v praxi osvedčil jednoduchý **dotazník CAGE**, pozostávajúci zo 4 otázok (tabuľka 3). Dve a viac pozitívnych odpovedí predpokladá závislosť od A. Môžu ho využiť v ambulancii tak praktickí ako aj odborní lekári.

Medzi **klinické znaky** APP patrí: nauzea, abnormálny diskomfort, diaroe, pri pokročilom poškodení ikterus, ascites, encefalopatia a krvácanie z pažerákových varixov.

Tabuľka 4. Prognostické markery alkoholovej hepatitídy.

1. Maddreyho prognostický index (MPI, diskriminačná funkcia).

$$4,6 \times (\text{Quick pac. v sek} - \text{Quick kontrol. v sek}) + \frac{\text{Bi}}{17,1}$$

Skóre nad 32 → 50 % 2-mesačná mortalita

→ indikácia pre kortikoidnú liečbu Metylprednisolon /Medrol/ 40 mg p. o. 28 dní

→ kontraindikácie: GIT krvácanie, aktívna infekcia, pankreatitída, dekompenzovaný diabetes mellitus

2. MELD (Model for End-Stage Liver Disease) skóre.

(rýchly klinický kalkulátor – kreatinín, bilirubín, vek, dostupný na www.mdcalc.com/meld)

– 3 mesačná mortalita

3. GLASGOW skóre.

Skóre	1	2	3
Vek	< 50	≥ 50	–
Leukocyty (109/l)	< 15	≥ 15	–
Urea (mmol/l)	< 5	≥ 5	–
INR	< 1,5	1,5 – 2,0	> 2,0
Bilirubín (mmol/l)	< 125	125 – 250	> 250

Poznámka: Glasgow skóre nad 9 je prognosticky nepriaznivé.

Laboratórne parametre svedčiacie pre APP sú predovšetkým GMT a MCV, ktoré majú väčšiu výpovednosť pri ich súčasnom hodnotení. Ďalšími znakmi sú zvýšené hodnoty IgA a pomer AST/ALT väčší ako 2. Najšpecifickým parametrom, ktorý však nie je bežne dostupný je bezsacharidový transferín (5, 6) (tabuľka 4).

Z nešpecifických parametrov sa môže pridružiť hyperbilirubinémia, hypoprotrombinémia, hypoalbuminémia, leukocytóza, trombocytopénia, hyperurikémia, hypertriglyceridémia, hyponatrémia, hypokalémia, hypomagnezémia (7) a zvýšenie sérových markerov fibrózy. Perspektívnou oblasťou budúcnosti je genómová a proteomová analýza.

Zobrazovacie metódy zistia dôsledky poškodenia pečene – steatózu, hrboľaté kontúry pečene, ascites, splenomegálie, dilatáciu portálneho systému, spontánne portosystémové kolaterály a prítomnosť ložísk v pečeni. Nie sú však špecifické v určení etiológie hepatálneho poškodenia. V detekcii ložísk sú senzitivnejšie CT a MR.

Histologické znaky APP sú steatóza, Malloryho hyalínové telieska, balónové hepatocyty, cholestáza (je zlým prognostickým markerom), fibróza alebo mikronodulárna cirhóza (8). Nie sú špecifické pre APP, keďže sa môžu vyskytovať aj pri nealkoholovom hepatálnom poškodení.

Prognóza APP

Prognostické markery

Z prognostických markerov je najčastejšie používaným **Maddreyho prognostický index**, vychádzajúci z bilirubínu a protrombinového času. Jeho hodnota nad 32 je spojená s vyše 50 % mortalitou a preto je indikáciou k započatiu kortikoidnej liečby. Ďalšou možnosťou je **Glasgow skóre**, zahŕňajúce vek, leuko-

Tabuľka 5. Laboratórne markery APP.

Špecifické	
• GMT	SE: 55 % ŠP: 85 %
• MCV	SE: 65 – 73 % ŠP: 90 – 95 %
• IgA	
• AST/ALT > 2	
• bezsacharidový (karbohydrátdeficientný) transferín	SE: 69 – 91 % ŠP: 100 %
Nešpecifické	
• bilirubín	
• Quick	
• albumín	
• sérové markery fibrózy: PIIP, laminín, kolagén IV typu	
• leukocytóza, trombocytopénia	
• hyponatrémia, hypokalémia, hypomagnezémia, hypokalciémia	
• hyperurikémia, hypertriglyceridémia	
Perspektívne	
• genómová diagnostika	
• proteomová diagnostika	
Vysvetlivky: SE – senzitivita, ŠP – špecifita.	

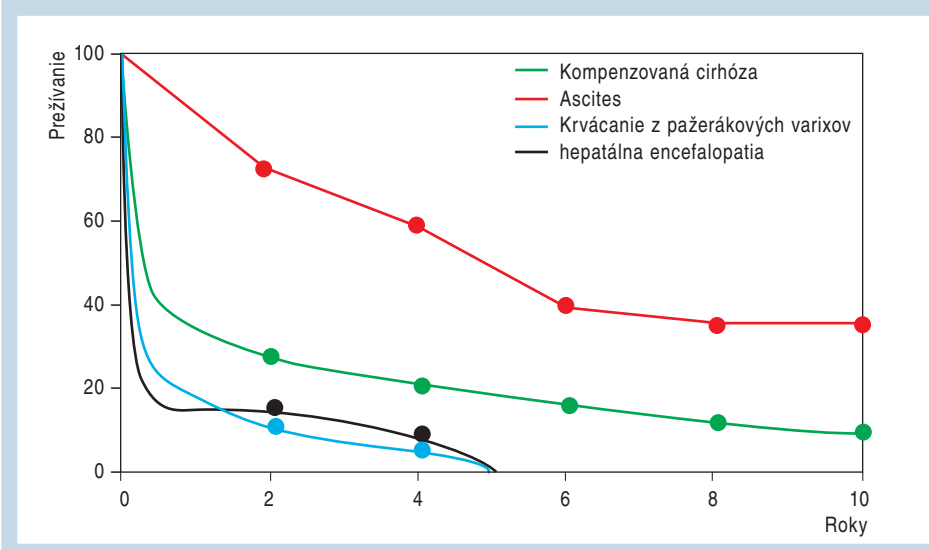
cyty, ureu, INR a bilirubín. Hodnota nad 9 je spojená s nepriaznivými prognostickými vyhládkami.

Iným prognostickým markerom je **MELD**, používaný v transplantačných centrách pri zaradení pacientov na čakaciu listinu. Okrem bilirubínu a protrombinového času zahŕňa kreatinín a vek pacienta. Odhaduje riziko 3-mesačnej mortality.

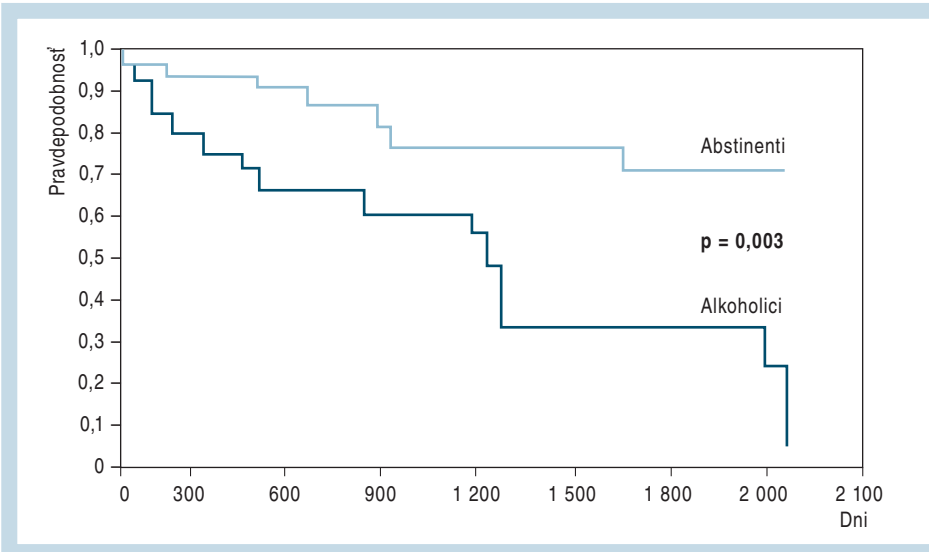
Prežívanie pacientov

Pravdepodobnosť prežitia u abstinentov je vyše 80 % na rozdiel od alkoholikov, u ktorých po 3 rokoch klesá o 20 % a po 5 rokoch klesá o ďalších 20 % (9) (graf 1). Pri porovnaní podľa pohlavia významne horšiu prognózu majú ženy, u ktorých už v 2. roku kle-

Graf 1. Prognóza v závislosti od komplikácií APP (7).



Graf 2. Prognóza pri APP – abstinenti versus pokračujúci alkoholici (7).



sá pravdepodobnosť prežitia pod 50 %. Prežívanie závisí od pridružených komplikácií. Pri kompenzovanej cirhóze sa 5 rokov dožije 50 %, 10 rokov 30 %

chorých (10). U pacientov s ascitom sa 4 rokov dožije 20 %, 10 rokov 10% pacientov. Pri manifestovanej encefalopatii sa 4 rokov dožije 10 % pacientov a pri

Tabuľka 6. Liečba alkoholového poškodenia pečene.

- Abstinencia – psychoterapia, opioidní antagonisti (naltrexon, nalmeftin, acamprosát, disulfiram)
- Liečba abstinénčného syndrómu – dostatočná hydratácia, diazepam
- Nutričná podpora – p. o./NGS
- Vitamíny – tiamín, kyselina listová, vitamín B 6, vitamín B12
- Glukokortikoidy – pri MPI > 32/Glasgow skóre > 9
- Silymarín
- Esenciálne fosfolipidy
- Štandardná liečba komplikácií (hepatálna encefalopatia, ascites, infekcia, hepatorenálny syndróm a pod.)
- MARS/PROMETHEUS
- Transplantácia pečene (TP) – pri overenej 6-mesačnej abstinencii

krvácaní z pažerákových varixov sa 10 % chorých dožije len 2 rokov (9) (Graf 2).

Liečba APP

Podstatou liečby je **dosiahnutie abstinencie** v spolupráci so psychiatrom, psychologom, v špecializovanom zariadení a s využitím farmakoterapie.

Z nových preparátov v **liečbe závislosti** je prínosným **acamprosát** s dosiahnutím vysokého podielu úspešnosti. Súčasťou je **liečba abstinénčného syndrómu** s dostatočnou hydratáciou, perorálna nutričná podpora, **vitamíny skupiny B**, **silymarín**, **esenciálne fosfolipidy** a pri cholestáze **kyselina ursodeoxycholová**. Pri Maddreyho prognostickom indexe nad 32 a vylúčení infekcie indikujeme **glukokortikoidy** (Metylprednisolon 40 mg v dĺžke 4 týždne). V prípade komplikácií riešime každú z nich, poslednými možnosťami sú eliminačné metódy a transplantácia pečene (TP) (tabuľka 6).

LIPOVITAN®

- **odáva organizmu potrebnú vitalitu**
- **zlepšuje činnosť pečene, žlčníka a obličiek**
- **napomáha ochrane tela pred škodlivinami** (napr. alkohol, fajčenie, priemyselné jedy, niektoré lieky)



Máte problémy s pečeňou?

Mali ste žltáčku alebo mononukleózu?

Užívate dlhodobo lieky?

Je Váš organizmus vyčerpaný po chorobe?

LIPOVITAN obsahuje účinnú kombináciu VITAGÉNOV, ktorá

- regeneruje organizmus po fyzickej záťaži a chorobe
- pôsobí antioxidantne, prispieva k ochrane buniek pred pôsobením voľných radikálov
- pozitívne ovplyvňuje pamäť a sústredenie
- napomáha odbúravaníu cholesterolu

Eliminačné metódy

V posledných rokoch je novinkou v liečbe závažného poškodenia pečene využitie eliminačných metód. Na Slovensku sú k dispozícii dve možnosti – **systém MARS** a **Prometheus**. Sú to špecifické metódy očisťujúce plazmu od bilirubínu a ďalších splodín, ktoré postihnutá pečeň nedokáže spracovať (amoniak a ďalšie), podobné hemodialýze. Indikovaní sú pacienti spĺňajúci kritériá akútneho zlyhania pečene, používané k indikácii transplantácie pečene – King's College alebo Clichy. Kontraindikáciou k použitiu eliminačných metód je aktívna infekcia a závažná porucha koagulačných funkcií.

Transplantácia pečene

Uvažovať o zaradení pacienta na čakaciu listinu na TP je možné až po 6-mesačnej opakovane náhodne overenej abstinencii (9). Akútna alkoholová hepatitída nie je indikáciou k TP. Aj keď sa vo

svete objavili ojedinelé správy, existuje tu neprimerane vysoké riziko pokračovania v závislosti. Riziko alkoholového relapsu aj u pacientov indikovaných na TP po 6-mesačnej abstinencii je stále pomerne vysoké. Pohybuje sa podľa jednotlivých autorov od 10 – 50 %, podľa toho, akú dávku alkoholu považujeme za relaps. Priaznivou správou je, že prežívanie po TP je porovnateľné alebo lepšie v porovnaní s inými ochoreniami. Nevyhnutnou súčasťou je dôsledný **výber pacientov** za pomoci psychológa

s predpokladom pokračovania v dlhotrvajúcej abstinencii.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0188/08.



doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.
III. interná klinika LFUK
FNsP Bratislava – pracovisko
Nemocnica ak. L. Déreza
Limbova 5, 833 05 Bratislava
e-mail:
maria.szantova@mail.t-com.sk

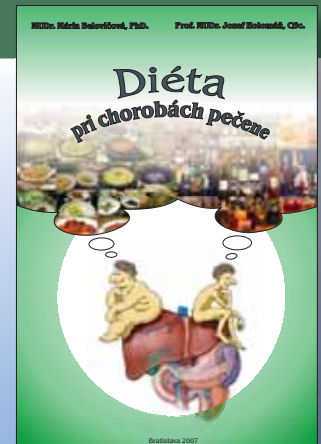
Literatúra

1. Szántová M. Epidemiologický prehľad spotreby alkoholu v SR a ČR. Praktický lékař 2006; 86 (7): 374–380.
2. Nociar A. Výber zo správ pre Európsku komisiu: Alkohol v Európe. Alkoholizmus a drogové závislosti 2006; 41 (1): 29–38.
3. Holomáň J. Rationale for the therapy for chronic liver diseases. Progress in Hepato-Pharmacology 1999; Vol IV: 35–48.
4. Brodanová M. Alkoholické poškodení jater. Update. 2003; 11: 35–40.
5. Ferenčík M, Škárka B, Novák M, Turecký L. Biochémia. 1. vyd. SAP Bratislava; 2000: 924 s.
6. Turecký L, Kupčová V, Szántová M, Uhlíková E, Viktorínová A, Czírpusz A. Serum magnesium levels in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver. Bratislavské lekárske listy 2006; 107 (3): 58–61.
7. Reuben A. Alcohol and the liver. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 22 (3): 263–271.
8. Ehrmann J jr, Schneiderka P, Ehrmann J. Alkohol a játra. Grada, Avicenum Praha; 2006: 166 s.
9. Leuschner U. Fettleber und Fettleberhepatitis – NASH und ASH. Uni-Med Bremen; 2003: 165 s.
10. Wohl P, Kostolná E, Šperl J a spol. Výběr nemocných s alkoholickou jaterní cirhózou k transplantaci jater v IKEM. Čes a slov Gastroent a Hepatol 2001; 55 (3): 104–106.

Mária Belovičová, Jozef Holomáň DIÉTA PRI CHOROBÁCH PEČENE

Publikácia „Diéta pri chorobách pečene“ aktuálne reaguje na častú požiadavku pacientov s chorobami pečene o vysvetlenie spôsobu stravovania. Prehľadným spôsobom poskytuje pacientovi základné informácie o fyziologickej úlohe pečene a o metabolických pochodoch. Racionálne, vedecky, ale pre laickú verejnosť vhodným spôsobom vysvetľuje základné princípy dietetického stravovania pri chorobách pečene. V druhej časti obsahovo vyváženej publikácie dávajú autori konkrétne rady na správny spôsob prípravy jedál, ale sú v nej uvedené aj vzorové recepty na prípravu výživných a zároveň chutných jedál.

Publikácia je vhodná pre rôznorodú skupinu pacientov, lebo medicínsko-dietetické fakty sú podané zrozumiteľne pre širokú laickú verejnosť. Aktuálne informácie tu nájdú aj lekári, ktorí denne komunikujú s pacientmi s chorobami pečene o vhodnom spôsobe stravovania a racionálnej výžive. Po formálnej aj jazykovej stránke spĺňa publikácia tie najvyššie kritériá.



MANUÁL- Lieky registrované v Slovenskej republike 2008

Objednávací kupón

Meno.....
Priezvisko.....
Spoločnosť.....
IČO.....
IČ DPH.....
Adresa.....
.....
Tel.....
Fax.....
Email.....
Podpis.....
počet.....ks

MC: 360 Sk/ks

Objednávku pošlite na adresu:

BE TRADE spol. s r.o.
Röntgenova 14
851 01 Bratislava

Príjem objednávok aj na
www.slais.sk vyplnením
formulára

Spoznali, zachceli, majú. Manuál teraz prezerajú.

Z obsahu:

- receptúrne skratky a ich význam
- referenčné názvy liekových foriem v humánnej medicíne
- vyhláška č. 559 MZ SR, ktorou sa ustanovuje zoznam ATC skupín liekov, pri ktorých je možný výdaj náhradného generického lieku
- zoznam a kódy ZP
- zoznam skratiek odborností lekárov
- zoznam Orphan liekov
- interakcie liečiv s potravinami
- humánne HVL P – registre liekov
- homeopatické lieky – registre podľa IS a podľa abecedy