



**ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE  
A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU  
NALTREXÓNOM**

M. RÁC<sup>1,2</sup>, M. SZÁNTOVÁ<sup>3</sup>, L. SKLADANÝ<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Interná klinika FN Nitra, Nitra

<sup>2</sup> Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety,  
Bratislava

<sup>3</sup> III. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava

<sup>4</sup> II. interná klinika SZU a FN sP F.D. Roosevelta, Banská Bystrica

**S ú h r n**

Konzumácia alkoholu predstavuje preventabilnú príčinu ochorení. Zaujímajú predné priečky v štatistikách rizikových faktorov preventabilných ochorení a predčasných úmrtí. Pre pečeň nie je definovaná bezpečná dávka konzumovaného alkoholu. Nadužívanie alkoholu je najčastejšou príčinou poškodenia a ochorení pečene. Mortalita spájaná s pečeňovou cirhózou je indikátorom mortality asociovanej s konzumom alkoholu. Alkoholová choroba pečene vo svojej akútnej a chronickej forme je manifestným dôsledkom nadužívania alkoholu. Alkoholová cirhóza rovnako ako ktorákoľvek iná príčina chronickej pokročilej pečeňovej choroby speje do vzniku komplikácií. Jedná sa o dôsledok pokročilej choroby pečene a portálnej hypertenzie v zmysle dekompenzácie, zlyhávania pečene, či vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Relapsy pitia zvyšujú riziko rekurennej ťažkej hepatitídy, ktorej jednomesačná mortalita dosahuje 50 %. Dosaiahnutie abstinencie je kľúčom k zlepšeniu prežívania.

## **M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, L. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM**

Alarmujúco vyznieva skutočnosť, že liečba pacientov býva oneskorená z najrôznejších dôvodov. Jedným z nich býva pokročilá pečenná choroba s hepatálnou dysfunkciou. Možno konštatovať suboptimálne využitie farmakologickej adjuvantnej liečby. Farmakologická liečba naltrexónom sa preukázala ako účinná a bezpečná stratégia liečby závislosti od alkoholu. U pacientov s alkoholovou chorobou pečene je však potrebné dôsledne monitorovať funkčné pečenné testy počas celého obdobia farmakologickej intervencie. Kontraindikáciou liečby naltrexónom je akútna hepatitída alebo iné závažné akútne poškodenie pečene.

**K l ú č o v é s l o v á :** alkohol – alkoholová závislosť – alkoholová choroba pečene – alkoholová cirhóza pečene – naltrexón

M. Rác, M. Szántová, L. Skladaný: ALCOHOLIC LIVER DISEASE AND TREATMENT OF ALCOHOL USE DISORDER WITH NALTREXONE

### **S u m m a r y**

Alcohol use disorder (AUD) is a mosaic of symptoms. Alcoholic liver disease (ALD) in its acute and chronic forms is a common clinical consequence of longstanding AUD. Alcohol consumption is a preventable cause of many disorders. It is ranked in the front of statistics on risk factors for preventable diseases and premature death. There is no safe dose determined of consumed alcohol for the liver. Alcohol is the most common cause of liver damage and liver diseases. Mortality associated with liver cirrhosis is an indicator of alcohol-related mortality. Alcoholic liver disease in its acute and chronic form is the direct consequence of harmful alcohol use. Alcoholic cirrhosis, as well as another cause of advanced chronic liver disease, is the major risk factor for the development of liver-related complications. This is a consequence of portal hypertension, expressed in terms of decompensation, liver failure or hepatocellular carcinoma. Drinking relapses increase the risk of recurrent severe hepatitis, with monthly mortality of about 50 %. Achieving abstinence is the key to improving survival in patients with ALD. Alarmingly, the appropriate treatment of patients may be delayed for a variety of reasons. One of them is an advanced liver disease with hepatic dysfunction. Suboptimal use of pharmacological adjuvant therapy is often reported. Pharmacological treatment with naltrexone has been shown to be an effective and safe strategy to treat AUD. Patients affected by ALD can be treated as long as liver function is closely monitored. Contraindication to naltrexone treatment is acute hepatitis or other serious acute liver damage.

## **M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, L. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM**

**Key words:** alcohol – alcohol use disorder – alcoholic liver disease – alcoholic liver cirrhosis – naltrexone

### *Úvod*

Alkohol predstavuje v Európe pravdepodobne najčastejšie konzumovanú drogu. Hoci z európskeho pohľadu jeho spotreba ostáva približne stabilná, rozsah a bremeno ochorení a predčasných úmrtí je ťaživé. Spolu s obezitou, inaktivitou a fajčením predstavuje konzumácia alkoholu preventabilnú príčinu ochorení. Na základe údajov o spotrebe alkoholu je Európa podľa WHO najviac pijúcim regiónom sveta. Viac ako 20 % európskej populácie vo veku nad 15 rokov reportovalo ťažké epizodické pitie najmenej raz za týždeň (WHO, 2011). Konzumácia alkoholu zaujíma v rebríčku preventabilných rizikových faktorov zdravia 3. miesto v Európe i vo svete. Z pohľadu pečenevého poškodenia neexistuje bezpečná denná dávka konzumovaného alkoholu. Alkohol je hlavnou príčinou chorôb pečene, vrátane cirhózy pečene. Mortalita spájaná s pečeneovou cirhózou je tradične považovaná za dobrý indikátor mortality asociovanej s alkoholom. Cirhóza môže viesť k vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Ako vo viacerých krajinách Európy, tak aj na Slovensku je najčastejšou príčinou HCC alkoholová choroba pečene (Rác a kol., 2017). Podľa našich prierezových štúdií asi polovica transplantácií pečene na Slovensku je z indikácie alkoholovej choroby pečene (Skladaný a kol., 2012). Štandardizovaná mortalita na alkoholovú chorobu pečene je v Európskom regióne značne rozdielna. Dokazuje však enormý vplyv alkoholu na zdravie v Európe. Slovensko sa nachádza v uvedenej štatistike na 6. mieste, v Slovenskej republike bola štandardizovaná mortalita u mužov 18 na 100 000 obyvateľov (Blachier, 2013). V Európe má konzumácia alkoholu na svedomí 6,5 % úmrtí a 11,6 % predčasných úmrtí. Problémom zostáva fakt, že menej ako 10 % závislých od alkoholu sa dostane k liečbe. Závislosť však sama o sebe predstavuje len špičku ľadovca. Jedno zo siedmich úmrtí mužov vo veku 15 – 64 rokov v Európe možno pripísať rizikovej resp. škodlivej konzumácii alkoholu. Európska spoločnosť pre štúdium pečene (EASL) vypracovala odborné odporúčania v snahe zlepšiť včasnú diagnostiku, prevenciu a liečbu alkoholovej choroby pečene (ACHP). Nadužívanie

## M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, E. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM

alkoholu predstavuje veľkú množinu spomedzi preventabilných príčin chronických ochorení pečene. Rizikové pitie sa týka až 15 – 40 % obyvateľov (EASL, 2012).

### *Alkoholová choroba pečene*

Problémové či rizikové pitie alkoholu spôsobuje mozaiku psychiatrických a somatických symptómov. Alkoholová choroba pečene vo svojej akútnej a chronickej forme je jedným z najčastejších a najvážnejších dôsledkov požívania alkoholu. Poškodenie parenchýmu pečene alkoholom zahŕňa široké spektrum stavov. Môže prebiehať pod obrazom jednoduchej alkoholovej steatózy, akútnej alkoholovej steatohepatitídy, progresívnej fibrózy, cirhózy či viesť k vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Spôsob pitia, množstvo alkoholu, genetické faktory a negenetické modifikátory ovplyvňujú individuálnu citlivosť a klinický priebeh alkoholovej choroby pečene (Gao a Bataler, 2011). Existuje jasný vzťah medzi dávkou alkoholu a rizikom vzniku alkoholovej choroby pečene. U jedincov s príjmom nad 60 g alkoholu na deň sa v 60 % prípadov preukáže alkoholová steatóza pečene. Najväčšie riziko vzniku alkoholovej cirhózy majú jedinci s príjmom nad 120 g na deň (Bellentani, 1997). Denná spotreba nad 40 gramov zvyšuje riziko progresie do cirhózy pri alkoholovej steatóze na 30 %. Ženy sú na toxický vplyv alkoholu vnímavejšie a alkoholová choroba pečene sa u nich rozvíja a progreduje rýchlejšie.

### *Alkoholová steatohepatitída*

Alkoholová steatohepatitída (ASH) predstavuje syndróm charakterizovaný vznikom ikteru, s alebo bez ascitu u pacienta požívajúceho alkohol. Historicky sa stav označoval nesprávne ako akútna alkoholová hepatitída. Napriek jeho náhlemu vzniku, termín „akútna“ sa považuje za nenáležitý, nakoľko sa jedná o exacerbáciu preexistujúcej alkoholovej choroby pečene. Histologicky je ASH charakterizovaná koexistenciou steatózy, balónovaním hepatocytov, nekrózou, zápalovým infiltrátom s polymorfonuklármi. Klinicky je ASH typicky sprevádzaná progresívnym ikterom, často za ďalších príznakov. Môže sa vyskytnúť zvýšená telesná teplota, malnutricia, pokles telesnej hmotnosti, zväčšená a citlivá pečeň pri palpácii. Pri ťažkom priebehu ASH dochádza k pečeňovej dekompenzácií za vzniku ascitu, encefalopatie s možným gastrointestinálnym krvácaním. Biochemicky možno zaznamenať

## **M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, L. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM**

významnú hyperbilirubinémiu, viacnásobnú eleváciu AST, pričom pomer AST/ALT býva zväčša väčší ako 2. V závislosti od stupňa poškodenia možno zistiť hypoalbuminémiu, predĺženie protrombínového času, zvýšenie INR. Vzhľadom na svoju špecifickosť a senzitivitu sa GMT právom považuje za marker alkoholového poškodenia (Hock a kol., 2005; Tavakoli a kol., 2011). Okrem poruchy funkcie pečene negatívny vplyv na prežívanie pacientov s ASH má rozvoj infekčných komplikácií a zlyhávajúce obličiek, najčastejšie vo forme hepatorenálneho syndrómu I. typu. Uhoľným kameňom terapie ASH nezávisle od stupňa a štádia choroby je abstinencia a včasná liečba závislosti (EASL, 2012).

### *Alkoholová cirhóza pečene*

Progresívna alkoholová choroba vedie k vzniku alkoholovej cirhózy pečene. Tá je definovaná excesívnou fibrózou a vznikom regeneratívnych nodulov. V mnohých prípadoch koexistuje alkoholová choroba s inou chronickou pečennou chorobou, napríklad v kombinácii s vírusovou hepatitídou, alebo nealkoholovou metabolickou tukovou chorobou pečene. Pacienti s alkoholovou cirhózou rovnako ako pri ktorejkoľvek inej etiológii sú náchylní na vznik a rozvoj komplikácií. Jedná sa o následky pokročilej pečenej choroby a portálnej hypertenzie v zmysle dekompenzácie, zlyhávania pečene a vzniku hepatocelulárneho karcinómu. Priebeh a progresia choroby bývajú ovplyvnené vzorcami pitia alkoholu. Excesívny príjem môže viesť k dekompenzácie a vzniku superponovanej ASH. Na druhej strane prolongovaná abstinencia od alkoholu môže viesť k rekompenzácie choroby. Populačné štúdie preukázali, že len asi tretina pacientov s alkoholovou cirhózou býva hospitalizovaná pred epizódami dekompenzácie (Jepsen a kol., 2010). V nasledujúcom roku majú títo pacienti 20 % riziko pre vznik ascitu, 6 % riziko varikózneho krvácania, 4 % riziko vzniku hepatálnej encefalopatie. Ascites je typicky prvou komplikáciou alkoholovej cirhózy. Avšak pomerne často sa vyskytujú aj ďalšie komplikácie ako napríklad ikterus, varikózne krvácanie, encefalopatia (Fleming, 2010). Stupeň fibrózy sa preukázal ako najdôležitejší prediktor prežívania v štádiu včasnej kompenzovanej alkoholovej choroby pečene. Dosiahnutie abstinencie zlepšuje prežívanie u pacientov v štádiu včasnej ale aj pokročilej alkoholovej choroby pečene. Preto dosiahnutie abstinencie je potrebné považovať za kľúčový krok k zlepšeniu prežívania (Lackner, 2017).

## **M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, E. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM**

### *Liečba závislosti od alkoholu v kontexte alkoholovej choroby pečene*

Na rozdiel od obrovského sociálno-medicínskeho rozsahu problému alkoholovej závislosti, len zlomok pacientov vyhľadá odbornú pomoc a liečbu. Z nich farmakologickú liečbu dostane len relatívne malá časť. Jednou z bariér farmakoterapie je relatívne limitovaná účinnosť a druhým problémom obava z možných nielen hepatálnych nežiadúcich účinkov v teréne pokročilej pečenej choroby. Alkoholová závislosť je heterogénnym ochorením, ako geneticky tak aj fenotypicky. Preto efekt farmakoterapie zostáva značne nepredvídateľný.

Úspešná liečba s dosiahnutím abstinencie je komplexná a pozostáva z nefarmakologických a farmakologických intervencií. Prerušenie pitia je nevyhnutné považovať za iniciálny krok. Behaviorálne intervencie sú nevyhnutným a účinným komponentom v prevenciu relapsu (Anton a kol., 2006).

### *Farmakologická liečba naltrexónom*

Alkohol je kauzálnou príčinou množstva ochorení spájaných s jeho nadužívaním. Jeho používanie ovplyvňuje niekoľko neurochemických systémov v mozgu, vrátane systémov  $\gamma$ -aminomaslovej kyseliny (GABA), glutamátu, dopamínu a opiátového systému. Prvé dva systémy sa primárne podieľajú na príznakoch súvisiacich s alkoholovou intoxikáciou a odvykacím stavom. Posledné dva systémy sa podieľajú najmä na posilňovaní, cravingu, chronickej konzumácii a pri potenciálnom relapse po dlhodobej abstinencii u závislej osoby.

Naltrexón je antagonist opioidných receptorov. Reverzibilne blokuje opioidné receptory, najmä  $\mu$ -opioidný receptor. Jeho použitie vedie k zníženiu hladín dopamínu v nucleus accumbens a v experimentoch viedlo k zníženiu príjmu alkoholu. Blokovanie opioidných receptorov naltrexónom je preto potenciálnym liečebným postupom na zníženie užívania alkoholu a udržania abstinencie (Anton, 2008).

Naltrexón po orálnom podaní a následnej absorpcii podlieha metabolizácii pri tzv. efekte prvého prechodu pečeno. Jeho biologická dostupnosť sa odhaduje na 5 – 40 %. Extenzívna biotransformácia prebieha v pečeni. Je metabolizovaný cytozolovou dihydrodiol dehydrogenázou na aktívny meta-

## M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, L. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM

bolit 6- $\beta$ -naltrexol. Vylučovanie naltrexónu a jeho metabolitov je zabezpečené dominantne obličkami.

Mnohé randomizované kontrolované klinické skúšania hodnotili účinnosť naltrexónu v liečbe alkoholovej závislosti v kombinácii s nefarmakologickými postupmi za použitia rozdielnych hodnotiacich kritérií a cieľov. Klinická štúdia COMBINE (the Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions) mala za cieľ preskúmať efektivitu farmakologickej liečby, behaviorálnej intervencie a ich kombinácie v liečbe závislosti od alkoholu. Preukázalo sa, že farmakologická liečba naltrexónom v dávke 100 mg denne podávaná počas 16 týždňov bola účinnejšia ako placebo vo zvýšení percenta dní abstinencie (80,6 % vs. 75,1 %) a v redukcii rizika epizód dní ťažkého pitia (66,2 % vs. 73,1 %) (Anton a kol., 2006). Najlepšie výsledky dosiahla skupina pacientov liečených farmakologicky v kombinácii s behaviorálnou intervenciou.

Metaanalýza viacerých štúdií taktiež potvrdila superioritu naltrexónu voči placebo v prevencii relapsov a v percentuálnom zvýšení dní s abstinenciou (Srisurapanont a kol., 2005). Imperatívom pred začiatkom liečby je odber hepatálnych testov a pri dostupnosti aj karbohydrát-deficientného transferínu. Zvýšenú opatrnosť je treba venovať pacientom s päť a viacnásobne zvýšenou hodnotou aktivity hepatálnych enzýmov.

Počas liečby naltrexónom sa môžu vyskytnúť nežiadúce účinky, najčastejšie vo forme bolesti hlavy, zvracania, nauzey, nechutenstva. Obyčajne bývajú mierne a objavujú sa v úvode liečby, pri pokračovaní zvyknú spontánne odoznieť. Hepatotoxičita naltrexónu sa vyskytuje prevažne u obéznych pacientov a pri vysokej dennej dávke (100 – 300 mg). Pri štúdiách bezpečnosti sa preukázalo, že denná dávka naltrexónu 50 mg sa nespája so zvýšeným rizikom ním spôsobenej hepatotoxicity.

### *Záver*

Nadužívanie alkoholu je hlavnou príčinou chorôb pečene, vrátane cirhózy pečene. Mortalita spájaná s pečňovou cirhózou je tradične považovaná za dobrý indikátor mortality asociovanej s konzumom alkoholu. Spotreba alkoholu koreluje s úmrtnosťou na pečňovú cirhózu. Nadmerný konzum alkoholu predstavuje hlavný rizikový a preventabilný faktorom mnohých ochorení. Dosiahnutie abstinencie a zábranie relapsu zlepšuje prežívanie u pacientov v štádiu včasnej ale aj pokročilej alkoholovej choroby pečene. Abstinencia je kľúčom ku zlepšeniu prežívania. Komplexný liečebný prístup

## M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, E. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM

spočíva vo využívaní potenciálu nefarmakologických intervencií a medikamentóznei liečby. Adjuvantná liečba naltrexónom sa v tomto kontexte javí ako atraktívna, účinná a bezpečná stratégia liečby alkoholizmu.

*Vyhlasenie autorov o konflikte záujmov:* Práca bola prednesená formou honorovanej prednášky na sympóziu spoločnosti Amomed Pharma počas 10. bojnickej AT konferencie 2017 v Bojniciach.

### L i t e r a t ú r a

- Anton, R. F.:* Naltrexone for the Management of Alcohol Dependence. *N Engl J Med*, 359, 2008, 7, s. 715 – 721
- Anton, R. F. – O'Malley, S. S. – Ciraulo, D. A. – Cisler, R. A. – Couper, D. – Donovan, D. M. et al.:* Combined Pharmacotherapies and Behavioral Interventions for Alcohol Dependence. *JAMA*, 295, 2006, 17, s. 2003 – 2017
- Bellentani, S. – Saccoccio, G. – Costa, G. – Tiribelli, C. – Manenti, F. – Sodde, M. et al.:* Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 41, 1997, 6, s. 845 – 850
- Blachier, M. – Leleu, H. – Peck-Radosavljevic, M. – Valla, D. C. – Roudot-Thoraval, F.:* The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*, 58, 2013, 3, s. 593 – 608
- European Association for the Study of the Liver:* EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol*, 57, 2012, 2, s. 399 – 420
- Fleming, K. M. – Aithal, G. P. – Card, T. R. – West, J.:* The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*, 32, 2010, 11-12, s. 1343 – 1350
- Gao, B. – Bataller, R.:* Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*, 141, 2011, 5, s. 1572 – 1585
- Hock, B. – Schwarz, M. – Domke, I. – Grunert, V. P. – Wuertemberger, M. – Schiemann, U. et al.:* Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT),  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction*, 100, 2005, 10, s. 1477 – 1486
- Jepsen, P. – Ott, P. – Andersen, P. K. – Sørensen, H. T. – Vilstrup, H.:* Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*, 51, 2010, 5, s. 1675 – 1682
- Lackner, C. – Spindelboeck, W. – Haybaeck, J. – Douschan, P. – Rainer, F. – Terracciano, L. et al.:* Histological parameters and alcohol abstinence determine long-



## **M. RÁC, M. SZÁNTOVÁ, L. SKLADANÝ / ALKOHOLOVÁ CHOROBA PEČENE A LIEČBA ZÁVISLOSTI OD ALKOHOLU NALTREXÓNOM**

term prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 66, 2017, 3, s. 610 – 618

*Rác, M. – Koller, T. – Klepanec, A. – Vaňo, I. – Streško, M. – Bakoš, M. et al.*: Nealkoholová tuková choroba pečene a hepatocelulárny karcinóm: prehľad a analýza nitrianskeho súboru. *Interná Med*, 17, 2017, 4, s. 167 – 174

*Skladaný, L. – Adamcová-Selčanová, S. – Baláž, J. – Dropčová, A. et al.*: Transplantácie pečene v TC Banská Bystrica 2008 – 2012 z pohľadu hepatológie. 4. československý transplantačný kongres 2012. Zborník abstraktov [online]. Dostupné na internete: [http://events.farmi-profi.sk/media/files/transplantacie\\_abstrakty\\_tx2012.pdf](http://events.farmi-profi.sk/media/files/transplantacie_abstrakty_tx2012.pdf)

*Srisurapanont, M. – Jarusuraisin, N.*: Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD001867

*Tavakoli, H. R. – Hull, M. – Michael-Okasinski, L.*: Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. *Innov Clin Neurosci*, 8, 2011, 3, s. 26 – 33

*World Health Organization*: European status report on alcohol and health 2010. Geneva: WHO, 2011. 373 s.

Doručené do redakcie: 1. 12. 2017

Prijaté na publikovanie: 8. 12. 2017

Adresa autora: MUDr. Marek Rác

Hepatologická ambulancia internej kliniky FN Nitra

Špitálska 6, 950 01 Nitra

marek.rac@me.com