

Akutní jaterní selhání po albendazolu

Helena Laurinová

Gastroenterologická ambulance Nemocnice Tanvald

Albendazol je lék používaný proti parazitárním onemocněním a je obecně považován za bezpečný. Jeho podávání může způsobit přechodné asymptomatické zvýšení jaterních enzymů, projevy toxického poškození jsou velmi vzácné. V kazuistice je prezentován případ pacientky středního věku vyšetřované pro náhle vzniklé akutní jaterní selhání způsobené několika-denním podáváním vyšších dávek albendazolu. Cílem kazuistiky je upozornit, že i potenciálně bezpečné léky mohou vést k závažným nežádoucím účinkům, jako je např. léky indukované poškození jater (Drug induced liver injury, DILI).

Klíčová slova: akutní jaterní selhání, albendazol, DILI.

Acute liver failure after unprofessional indication for albendazole

Albendazole is a used medication for parasitic diseases and is generally accepted as a safe drug. It may cause asymptomatic transient liver enzyme abnormalities but manifestation of toxic damage is very rare. This case study presents the case of a middle-aged female patient evaluated for suddenly developed acute liver failure caused by several days of administration of higher doses of albendazole. The aim of the case report is to highlight that even potentially safe drugs can lead to serious adverse effects such as drug-induced liver injury (Drug induced liver injury, DILI).

Key words: acute liver failure, albendazol, DILI.

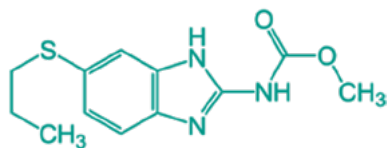
Úvod

Albendazol (Obr. 1) je antihelmintikum schválené americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k léčbě parazitických onemocnění (neurocysticercózy a hydatidózy). Albendazol jako širokospektré antihelmintikum se používá i mimo schválené indikace u mnoha různých typů červovitých infekcí (askarióza, enterobióza, giardióza, trichinelóza...) (1, 2). Dávkování a délka léčby se řídí indikací, u nezávažných infekcí se podává jednorázová dávka 400 mg (lze opakovat s odstupem několika týdnů), u závažnějších systémových infekcí 400 mg dvakrát denně po dobu 1 až 2 týdnů ev. i déle. V České republice je v současnosti albendazol schválen v rámci specifického léčebného programu (SLP) podle § 49 odst. 5 zákona č. 378/2007 Sb. SLP umožňuje dovoz a použití neregistrovaného léčivého přípravku u skupiny pacientů, kde není k dispozici vhodná registrovaná alternativa. Léčivo v rámci SLP tedy nemá registraci, ale je legálně dostupné a povolené pro použití v přesně definovaných indikacích a pod dohledem. Ministerstvem zdravotnictví ČR je schválen lék Albendazol VIM Spectrum 200 mg. Specifický léčebný program umožňuje jeho použití k léčbě různých parazitárních infekcí u dospělých, dospívajících

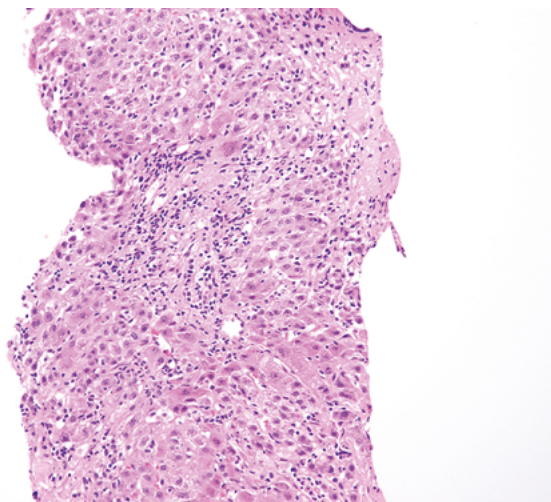
a dětí od 6 let věku. Albendazol byl také v nedávné době předmětem výzkumu jako potenciální protinádorová látka díky své omezené toxicitě vůči normálním buňkám, ale vysoké toxicitě jak vůči nádorovým, tak parazitárním buňkám (3).

Postižení jater vyvolané léky (DILI) může být idiosynkratické, nebo závislé na dávce. Idiosynkratické DILI se rozvíjí nezávisle na dávce, cestě podávání nebo délce expozice léčivu. Klinicky může mít idiosynkratické DILI mnoho forem, od asymptomatických, často samovolně odeznívajících a přechodných elevací jaterních enzymů až po žloutenku a těžké, život ohrožující akutní selhání jater, vzácně až chronické jaterní onemocnění (4, 5). Diferenciální diagnostika jaterního selhání je široká, kromě příčin toxických (nejčastěji po paracetamolu, nesteroidních antirevmaticích, otravě amanita phalloides) může být etiologie infekční (nejčastěji virové hepatitidy), metabolická (Wilsonova choroba, HELLP syndrom), cévní (Buddův-Chiariho syndrom, oběhové selhání), z dalších příčin se může jednat o jaterní selhání na podkladě autoimunitní hepatitidy či maligního onemocnění s infiltrací jater. Přesné určení příčiny a stanovení prognózy je klíčové, umožní identifikovat pacienty vyžadující péči ve specializovaných centrech. Důležitá je pečlivá anamnéza, laboratorní

Obr. 1. Strukturální vzorec albendazolu, cs.wikipedia.org/wiki/albendazol



Obr. 2. Lobulárně vázaná zánětlivá aktivita s účastí lymfocytů a ojedinělých plazmocytů a granulocytů a s přítomností oligocelulárních až plošných nekrotizací hepatocytů (hematoxylin a eosin, 200×)



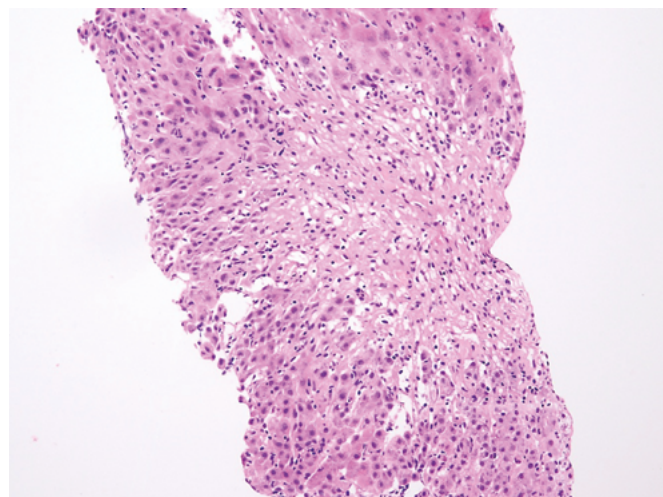
a klinické vyšetření, význam mohou mít i zobrazovací metody a přínosná může být v určitých situacích i jaterní biopsie (6, 7).

V případě albendazolu existuje několik mechanismů hepatotoxicity. Může se uplatňovat cytochrom P450, který metabolizuje albendazol jako proléčivo na aktivní formu albendazol-sulfoxid, tento metabolit pak může působit hepatotoxicky. Další možnou příčinou toxického účinku na játra je výše zmíněná idiosynkratická reakce, jedná se o imunitní reakci, kdy imunitní systém na lék reaguje jako na cizorodou látku. Z dalších mechanismů se jedná o oxidační stres v důsledku působení volných kyslíkových radikálů vznikajících při metabolizaci albendazolu (8, 9).

Popis případu

Pacientka středního věku (*1977), doposud interně zdravá, byla hospitalizována pro náhle vzniklé dyspeptické potíže a únavu. V objektivním nálezů dominoval významný ikterus. Anamnesticky bylo zjištěno recentní užívání poměrně vysoké dávky albendazolu 400 mg 2× denně po dobu 4 dnů do rozvoje potíží, a to na doporučení nelékařského pracovníka (léčitelky) pro podezření na parazitární infekci močových cest krevničkou močovou (*Schistosoma haematobium*). Abúzus alkoholu a užívání jiné farmakoterapie vyloučeno. Ve vstupním laboratorním vyšetření byla přítomna výrazná hyperbilirubinémie (bilirubin 366,0 $\mu\text{mol/l}$, konjugovaný bilirubin 270 $\mu\text{mol/l}$) a elevace jaterních enzymů, dominantně transamináz na 50násobek normy (ALT 35,20 $\mu\text{kat/l}$, AST 34,0 $\mu\text{kat/l}$) v rámci koagulačního vyšetření byl zjištěn lehce prodloužený protrombinový čas (INR 1,59). Sonografické vyšetření neukázalo prokazatelnou patologii jater a žlučových cest. Pacientka byla časně s akutním jaterním selháním přeložena na vyšší pracoviště Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), kde byla vyloučena autoimunitní a cévní etiologie onemocnění, provedena transjugulární

Obr. 3. Plošná centrolobulární nekróza s již patrnou postnekrotickou resorpcí hepatocytů (hematoxylin a eosin, 200×)



biopsie jater s nálezem akutní, převážně lobulární hepatitidy s resorbujícími se centrolobulárními a fokálními centro-centrálními nekrotizacemi (Obr. 2 a 3). Histologický nález byl interpretován ve shodě s klinickou dg. DILI. Pacientka nesplňovala King's College kritéria (věk, rychlost rozvoje selhání, hladina bilirubinu, INR...) k zařazení do čekací listiny na transplantaci jater, byla zahájena konzervativní léčba prednisonem v dávce 40 mg/den v kombinaci s ursodeoxycholovou kyselinou 500 mg 2× denně. V dalším průběhu došlo k postupnému poklesu transamináz a protrombinového času, bilirubin oscilloval. Vzhledem ke zlepšujícím se jaterním funkcím a absenci encefalopatie byla pacientka dimitována do péče spádového ambulantního gastroenterologa s plánem redukce kortikoidu a ponecháním ursodeoxycholové kyseliny, pro malnutrici kladen důraz na plnohodnotnou výživu s podporou sippingu. U pacientky došlo k úplné normalizaci jaterních enzymů řádově během několika měsíců, 2 roky od jaterního selhání jsou všechny laboratorní parametry upraveny, přetrvává však těžký únavový syndrom a malnutrice při snížené toleranci příjmu plnohodnotné stravy na podkladě chronické dyspepsie. V souvislosti s výše uvedenými potížemi se u pacientky rozvinul depresivní syndrom s nutností terapie.

Diskuze

V této kazuistice byla prezentována pacientka s toxickou příčinou jaterního selhání, jejíž první manifestace se nelišila od manifestace selhání jater z jiných příčin. Vzhledem k zásadní úloze jater při biotransformaci a eliminaci xenobiotik včetně léků není překvapením, že poškození jater exogenními látkami je častou příčinou jejich postižení. Hepatotoxické látky mohou být děleny na skutečné hepatotoxiny, které vyvolávají poškození jater u všech jedinců, a to v závislosti na podané dávce, nebo potenciální hepatotoxiny, jež vyvolávají poškození jater jen u některých vnímavých jedinců a není zde přímá závislost na použité dávce (9). Vnímavost organismu vůči hepatotoxickému účinku xenobiotik je dána geneticky a ovlivňuje ji řada faktorů, jako je věk (rizikovější jsou děti a starší pacienti), pohlaví (vnímavější bývají ženy), stav výživy, endokrinní poruchy (diabetes mellitus, hyperthyreóza), onemocnění ledvin, srdce i jater samotných. Hepatotoxicita

albendazolu je v literatuře vzácná (< 1/10 000), mechanismus je pravděpodobně idiosynkrastický (4).

Pacientka s laboratorními známkami jaterního selhání, negativní infekční etiologií a normálním nálezem na zobrazovacích vyšetřeních byla promptně přeložena na vyšší specializované pracoviště, kde bylo po vyloučení autoimunitní či cévní příčiny onemocnění a podle histologického obrazu rozhodnuto o konzervativním postupu. Přestože došlo k plnému zotavení jater, u pacientky dlouhodobě přetrvávají dyspeptické potíže s únavovým syndromem a alterací psychiky. Indikace medikace na ničem nepodloženou infekci močových cest způsobenou původcem *Schistosoma haematobium* v konečném důsledku pacientku invalidizuje.

Závěr

U pacientů s neznámou akutní hepatitidou by měla být vždy zvážena i DILI. Přestože je albendazol obecně uznávaný a bezpečný antiparazitikum, vzácně může způsobit akutní toxickou hepatitidu se selháním jater. Lékaři by si měli být vědomi tohoto zřídka se vyskytujícího a potenciálně závažného nežádoucího účinku, a to zejména při samoléčbě nebo užívání neregistrovaných léčiv mimo lékařský dohled. Je nutné zmínit, že zdánlivě neškodné léky se k pacientům mohou dostat i prostřednictvím nelékařských osob, jakými jsou např. léčitelé. Proto je velmi důležitá edukace pacientů o možných nežádoucích účincích spojených s užíváním jakýchkoli léků, zejména těch získaných od osob bez lékařského nebo farmaceutického vzdělání.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** paní doc. MUDr. Soně Fraňkové zástupkyni přednosty pro klinickou hepatologii Ikem a panu přednostovi Pracoviště klinické a transplantační patologie Ikem MUDr. Ludku Voskovi. **Registrace v databázích:** Ano. **Projednání etickou komisí:** Ne.

LITERATURA

1. Malik K, Dua A. Albendazole. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553082/>
2. LiverTox Clinical and Research Information on Drug induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012- Albendazole [Updated 2021 Sep 18].
3. Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and mebendazole against parasites and cancers: Korean J Parasitol. 2021 Jun;59(3):189-225
4. Bilgic Y, Yilmaz C, Cagin YF, Atayan Y, Karadag N, Harputluoglu MMM. Albendazole Induced Recurrent Acute Toxic Hepatitis: A Case Report. Acta Gastroenterol Belg. 2017 Apr-Jun;80(2):309-311. PMID: 29560698.
5. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. Gastroenterology. 2014 Apr;146(4):914-28. doi: 10.1053/j.gastro.2013. 12. 032. Epub 2013 Dec 31. PMID: 24389305; PMCID: PMC4031195.
6. Zavoral M, Mařatkova gastroenterologie. Nakladatelství Karolinum: Praha 2021, 1077 s. ISBN 978-80-246-4974-8
7. Martínek J, Trunečka P, a kol. Gastroenterologie a hepatologie v algoritmech. Galén: Praha 2021. 571 s. ISBN 978-80-7492-590-0.
8. Liao JM a kol. Front Pharmacol. 2023 PMID: 38027017
9. Hůlek P, Urbánek P, et al. Hepatologie. 3rd ed. Grada Publishing: Praha 2018. 423 s. ISBN 978-80-271-0538-3.