

**Tab. 2.** Klinické formy herbálnej hepatotoxicity (19)

Herbálna hepatotoxicita	Čas (týždne)	Násobok ALT(ALP)	R
1. Hepatocelulárna	↓ 2 T	ALT ↑ 2-krát	R ↑ 5
2. Cholestatická	↓ 4 T	ALP ↑ 2-krát	↓
3. Zmiešaná	↓ 4 T	ALT ↑ 2-krát ALP ↑ 2-krát	R = 2 – 5

T – týždne

Čas – prejav DILI od začiatku podávania lieku

R – násobok ALT/násobok ALP

**Tab. 3.** Lieková hepatotoxicita podľa FDA – Food and Drug Administration (19)

Lieková hepatotoxicita podľa FDA	
Hepatocelulárna DILI	Cholestatická DILI
ALT > 8-krát HHN	ikterus
ALT > 5-krát HHN počas 2 týždňov	bilirubín-s > 3-krát HHN
ALT > 3-krát HHN + bilirubín-s > 2-krát HHN alebo INR > 1,5	INR > 1,5

## AAS

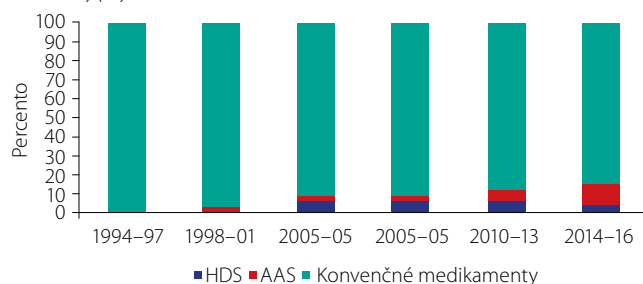
Syntetické AAS sú zlúčeniny derivované z prírodného testosterónu, líšia sa rôznymi modifikáciami, ktoré pozmenia anabolickú alebo androgénnu aktivitu, väzbovú afinitu na androgénový receptor a metabolický klírens (17). Hlavné chemické substitúcie testosterónu sú 17-β-esterifikácia a 17-α-alkylácia (17-aa) (tab. 1). Alkylácia na C-17 pozícii zahŕňa inhibíciu metabolickej deaktivácie oxidáciou 17-β-hydroxy skupiny v pečeni, takže umožňuje orálne podanie, spomaľuje pečennový metabolizmus AAS, prevažuje anabolický účinok nad maskulinizačným efektom. 17-aa spôsobujú pečennové poškodenie vrátane prolongovanej cholestázy, peliosis hepatis, nodulárnej regenerácie, hepatocelulárnych adenómov (HCA) a hepatocelulárneho karcinómu (HCC).

**Esterifikáciou** (testosterón cypionát, enantát a propionát) 17-β-hydroxylovej skupiny sa zvýšia hydrofóbne vlastnosti, čo predlžuje a zosiluje účinok AAS pri zachovaní virilizačného efektu. Len zriedka spôsobujú cholestázu aj keď dlhodobé používanie môže zvýšiť riziko hepatálnych tumorov a nodulárnej transformácie, zrejme ale v menšej miere ako 17-aa testosterón (11).

Skupina AAS zahŕňa tiež prekurzory čiže prohormóny (slabšie formy AAS) ako dehydroepiandrosterón (DHEA), dihydrotestosterón (DHT), 1-testosterón, 19-norandrostendión, prostazonol a androstendión. Tieto látky bývajú zvyčajne prítomné vo výživových doplnkoch (6). Podávajú sa viacerými spôsobmi, pričom najsilnejší hepatotoxický účinok majú primárne orálne formy.

## Klinické prejavy a údaje z registrov

Klinická manifestácia môže imitovať akékoľvek iné pečennové ochorenie. Varíruje od asymptomatického zvýšenia pečennových testov (často náhodne zistené) až po fulminantné pečennové zlyhanie. Spája sa s charakteristickou formou akútnej cholestázy. Úvodné prejavy sú často nešpecifické (nechutenstvo, nauzea, zvracanie, malátnosť), neskôr sa pridruží pruritus, ikterus, tmavý moč, hypocholická stolica, bolesť brucha pod pravým rebrovým oblúkom, hepatomegália a splenomegália. Môžu sa vyskytnúť imunoalergické prejavy – erytém, exantém, subfebrilita, prípadne artralgie, myalgie a sĺzenie. Vzostup sérových enzýmov je typicky mierny. Zvýšenie ALT, ALP býva často menej ako 2–3-násobok

**Obr. 1.** Dlhodobý trend výskytu AAS DILI v španielskom DILI registri (1994–2016) (10)

hornej hranice normy, dokonca môžu byť v norme i pri ťažkom iktere. Sérové hodnoty ALT môžu byť vysoké na začiatku poškodenia, neskôr klesajú. I napriek vysadeniu môže u 5–10 % stav progredovať do pokročilej fibrózy či cirhózy (18). AAS nepriaznivo ovplyvňujú lipidový profil, znižujú hodnoty HDL-cholesterolu a zvyšujú hodnoty nízkodenzitných lipoproteínov. Zároveň vplyvom na trombocyty zvyšujú riziko trombózy.

Podľa priebehu rozlišujeme **akútne** (+ fulminantné) DILI – trvá dni až týždne, avšak vždy < 3 mesiace, **subakútne** DILI trvá týždne až mesiace a **chronické** DILI > 3 mesiace.

Podľa laboratórneho nálezu rozlišujeme 3 typy hepatotoxicity: hepatocelulárna, cholestatická a zmiešaná (tab. 2) (19).

## Cholestáza

Patrí medzi **akútne pečennové poškodenie**. Mechanizmus vzniku pôsobením C-17 substituovaných androgénov nie je úplne objasnený. Predpokladá sa redukcia proteínov transportujúcich žlčové soli a disrupcia intrahepatálnych mikrofilamentov (21). Rozvoj cholestatického ikteru je predvídateľný a viazaný na dávku a trvanie užívania. Zväčša vzniká do 1–4 mesiacov od začiatku užívania, ale môže sa oneskoriť o 6–24 mesiacov. Po vysadení AAS je prechodný a plne reverzibilný (8). Má tendenciu pretrvávajúť dlho aj po vysadení lieku/suplementu a je spojený s vyšším rizikom prechodu do chronicity. Klinicky sa manifestuje únavou, pruritom, pri závažnom stupni obštrukčným ikterom. Laboratórne sú prítomné známky cholestázy, t.j. zvýšenie cholestatických enzýmov (ALP, GMT), bilirubínu zvyčajne na 5–8-násobok normy. Miera zvýšenia ALP, GMT je daná takto: > 1,5-násobok hornej hranice normy (HHN) ALP a > 3-násobok HHN GMT. Prítomnosť elevácie koncentrácie bilirubínu (viac ako 2-násobok HHN) v kombinácii so zvýšenou aktivitou aminotransferáz – predovšetkým ALT (viac ako 3-násobok HHN) je spojená s horšou prognózou než v prípade izolovanej elevácie aktivity ALT. Táto kombinácia predstavuje Hyovo pravidlo určenia DILI (Hy's law, podľa Hansa Zimmermanna).

## Peliosis hepatis

Patrí medzi chronické pečennové poškodenie. Ide o vzácny syndróm, podľa publikovaných prípadov došlo k rozvoju po 2–27 mesiacoch liečby AAS. Nemusí byť plne reverzibilný po ukončení užívania. Je charakterizovaný prítomnosťou fokálnych alebo difúzných intrahepatálnych cýst vyplnených krvou (21). Lézie môžu byť asymptomatické alebo je subjektívne udávaný diskomfort v pravom hornom kvadrante brucha. Náhla abdominálna bolesť a vaskulárny kolaps je asociovaný s rizikom ruptúry pečene alebo hemoperitonea.