Hepatotoxicita indukovaná bodybuilding suplementami

Martina Jakabovičová, Zuzana Ďurkovičová, Tereza Hlavatá, Mária Szántová

III. interná klinika LF UK a UN, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava

Bodybuilding suplementy sú označované ako anabolicko-androgénne steroidy (AAS) a tiež doplnky stravy s ich prímiesou. Bez medicínskej indikácie sú ilegálne, zato ľahko dostupné a zdraviu škodlivé, schopné spôsobiť rozličné formy pečenevého poškodenia od prechodného zvýšenia sérových enzýmov cez akútny cholestatický syndróm až po rozvoj hepatálnych tumorov pri dlhodobom užívaní. Najsilnejšie hepatotoxické účinky sú spájané s alkylovanými formami, hoci tumory boli tiež asociované s nemodifikovaným alebo esterifikovaným testosterónom. Od 80. rokov 20. storočia sú rozšírené nielen v špičkovom športe, ale aj v bežnej populácii. Užívajú sa s cieľom zlepšenia športovej výkonnosti a formovania postavy. Podľa epidemiologických štúdií dochádza v posledných rokoch k nárastu ich užívania.

Kľúčové slová: anabolicko-androgénne steroidy, herbálne a výživové doplnky (HDS), hepatocelulárny karcinóm, prolongovaný ikterus, testosterón.

Hepatotoxicity induced by bodybuilding supplements

Bodybuilding supplements are known as anabolic-androgenic steroids (AAS), as well as dietary supplements with their addition. Without medical indications, they are illegal but easily accessible and harmful, capable of causing various forms of liver damage from the transient increase in serum enzymes through acute cholestatic syndrome to the development of hepatic tumours in long-term use. The strongest hepatotoxic effects are associated with alkylated forms, although tumours have also been associated with unmodified or esterified testosterone. Since the 1980s, they have been widespread not only in top-level sport but also in the general population to improve athletic performance and body shaping. According to epidemiological studies, there has been an increase in their use in recent years. The paper provides an overview of the most common clinical forms of hepatotoxicity resulting from using AAS.

Key words: anabolic-androgenic steroids, herbal and dietary supplements (HDS), hepatocellular carcinoma, prolonged jaundice, testosterone.

Úvod

Androgénne anabolické steroidy (AAS) označované ako bodybuilding suplementy patria do skupiny herbálnych a výživových doplnkov (HDS), ktoré podľa súčasných dát zodpovedajú za približne 20 % všetkých prípadov hepatotoxicity v USA (1). Prevažnú časť tejto skupiny tvoria AAS. Podľa údajov databázy DILIN (Drug Induced Liver Injury Network) v USA ich podiel stúpol z 2 % v rokoch 2004–2005 na 6 % v rokoch 2013–2014 (2). Produkty bodybuilding priemyslu (slangovo bobule, sypačka, zovanie, zrno) (3) zahŕňajú prohormóny, AAS a výživové doplnky s ich obsahom, ich užívanie je ilegálne. Hlavné dôvody pre ich medicínsky neindikované užívanie je cieľené zväčšenie objemu svalov,

snaha o zvýšenie športového výkonu alebo redukcia telesného tuku. Môžu byť monozložkové alebo vo forme zmesí, často bez deklarovaného zoznamu zloženia. Prímes AAS bola detegovaná i vo vitamínových produktoch (4). Ďalej môžu byť prípravky kontaminované ťažkými kovmi alebo inými medikamentami s cieľom zvýšenia účinku. Najčastejšie ich užívajú špičkoví i rekreační športovci, adolescenti, prevažne mladí muži, často s nadváhou, zväčša bielej rasy.

AAS sú syntetické deriváty testosterónu, ktorý stimuluje rast svalovej hmoty (anabolický efekt) a ovplyvňuje mužské pohlavné znaky (androgénny efekt) (5). Viac ako 95 % jeho tvorby prebieha v Leydigových bunkách testes u mužov, zvyšok má pôvod v nadob-

KORRESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Jakabovičová, horvathova.mata@gmail.com

III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica ak. L. Dérera, Limbová 5, 833 05 Bratislava

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(1): 28–33

Článek přijat redakcí: 2. 1. 2019

Článek přijat k publikaci: 29. 7. 2019

ličkách oboch pohlaví. Produkciu a vylučovanie riadi hormón adeno-hypofýzy – luteinizačný hormón. Testosterón prvýkrát izoloval David a spolupracovníci v roku 1935 z býčích testes (6) a v rovnakom roku ho úspešne syntetizoval Butenandt v Göttingene (Nemecko) a Ruzicka v Bazileji (Švajčiarsko) (7). Po tomto kroku bol pripravený na komerčné účely. Neskôr boli vyvíjané ďalšie analógy AAS alebo designer steroidy s cieľom maximalizovať anabolický a minimalizovať androgénny efekt, hoci k úplnej disociácii neprišlo (6). V 80. rokoch 20. storočia sa rozšírilo užívanie zo závodných na amatérskych športovcov ako aj rekreačných vyznávačov cvičenia vo fitnesscentrách (8). Od roku 1991 sa AAS zaradili do zoznamu kontrolovaných látok v USA (Drug Enforcement Administration – DEA) (6).

Epidemiológia

Od roku 2010 významne stúpol podiel HDS hepatotoxicity indukovanej zakázanými anabolickými steroidmi (9). Podľa údajov španielskeho registra v rokoch 1994–2000 sa nezaznamenal žiaden prípad, v rokoch 2001–2009 sa vyskytlo 5 prípadov, za ďalšie 4 roky (2010–2013) počet stúpol na 15 prípadov, t.j. vzostup z 1 % na 8 % všetkých prípadov DILI (Drug Induced Liver Injury). Do roku 2016 bol zaznamenaný ďalší vzostup na 20 prípadov (10) (obr. 1). Nieschlag et al udávajú výskyt zneužívania AAS v celosvetovej populácii u 6,4 % mužov a u 1,6 % žien (11). Vzhľadom na fakt, že ide o nelegálne látky, zdravotné riziká a nežiaduce účinky zostávajú podhodnotené a nehlásené. Podľa prieskumov prevalencia zneužívania AAS dospelými kolíše medzi 2,6–11 % a je dominantná u chlapcov (12). Podľa odhadov v roku 2007 3,9 % adolescentov (5,1 % chlapcov a 2,7 % dievčat) v USA užílo AAS bez predpisu lekára jeden alebo viackrát počas svojho života (13). V roku 2011 to bolo už 5,9 % dospievajúcich chlapcov (14). Medzinárodná štúdia ESPAD (Európsky prieskum školopovinných detí o alkohole a iných drogách) v roku 2007 u 16-ročnej mládeže v Českej republike preukázala užitie AAS u 4,3 % respondentov, 6,6 % chlapcov a 2,1 % dievčat, pričom v roku 2003 to bolo celkovo len 1,1 %. Uvedené fakty dokumentujú vzrastajúci trend spotreby AAS u mladistvých (15). Nepoznáme epidemiologické štúdie, ktoré by mapovali zneužívanie v Slovenskej republike, ale v prieskume vedomostí a skúseností študentov vysokých škôl s návykovými látkami 1,3 % respondentov priznalo aspoň jednu vlastnú skúsenosť s týmito látkami a 21,3 % respondentov poznalo niekoho, kto AAS užíva (3). Za predajom výživových doplnkov stojí biznis s ročným ziskom 19 miliárd dolárov len v USA (1).

Španielsky DILI (Drug Induced Liver Injury) register z celkového počtu 856 prípadov hepatotoxicity v rokoch 1994–2016 zaznamenal AAS v 20 prípadoch DILI (2 %), herbálne a výživové doplnky (HDS) predstavovali 32 prípadov (4 %), zvyšok konvenčné medikamenty. Skupina s AAS predstavovala výlučne mužov od 20–49 rokov.

Victor J. Navarro et al v prospektívnej štúdii hepatotoxicity (HT) indukovanej HDS vychádzajúcej z DILIN registra (Drug Induced Liver Injury Network v USA) v rokoch 2004–2013 zaznamenal 839 prípadov hepatotoxicity, z čoho 85 % (709 prípadov) vyvolali lieky a 15,5 % (130 prípadov) HDS (2). Z poslednej podskupiny HDS-DILI podskupina bodybuilding HDS obsahovala 45 pacientov (35 % súboru), mužov prevažne mlad-

Tab. 1. Modifikované formy testosterónu (21)

Hlavné skupiny modifikácií testosterónu	
Orálne	Parenterálne
danazol	nandrolone decanoat
fluoxymesterone	nandrolone phenpropionat
methyltestosterone	testosterone aqueous
oxandrolone	testosterone ananthat in oil
oxymetholone	testosterone cypionat in oil
stanazolol	
17- α alkylované steroidy	19-nortestosterónové estery
oxymetholone (orálny)	nandrolone decanoat (parenterálny)
oxandrolone (orálny)	nandrolone phenpropionat
methandrostenolone (orálny)	
ethylestrenol (orálny)	
stanazolol (orálny)	
fluoxymesterone (orálny)	

šieho veku (medián 31 rokov) (2). V priebehu 10-ročného sledovania sa zaznamenal až 200 % vzostup výskytu DILI v dôsledku AAS, resp. BBS (bodybuilding suplementov) v americkom DILIN registri (obr. 2).

Spôsob užívania a mechanizmy účinku

Užívanie AAS mimo medicínskej preskripcie je ilegálne, prípravky sú komerčne distribuované na čiernom trhu, cez e-shopy, fitnesscentrá, trénerov, nevhodnou preskripciou alebo krádežou. Prostredníctvom internetu sú dostupné informácie o očakávaných účinkoch spolu s návodmi na ich užívanie. Najčastejšie sú užívané v 4–12-týždňových cykloch opakujúcich sa niekoľkokrát ročne, často v kombinácii (tzv. skladačka) a v rôznych aplikačných formách (orálna, injekčná, transdermálna, bukálna alebo sublinguálna) (6). Primárne orálne formy sa podieľajú na pečevom poškodení. Pri úmyselnom zneužívaní dávkovanie často prekračuje 10–100-násobne dávky odporúčané v terapeutických indikáciách. S cieľom maximalizácie efektu a minimalizácie vedľajších účinkov užívateľa nasledujú rôzne schémy užívania: pyramídová, cyklická, skladačka. Neexistujú vedecké dôkazy o tom, že uvedené schémy zabránia vzniku nepriaznivých účinkov týchto substancií (6). Kombinácia viacerých AAS býva často spojená s užívaním ďalších farmák (tyreoidálne hormóny, diuretiká a psychostimulanciá).

Účinky AAS

AAS stimulujú proteosyntézu prostredníctvom génovej transkripcie po naviazaní sa na androgénne receptory, ktoré sú exprimované v kostiach, tukovom tkanive, kostrovom svalstve, mozgu, prostate, pečeni, obličkách, reprodukčných orgánoch. Počet receptorov a afinita k rôznym typom AAS vysvetľuje pestré účinky v organizme (16). Okrem toho sa naväzujú na glukokortikoidové receptory a tým antagonizujú ich účinok, čo vedie k zníženiu proteosyntézy. Predpokladá sa, že tiež psychicky motivujú užívateľov žiadajúcich si zvýšenie výkonu.

Etiopatogenetický mechanizmus AAS DILI

Presné mechanizmy AAS indukovanej hepatotoxicity nie sú celkom objasnené. Podľa animálnych modelov sa predpokladá imunoalergický mechanizmus navodený hypersenzitivitou. Oxidačný stres sa zdá byť možným etiologickým faktorom.

Tab. 2. Klinické formy herbálnej hepatotoxicity (19)

Herbálna hepatotoxicita	Čas (týždne)	Násobok ALT(ALT)	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 pečenný metabolizmus AAS, prevažuje anabolický účinok nad maskulinizačným efektom. 17-aa spôsobujú pečenné 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 prekursorzy 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 pečenné ochorenie. Varíruje od asymptomatického zvýšenia pečenných testov (často náhodne zistené) až po fulminantné pečenné 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 pečenné poškodenie**. Mechanizmus vzniku pôsobením C-17 substituovaných androgénov nie je úplne objasnený. Predpokladá sa redukcia proteínov transportujúcich žľazové 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 pečenné 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 cyst 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.

Tab. 4. Diferenciálna diagnostika hepatálneho poškodenia, upravené podľa (30)

Diferenciálna diagnostika	
Vírusové infekcie	Hepatitída A, hepatitída B, hepatitída C, hepatitída E, cytomegalovírus, Epstein-Barrovej vírus, herpes simplex vírus, varicella zoster vírus
Alkoholová choroba pečene	
Nealkoholová tuková choroba pečene	
Autoimunitné choroby pečene	Autoimunitná hepatitída, primárna biliárna cholangitída, primárna sklerotizujúca cholangitída, overlap syndrómy
Toxická choroba pečene	
Biliárne a pankreatické choroby	Obštrukčná žltáčka, pankreatitída
Genetické a metabolické pečenevé choroby	Wilsonova choroba, hemochromatóza, deficit α -1-antitrypsínu
Kardiovaskulárne a pľúcne ochorenia	Kongestívne srdcové zlyhanie, koronárna choroba srdca, kardiomyopatia, srdcová arytmia, hemoragický šok, embolizácia do a. pulmonalis, chronická obštrukčná choroba pľúc
Ochorenia štítnej žľazy	Hypertyreóza
Reumatické ochorenia	Reumatoidná artritída
Iné ochorenia	Sepsa, septický šok, onkologické ochorenia, Addisonova choroba, polytrauma, ťažké fyzické cvičenie, parenterálna nutričia

Hepatálne tumory

Patria medzi **chronické pečenevé poškodenie**. Pečenevé neoplázie sú asociované s nemodifikovaným alebo esterifikovaným testosterónom. Môžu ich indukovať parenterálne aj orálne preparáty zväčša po 5–15 rokoch užívania (22). Histopatologicky ide o hepatocelulárny adenóm (HCA), adenóm s okrkami malígnej transformácie alebo dobre diferencovaný hepatocelulárny karcinóm (HCC). Typ tumoru môže byť asociovaný s typom androgénu. Kým danazol je asociovaný s HCA, iné preparáty ako oxymetolón, metyltestosterón vedú k HCC (23). Po prerušení užívania môže dôjsť k spontánnej regresii tumoru (8). Dôležitá je skorá detekcia v prevencii rizika malígnej transformácie i náhle ruptúry a krvácania s hemoperitoneom (21). Športovci zneužívajúci AAS by mali byť starostlivo monitorovaní, adekvátnym skríningom sa zdá byť sonografia brucha.

Takmer všetky prípady AAS zaznamenané v **španielskom DILI registri** sa klinicky prezentovali ikterom (95 %), prevažoval hepatocelulárny typ pečenevého poškodenia (60 %), bez progresie do akútneho pečenevého zlyhania či potreby transplantácie pečene, alebo fatálnych následkov (10).

V **americkom DILIN registri** sa hepatotoxicita prejavila prolono-
govým ikterom (medián 91 dní), bez potreby transplantácie či bez úmrtia. Autori zistili, že herbálne a výživové doplnky spôsobujú častejšie hepatotoxicitu vyžadujúcu transplantáciu pečene než konvenčné medikamenty (13 % vs. 3 %, $p < 0,001$). Počas 10 rokov trvania štúdie podiel prípadov viažucich sa k HDS sa zvýšil signifikantne zo 7 % na 20 %.

Ďalšia štúdia analyzovala dáta AAS DILI v **španielskom** (20 prípa-
dov) a v **latinskoamerickom** (5 prípadov) **DILI registri** v priebehu

Obr. 2. Trend vývoja HDS a AAS (BBS) v americkom DILIN registri (2004–2014) (2)

rokov 2001–2013 (20). Autori záverovali, že AAS DILI vedie k vážnemu hepatálnemu a renálnemu poškodeniu, je asociovaná so zreteľným fenotypom – značným zvýšením hodnôt bilirubínu nezávisle od typu poškodenia. Hoci dominantné je hepatocelulárne poškodenie, cholestatické prípady so zreteľným ikterom sú sprevádzané vývojom akútneho obličkového poškodenia.

Štúdia realizovaná v Brazílii v roku 2011 zahŕňala 180 nesúťažných kulturistov, 95 užívateľov, zvyšok neužívateľov AAS, bez pečenevého poškodenia (24). Autori upozornili na možnosť indukcie toxikkej tukovej choroby pečene (toxin-associated fatty liver disease – TAFLD) vplyvom AAS, ktorá bola pozorovaná u 12,6 % z 95 užívateľov AAS. Garcia et al na súbore 182 asymptomatických mladých rekreačných kulturistov užívajúcich AAS po obdobie viac ako 6 mesiacov zaznamenali jeden prípad fokálnej nodulárnej hyperplázie, hepatocelulárneho adenómu, hepatitídy B a hepatitídy C (25).

Diagnostika

Diagnóza si vyžaduje podrobnú farmakologickú anamnézu s časovými vzťahmi užívania jednotlivých liekov/prípravkov a klinických ťažkostí. Ďalej koleráciu typu a charakteru pečenevého lézie so známym charakterom suspektného lieku. Nevyhnutnou podmienkou je vylúčenie iných príčin ochorenia pečene (infekčné príčiny, alkoholová choroba pečene, autoimunitná hepatitída, vrodené metabolické choroby (tab. 5), zrealizovanie ultrasonografie abdomenu a dopplerovské vyšetrenie portálneho systému, vylúčenie inej možnej toxicity (potravínové doplnky, herbálne produkty). Diagnostické prekážky zahŕňajú neoznačené prímеси a prísady, kontaminácie prípravkov. Pre diagnózu DILI nie je zásadná pečenevá biopsia, môže byť však prínosom pri vylúčení inej etiológie (predovšetkým nádorovej infiltrácie). Histologický obraz nie je špecifický a prekrýva sa s inými ochoreniami pečene (vrátane autoimunitnej hepatitídy) (26). Biopsia pečene typicky preukazuje miernu kanalikulárnu cholestázu s minimálnou inflamáciou a hepatocelulárnou nekrozou. Poškodenie žlčovýchodov typicky nie je prítomné alebo je minimálne. Vzácné vzniká syndróm miznúcich žlčovýchodov. Podľa FDA sa biopsia odporúča, ak dôjde k vzostupu aminotransferáz napriek vysadeniu prípravku, alebo ak ALT neklesne o viac ako 50 % do 30–60 dní od jeho zistenia pri hepatocelulárnom liekovom poškodení, alebo ak ALP neklesne o viac ako 50 % do 180 dní pri cholestatickom type, a ak biochemické abnormality pretrvávajú viac ako 180 dní (19). Vo väčšine

případov očekáváme zlepšení stavu po vysazení přípravku. Pre klinickú prax FDA navrhla klasifikáciu typov DILI (tab. 4) (19). Najrozšírenejšia metóda hodnotenia kauzality je „Roussel Uclaf Causality Method“ (RUCAM) z roku 1993, inovovaná v roku 2016 (19). Predstavuje štandardizovanú skórovaciu metódu, využitelnú najmä v klinických štúdiách, ktorá je časovo náročnejšia na použitie v rutinej praxi. Použitie on-line kalkulátora uľahčuje výpočet skóre (<http://farmacologiaclinica.info/scales/CIOMS-RUCAM/>).

Terapia

Skoré rozpoznanie DILI a promptné vysadenie produktu/lieku je rozhodujúce pre minimalizáciu poškodenia a progresie stavu. Súčasná liečba DILI je podporná a symptomatická (napr. pruritus) (27). Doplnená všeobecnými podpornými opatreniami – diéta, hepatiká, pokoj na lôžku, pri ťažkom priebehu hospitalizácia s monitoringom klinického stavu a laboratórnych ukazovateľov. Zaužívané hepatiká (silymarín, kyselina ursodeoxycholová, fosfatidylcholín, S-adenozylmetionín a pod.) majú cytoprotektívne, antifibrotické, protizápalové, antioxidačné a anticholestatické účinky, avšak ich pôsobenie či priaznivý vplyv na prognózu nie je podporený súčasne dostupnými klinickými štúdiami. Z podávania kyseliny ursodeoxycholovej by mali profitovať pacienti s cholestatickou hepatitídou s eleváciou transamináz, u ktorých nedošlo k rýchlemu zlepšeniu biochemických ukazovateľov po vysadení preparátu. I keď ide o off-label indikáciu, EASL odporúčania pre cholestatické choroby pečene dokladujú zlepšenie u 2/3 pacientov s DILI po liečbe (29). Kontroverznou možnosťou liečby je podávanie kortikosteroidov. Ich prínos pri bežnom DILI sa nedokázal a ich podanie je spojené s rizikom výskytu nežiaducich účinkov (28). Pozitívny efekt môžu mať len v prípade DILI s klinickými symptómami hypersenzitivity (vrátane extrahepatálnych prejavov). Symptomatická liečba pruritu (cholestyramín, kyselina ursodeoxycholová, antihistaminiká) majú zväčša len mierny efekt. Fulminantné zlyhanie pečene sa lieči rovnako ako zlyhanie pečene inej etiológie. V najťažších prípadoch je indikovaná transplantácia pečene (Clichy kritériá alebo King's College kritériá). Je tiež potrebné vyhnúť sa reexpozícii inkriminovaného prípravku.

LITERATÚRA

1. Navarro V, Khan I, Björnsson E. Liver Injury from Herbal and Dietary Supplements. *Hepatology* 2017; 65: 363–373.
2. Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky H et al. Liver Injury from Herbal and Dietary Supplements in the US Drug Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399–1408.
3. Kolibáš E Anabolické steroidy - psychiatrická problematika ich zneužívania. *Alkohol Drogy Záv (Protialkohol Obz)* 2004; 4-5: 217–235.
4. Rahnama CD, Crosnoe LE, Kimer H. Designer steroids over the counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology* 2015; 3: 150–155.
5. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M et al. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett* 2005; 158: 167–175.
6. Barceloux DG, Palmer RB Anabolic-androgenic steroids. *Dis Mon* 2013; 59: 226–248.
7. Kanayama G, Hudson JI, Pope Jr. HG Illicit anabolic androgenic steroid use. *Horm Behav* 2010; 58: 111–121.
8. Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther* 2001; 23: 1355–1390.
9. Szántová M Hepatotoxicita indukovaná herbálnou medicínou a dietetickými doplnkami. *Interná med* 2017; 17: 473–479.
10. Caliz IM, Cortes MG, Jimenez AG. Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injuries in the Spanish DILI Registry. *Clinic Gastroent and Hep* 2018; 16: 1495–1502.
11. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): adverse effects on nonreproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord* 2015; 16: 199–211.

Záver

Lekári prvého kontaktu by mali mať dostatočné informácie o možných prejavoch AAS toxicity. Dôležité je dokázať včas rozpoznáť prejavy užívania AAS, ako je enormný nárast svalovej hmoty, gynekomastia, ťažko liečiteľné akné na chrbte, strie, skoré známky maskulinnej alopecie, hypertenzia, zvýšenie hepatálnych enzýmov, bilirubínu, zmeny hladiny cholesterolu, narastajúca agresivita a emočná labilita. Morálnou povinnosťou každého zdravotníka je dôsledná prevencia užívania, zisťovanie, dokumentácia a hlásenie každého zisteného prípadu Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv. Bez kontroly týchto dostupných látok hrozí neobmedzený prístup k prípravkom. Nebezpečná je tzv. self-medikácia, prekračovanie dávok, zatajovanie užívania. Závislosť môže vzniknúť už po niekoľkých mesiacoch užívania. Mnoho abuzérov používajúcich injekčné formy AAS sa vystavuje riziku parenterálne prenášaných infekcií (HIV, hepatitída B a C). Chýba regulácia či kontrola zloženia a štandardizácia účinných látok. World Anti-Doping Agency (WADA) založená v roku 1999 ako medzinárodná nezávislá agentúra zakazuje akýkoľvek AAS alebo príbuznú zložku. DEA (Drug Enforcement Administration) nepretržite zahŕňa nové látky do zoznamu, avšak neustále sa vyvíjajú nové preparáty. Môžeme konštatovať, že žiadne „bezpečné užívanie“ anabolických steroidov neexistuje. V roku 1993 pristúpila Slovenská republika k Dohovoru proti dopingovej Rady Európy, podľa ktorého sa medzi dopingové skupiny zaraďujú aj anabolické steroidy. V roku 1994 bolo podávanie anabolických látok mládeži na iný ako liečebný účel kvalifikované Trestným zákonom ako trestný čin. I keď v dostupnej literatúre sme nezaznamenali prípad transplantácie pečene v súvislosti s AAS DILI, AAS sú jednoznačne asociované s možnosťou vývoja TAFLD a iných život ohrozujúcich komplikácií (neoplázie, peliosis hepatis) s rizikom fatálnej ruptúry a hemoperitonea, ako i s rizikom vzniku závislosti či renálneho zlyhania. Úlohou lekárov je zodpovedný prístup v prevencii, osвете, monitorovaní a hlásení všetkých zistených prípadov AAS–DILI. Zavedenie národného klinického registra hepatotoxicity by napomohlo k presnejšej evidencii všetkých prípadov AAS DILI, k zjednoteniu a optimalizácii postupov v liečbe i k implementácii ďalších preventívnych systémových opatrení.

12. Kabiček P. Zneužívanie anabolických steroidov u dospievajúcich v medzinárodnom kontextu. *Vox paediatricae* 2005; 5: 14–15.
13. Eaton DK et al. Youth risk behavior surveillance - United States, 2007. Mortality and Morbidity Weekly Report. *Surveillance Summaries* 2008; 57: 1–131.
14. Eisenberg ME, Wall M, Neumark-Sztainer D. Muscle-Enhancing Behaviors Among Adolescent Girls and Boys. *Pediatrics* 2012; 130: 1019–1036.
15. Šimurka P, Zavrel M. Anabolické steroidy a mládež. *Pediatr pro Praxi* 2008; 9: 294–297.
16. Snyder PJ. Androgens. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw Hill 2001; 1635–1648.
17. Pope Jr. HG, Wood RI, Rogol A et al. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 2014; 35: 341–375.
18. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over 10-years period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512–521.
19. Szántová M, Sedláčko J, Jakabovičová M. Lieková a herbálna hepatotoxicita: Prehľad klinických klasifikácií. *Vnitr lek* 2018; 64: 384–393.
20. Robles DM, Gonzalez JA, Medina CI. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 116–125.
21. Modlinski R, Fields KB. The effect of anabolic steroids on the gastrointestinal system, kidneys, and adrenal glands. *Curr Sports Med Rep* 2006; 5: 104–109.

Další literatúra u autorky a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz