

PRIAZNIVÝ VPLYV „ESENCIÁLNYCH FOSFOLIPIDOV“ A ÚPRAVY ŽIVOTOSPRÁVY U PACIENTOV S TOXICKÝM POŠKODENÍM PEČENE

HOLOMÁŇ J., GLASA J., HLAVATÝ I., *VENINGEROVÁ M.,*PRACHAR V., *LUKÁCSOVÁ M.

FAVOURABLE EFFECTS OF ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS AND THE ARRANGEMENT OF LIFE ROUTINE IN PATIENTS WITH TOXIC DAMAGE LIVER

Within an open, non-randomized clinical study, the authors investigated the effect of a three-month therapy by a standard product of so-called essential phospholipids in a group of patients (31 men and 2 women, average age being 45.6 ± 10.8 years) with toxic liver damage — steatosis and steatohepatitis which have developed after exposure to the polychlorinated phenols and cresols, or other potentially toxic chemical substances occurring in working environment and/or exposition to alcohol. The therapy included a recommended change in life routine with a decrease in alcohol consumption, or entire exclusion of alcohol abuse. Within the process of observation, the authors used non-invasive methods (clinical examinations, laboratory examinations, ultrasonographic examination). A special attention was paid to the evaluation of the biotransformation capacity of the liver and the assessment of spartein-debrisoquin-dextromethorphan metabolic phenotype. The results of investigation indicated:

(1) significant improvement of the subjective status of the treated patients associated with an improvement of ultrasonographic findings of liver steatosis, trend of withdrawal of biochemical activity indices and favourable development of the biotransformation capacity of the liver in a majority of the investigated patients.

(2) a very good tolerance of the administered drug without adverse effects. The use of non-invasive surrogate markers in coincidence with clinical investigation of the effect of applied medicamentous therapy in patients with chronic liver diseases represents a methodic increase in current modest options of evaluation of effectivity and safety of the new therapeutic procedures in clinical hepato-pharmacology. (Tab. 5, Ref. 42.)

Key words: therapy of toxic liver damage, steatosis, steatohepatitis, professional exposition to polychlorinated phenols and cresols, essential phospholipids, caffeine test, dextromethorphan test.

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 75–81

Autori v otvorenej, nerandomizovanej klinickej štúdií sledovali účinok 3-mesačnej liečby štandardným prípravkom tzv. „esenciálnych fosfolipidov“ v súbore 33 pacientov (31 mužov a 2 žien, priemerný vek súboru $45,6 \pm 10,8$ roka) s toxickým poškodením — steatózou a steatohepatítidou pečene, ktorá vznikla v súvislosti s chronickou profesionálnou expozíciou polychlóvaným fenolom a krezolom, prípadne iným potenciálne toxickým chemikáliám v pracovnom prostredí a/alebo expozíciou alkoholu (abúzus). Súčasťou liečby bola odporúčaná zmena životosprávy, vrátane zníženia konzumu alkoholu. Pri realizácii sledovania autori využili neinvazívne vyšetrovacie metódy (klinické vyšetrenie, laboratórne vyšetrenia, ultrasonografické vyšetrenie). Zvláštnu pozornosť venovali hodnoteniu biotransformačnej funkcie pečene a stanoveniu sparteín-debrisoquin-dextrometorfánového metabolického fenotypu u liečených pacientov. Výsledky sledovania ukázali: a) významné zlepšenie subjektívneho stavu liečených pacientov spojené so zlepšením ultrasonografických nálezov steatózy pečene, trendom ústupu biochemických ukazovateľov aktivity a priaznivým vývojom kapacity biotransformačnej funkcie pečene u väčšej časti sledovaného súboru, b) veľmi dobrú toleranciu podávaného lieku bez nežiaducich účinkov. Použitie neinvazívnych „náhradných“ markerov pri klinickom sledovaní účinku realizovanej medikamentózne liečby v prípade chronických ochorení pečene znamená metodické obohatenie nateraz malých možností hodnotenia účinnosti a bezpečnosti nových terapeutických postupov v klinickej hepato-farmakológii. (Tab. 5, lit. 42.)

Kľúčové slová: terapia toxického poškodenia pečene, stukovatenie (steatóza) pečene, steatohepatitída profesionálna expozícia polychlóvaným fenolom a krezolom, „esenciálne fosfolipidy“, kofeínový test, dextrometorfánový test.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 2, s. 75–81

Subkatedra klinickej farmakológie Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie pracovníkov v zdravotníctve v Bratislave a *Oddelenie xenobiotik životného prostredia Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave Department of Clinical Pharmacology, Postgraduate School of Medicine, Bratislava, and *Department of Xenobiotics of Environment, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava

Address for correspondence: J. Holomáň, MD, PhD, Subkatedra klinickej farmakológie IVZ, Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovakia.
Phone: +421.7.4379 505, Fax: +421.7.373 906

75–81 Etiopatogenéza, diagnostika a liečba chronického toxického poškodenia pečene (Burt a spol., 1991; Kahl, 1991; Stricker, 1992; Zimmermann a Maddrey, 1993) predstavuje otvorený a často závažný problém klinickej hepatológie. Možnosti cieleného liečebného zásahu, prípadne sekundárnych profylaktických opatrení (pokiaľ napr. nemožno zastaviť expozíciu danej toxickéj noxe) sú nateraz pomerne skromné.

Tab. 1. Základné charakteristiky sledovaného súboru*.
Tab. 1. Basic characteristics of the series studied*.

Muži	Ženy	Priemerný vek roky	Výška	Hmotnosť	Trvanie liečby dni
Men	Women	Mean age years	Height cm	Weight kg	Duration of treatment days
31	2	45,6±10,8	179,3±5,8	82,9±9,3	97,9±9,2

* – hodnoty udané ako aritmetické priemery ± smerodajné odchýlky
 values given as arithmetical mean ± standard deviation, n - počet
 number of cases

V priebehu realizácie klinického výskumu zameraného na hodnotenie toxického poškodenia pečene u osôb s dlhodobou profesionálnou expozíciou polychlórovaným fenolom a krezolom (Glasa a spol., 1994) nás zaujala otázka aktuálnych možností jeho terapeutického ovplyvnenia.

Novšie experimentálne a klinické štúdie o účinkoch dlhodobého podávania tzv. „esenciálnych fosfolipidov“ (EPL) potvrdili ich cytoprotektívny a antifibrotický efekt a dokumentovali veľmi dobrú znášateľnosť štandardných prípravkov EPL v priebehu dlhodobého podávania (Gundermann a spol., 1995; Kuntz, 1995; Lieber a spol., 1994; Lieber 1995).

Z uvedených dôvodov sme uskutočnili 3-mesačnú otvorenú klinickú štúdiu so štandardným prípravkom EPL v súbore osôb s toxickým poškodením pečene. V rámci komplexného prístupu sme realizovali aj štandardnú edukáciu pacientov o potrebných úpravách životného štýlu.

Materiál a metódy

Sledovaný súbor pacientov. V otvorenej terapeutickú štúdiu sme sledovali súbor 33 pacientov (31 mužov a 2 žien, priemerný vek súboru 45,6±10,8 roka). Základné charakteristiky súboru ukazuje tabuľka 1. Kritériá pre zaradenie pacientov do sledovania sú zhrnuté v tabuľke 2. Sledovaný súbor pacientov tvorili prevažne pracovníci chemickej prevádzky na výrobu polychlórovaných herbicídov, vyšet-

reného a sledovaného v rámci už citovanej klinickej štúdie (Glasa a spol., 1994). Súbor sme doplnili o pacientov s toxickým poškodením pečene v súvislosti s dlhodobou expozíciou toxickými látkami v pracovnom prostredí (zväčša pochádzajúcich z tej istej chemickej továrne ako pracovníci z prevádzky na výrobu herbicídov).

Usporiadanie štúdie. Sledovanie sa uskutočnilo ambulantnou formou. Všetkých sledovaných pacientov sme pre potreby štúdie vyšetrili 4-krát: pred zaradením do štúdie a po 1., 2. a 3. mesiaci sledovania. Sledované parametre uvádza tabuľka 3.

Podávaný liek. Všetkým sledovaným pacientom sme podávali prípravok „esenciálnych fosfolipidov“ (Essentiale forte[®] tob., výrobca Rhône-Poulenc-Rorer, Kolín, Nemecko) v dávke 2-krát 3 tabletky denne. Liečba trvala priemerne 97,3±9,2 dňa.

Sledované ukazovatele a ich hodnotenie. Výskyt subjektívnych ťažkostí sme sledovali podľa protokolu (tab. 4). *Biochemické parametre* boli vyšetrené bežnými štandardnými metódami.

Kofeínový test sme u všetkých sledovaných pacientov urobili pred začiatkom a po 3 mesiacoch liečby podľa modifikovanej schémy Rennera a spol. (1984) a Wahlländera a spol. (1990). Na stanovenie koncentrácie kofeínu sme využili metódu plynovej chromatografie (Volmut a Uličná, 1980; Uličná a spol., 1983).

Dextrometorfánový test sme vykonali u všetkých sledovaných pacientov raz v priebehu sledovania. Použili sme postup s večerným podaním 25 mg bromid dextrometorfánu (čo zodpovedá 19,3 mg alebo 71 μmol dextrometorfánovej bázy) (Küpfer a spol.,

Tab. 2. Kritériá pre zaradenie pacientov do sledovania.

Kritériá pre zaradenie pacientov do sledovania	Kritériá vylučujúce zaradenie pacientov do sledovania
mužské pohlavie*	ochorenia pečene inej etiológie
vek 20–65 rokov	závažné systémové ochorenie
steatóza pečene (stredne ťažkého až ťažkého stupňa)**	(napr. respiračné, renálne, endokrínologické a iné)
pred zaradením do štúdie pacientom odporúčaná abstinencia alebo výrazná redukcia konzumu alkoholu	súčasná medikamentózna liečba poškodzujúca pečeň
predpoklad compliance zo strany pacienta	nespolupracujúci pacient
informovaný súhlas pacienta	chýbanie informovaného súhlasu pacienta

* – výnimočne zaradené ženy, pokiaľ spĺňali ostatné kritériá pre zaradenie, ** – v súvislosti s chronickou profesionálnou expozíciou toxickým látkam (polychlórované fenoly a/alebo krezoly a iné) a zvýšenou habituálnou konzumáciou alkoholu; steatóza pečene verifikovaná ultrasonografickým vyšetrením

Tab. 2. Inclusion/exclusion criteria of the study.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
male sex*	other liver diseases
age 20–65 years	evidence of serious systemic disease (respiratory, renal, etc.)
fatty liver (degree from moderate to severe)**	concomitant medication disturbing the liver function
prior to the study patient will undergo alcohol withdrawal programme, and will be advised to stop the intake of alcohol	non-cooperative patient
compliance of the patient could reasonably be expected	failure to give the informed consent
patient's informed written consent	

* – 2 women included on the basis of fulfillment of other criteria, ** – with in coincidence chronic professional workplace exposure to toxic chemicals (i.e. polychlorinated phenols and/or cresols in pesticides producing plants) and habitual alcohol consumption, fatty liver verified by ultrasonography

Tab. 3. Sledované parametre pri jednotlivých vyšetreniach v priebehu sledovania.**Tab. 3. Parameters followed during the study.**

	Pred liečbou Before the treatment	M1* M1*	M2 M2	M3 M3
Subjektívne ťažkosti ^a Subjective symptoms ^a	+	+	+	+
Príjem alkoholu (anamnesticky) ^b Alcohol intake (anamnesis) ^b	+	+	+	+
Biochemické ukazovatele ^c Biochemical parameters ^c	+	+	+	+
Dextromethorphanový test Dextromethorphan test	-	-	-	+
Kofeínový test Caffeine test	+	-	-	+
Ultrasonografické vyšetrenie Ultrasonography	+	-	+	+

* – M1, M2, M3 – mesiace sledovania; ^a – celkový pocit zdravia/choroby, chuť do jedla, pocit plnosti, nauzea, vracanie, dyspepsia, únavnosť, abdominálny diskomfort (v epigastriu), hodnotené v 4s tupňovej škále intenzity (0 – 3); ^b – hodnotený ako: 1–redukovaný, 2–minimalizovaný, 3–zastavený, 4–nezmenený, 5–stredný, 6–ťažký; ^c – aktivity/koncentrácie v sére: ALT (alanínaminotransferáza), AST (aspartátaminotransferáza), GMT (gama–glutamyl–transpeptidáza), bilirubín (celkový), cholesterol (celkový), HDL–cholesterol, LDL–cholesterol, triglyceridy;

* – M1, M2, M3 – months of the follow-up; ^a – overall subjective feeling, appetite, sensation of fullness, nausea, vomiting, dyspepsia, easy fatigability, upper abdominal complaint, tiredness (scale: 0 – absent, 1 – slight, 2 – moderate, 3 – severe); ^b – scale: 1 – reduced, 2 – minimised, 3 – stopped, 4 – unchanged, 5 – moderate, 6 – severe; ^c – activities/concentrations in the serum: ALT (alanin–aminotransferase), AST (aspartate–aminotransferase), GMT (gama–glutamyl–transpeptidase), total bilirubin, total cholesterol, HDL–cholesterol, LDL–cholesterol, triglycerides

1986). Koncentráciu dextrometorfánu sme stanovili modifikovanou metódou podľa Chena a spol. (1990) (izolácia dextrometorfánu a metabolitov) a Jacqz-Aigrain a spol. (1989) (HPLC–stanovenie). Bromid dextrometorfán, ako aj tartarát dextrometorfán, použité pri HPLC–stanovení, nám poskytlo laboratórium firmy Hoffmann-LaRoche (Bazilej, Švajčiarsko). Výpočet metabolického pomeru (metabolic ratio – MR) z nameraných koncentrácií dextrometorfánu a dextrometorfánu sme realizovali v zhode s prácou Baumanna a Jonzier-Perey (1988).

Ultrasonografické vyšetrenie orgánov dutiny brušnej so zameraním na hepatobiliárny trakt sme u všetkých sledovaných pacientov vykonali pred zaradením, po 2 a 3 mesiacoch sledovania (prístroj ECHO CAMERA LS - SSD280LS, fy Aloka, Tokyo, Japonsko). Vyhodnotenie písomných nálezov a klasifikáciu steatózy pečene (pozri v časti Výsledky a ich hodnotenie, bod 3.) sme realizovali u všetkých pacientov naraz, po ukončení štúdie. Pri klasifikácii zistenej steatózy pečene sme postupovali podľa schémy Scatariga a spol. (1984, cit. podľa Bilgera a spol., 1989).

Tab. 4. Výskyt subjektívnych ťažkostí počas sledovania v priebehu štúdie – celkový počet udávaných symptómov*.**Tab. 4. Subjective symptoms in patients as followed during the study period – cumulative counts of symptoms*.**

Čas sledovania Period	Pred liečbou Before the treatment	1. mesiac month 1	2. mesiac month 2	3. mesiac month 3
N1	25	14	5	1
N2	14	11	3	1
N3	19	22	30	32
N	33	33	33	33

Vysvetlivky: N – počet sledovaných pacientov, N1 – počet udávaných symptómov všetkými pacientmi spolu, N2 – počet pacientov udávajúcich symptómy, N3 – počet pacientov bez symptómov, * – pozri tab. 3 – udávané symptómy

N – total number of patients followed, N1 – total number of all symptoms given by patients followed, N2 – total number of patients with symptoms, N3 – total number of symptom-free patients, * – See Tab. 3 for the list of symptoms;

Poznámka. Vzhľadom na špecifické podmienky realizácie štúdie a z etických dôvodov (uvažovaní „pacienti“ väčšinou spontánne neudávali žiadne ťažkosti, charakteristiky sociálneho a pracovného prostredia pacientov – vzdelanostná úroveň a iné, ako aj nevyhnutnosť realizácie štúdie ambulantnou formou) sme boli v našich metodických možnostiach limitovaní na použitie neinvazívnych a pre pacientov čo najmenej zatažujúcich vyšetrení.

Štatistické spracovanie a vyhodnotenie výsledkov (Armitage a Berry, 1994). Získané výsledky jednotlivých sledovaných parametrov sme použili na výpočet základných parametrov deskriptívnej štatistiky pre sledovaný súbor (aritmetický priemer, štandardná odchýlka, štandardná chyba priemeru a iné).

Na testovanie štatistických hypotéz sme za rešpektovania príslušných podmienok použili dvojstranný párový t-test, prípadne neparametrický Wilcoxonov test, pri testovaní štatistických hypotéz o rozdieloch kvalitatívne hodnotených zmien sledovaných parametrov (zvýšenie, zníženie, resp. referenčné hodnoty) v kontingenčných tabuľkách 2x2 pri splnení príslušných podmienok výpočet kritéria chí-kvadrát, resp. pravdepodobnosti podľa Fisherovho presného testu. Výpočty sme realizovali na osobnom počítači s použitím programového balíka Statgraphics^R, Verzia 7 (firma Manugistics, Rockville, MA (USA)).

Výsledky a ich hodnotenie

1. Všetci liečení pacienti tolerovali liečbu veľmi dobre. V priebehu nášho sledovania sme nezaznamenali výskyt nežiaducich účinkov. Tabuľka 4 ukazuje pokles výskytu udávaných *subjektívnych ťažkostí* u sledovaných pacientov počas liečby.

2. *Výsledky vyšetrení sledovaných biochemických parametrov.* V priebehu sledovania sme nepotvrdili (okrem skrátenia biologického polčasu kofeínu T/2=9,75±6,83 h (aritmetický priemer±štandardná odchýlka), po 3 mesiacoch liečby T/2=6,37±4,82 h; Wilcoxon (sign-ranks): Z=0,05) a mierneho zníženia koncentrácie HDL-cholesterolu v sére (pred liečbou

Tab. 5. Hodnotenie ultrasonografického vyšetrenia pečene počas sledovaného obdobia.
Tab. 5. Cumulative evaluation of the liver ultrasonography findings in 33 patients followed during the study*.

Parameter Parameter	Pred sledovaním Before the treatment		2.mesiac 2nd Month		3.mesiac 3rd Month	
	x	SD	x	SD	x	SD
	Velkosť pečene* Size of liver* (cm ²)	159,5	16,0	153,5	14,4	150,7
Tuková infiltra- cia parenchýmu* Fatty infiltration* (n ^{**})	3,1	0,5	1,9	0,9	1,1	1,1
Klasifikácia steatózy pečene* Classification of liver steatosis* (n ^{***})	2,1	0,6	1,2	0,8	0,7	0,7

(x – aritmetický priemer, SD – štandardná odchýlka; *ukazovatele semikvantitatívne, **n – číslo z intervalu <0, 4>; ***n – číslo z intervalu <0, 3>; pre jednotlivé parametre pozri vysvetlenie v texte!)

*x – arithmetical mean (number of patients: 33), SD – standard deviation; *semiquantitative estimation, **n – number from the interval <0, 4>; ***n – number from the interval <0, 3>; for details see text!

$c_{\text{HDL}} = 1,33 \pm 0,35$ mmol/l, po 3 mesiacoch liečby $c_{\text{HDL}} = 1,13 \pm 0,30$ mmol/l; Wilcoxon: $Z = 0,03$, párový t-test: $t = 2,33$, $p = 0,03$) štatisticky významné zmeny priemerých hodnôt sledovaných biochemických parametrov. Pri hodnotení vývoja biochemických ukazovateľov u jednotlivých pacientov sme prevažne zistili zlepšenie jednotlivých hodnôt oproti hodnotám pred začiatkom sledovania.

Priemerná hodnota *biologického polčasu kofeínu* na začiatku sledovania presahovala referenčné rozmedzie, kým na konci sledovania sa priblížila k hornej hranici tohto rozmedzia. U 15 z 30 vyšetrených pacientov sme zaznamenali predĺženie biologického polčasu, u 5 jeho skrátenie. Hodnotenie a porovnanie výsledkov kofeínového testu pred liečbou a na konci sledovania u jednotlivých pacientov prinieslo tieto nálezy: z 25 pacientov, u ktorých bolo možné test riadne vyhodnotiť (u 8 pacientov zo súboru sa buď z technických príčin test neuskutočnil (3-krát), alebo chýbali príslušné párové hodnoty (5-krát)) sme u 18 zaznamenali skrátenie a u 7 predĺženie hodnôt biologického polčasu oproti hodnotám pred štúdiu.

Na základe výsledkov *dextrometorfánového testu* sme v sledovanom súbore konštatovali v 3 prípadoch fenotyp pomalých metabolizátorov dextrometorfánu.

3. Hodnotenie *ultrasonografického vyšetrenia pečene* pred začiatkom liečby, v jej priebehu a na konci sledovania potvrdilo zlepšenie ultrasonografického nálezu u väčšiny sledovaných osôb (u 16 jeho normalizáciu, u 11 výrazné zlepšenie, u 5 minimálne zlepšenie; v 1 prípade bol ultrasonografický nález nezmenený).

Výsledky semikvantitatívneho hodnotenia ultrasonografického vyšetrenia pečene (veľkosť pečene (súčin dvoch najväčších navzájom kolmých rozmerov pečene (v cm) nameraných v pravej medioklavikulárnej čiari), stupeň tukovej infiltrácie pečeneového parenchýmu (0 — neprítomná, 1 — mierna, 2 — výrazná, 3 — ťažká) a klasifikáciu prítomnej steatózy pečene podľa Scatarigea

a spol. (1984) (0 — neprítomná, 1 — mierna, 2 — masívna, 3 — ťažká)) sú uvedené v tabuľke 5 (bližší komentár pozri v časti Diskusia).

Diskusia

Toxické poškodenie pečene, mechanizmov jeho vzniku, ako aj možnosti prevencie, diagnostiky a liečby predstavuje závažný problém v klinickej hepatológii a toxikológii (Kahl, 1991; Pessayre a Larrey, 1991; Zimmermann a Maddrey, 1993; Plaa a Charbonneau, 1994). Na tomto mieste chceme zaujať stanovisko len k tým aspektom problému, ktoré majú vzťah k zisteniam referovanej klinickej štúdie definovanej jej protokolom.

1. *Toxické poškodenie pečene a jeho liečebné ovplyvnenie v sledovanom súbore pacientov.* Diagnózu toxického poškodenia pečene, konkrétne hepatálnej steatózy a steatohepatitídy (Sherlock, 1989; Burt a spol., 1991), sme u sledovaných pacientov stanovili na základe klinického a laboratórneho nálezu doplneného ultrasonografickým vyšetrením pečene. Morfológické vyšetrenie nebolo vzhľadom na uvedené podmienky sledovania možné. Aj keď diagnóza chronického poškodenia pečene za týchto okolností nie je celkom presná, pre potreby realizovanej štúdie ju môžeme považovať za dostačujúcu (Collazos, 1995).

Podiel *expozície* našich pacientov uvažovaným *toxickým chemickým látkam* (polychlórované fenoly, krezoly (WHO, 1989; Saunders a Harper, 1994)), resp. *expozície alkoholu* na vznik zisťovaného toxického poškodenia pečene nemožno presne určiť. Istý odhad umožňujú zisťované anamnestické údaje, ktorých spoľahlivosť je však pochopiteľne obmedzená (tab. 3 — vysvetlivky). Podľa týchto údajov (nepriamo potvrdených aj sledovanými laboratórnymi ukazovateľmi (GMT, ALT, AST)) sa expozícia alkoholu (podľa požiadaviek protokolu štúdie) niekoľko týždňov pred zaradením, ako aj v priebehu sledovania u našich pacien-

tov výrazne znížila (výnimky pozri nižšie — bod 2). Miera expozície ostatným škodlivým látkam, predovšetkým uvedeným xenobiotikám v pracovnom (životnom) prostredí pacientov, sa však v priebehu sledovaného obdobia preukázateľne nemenila (pacienti ostali zaradení v pracovnom procese na pôvodných miestach).

Výsledky nášho sledovania dokumentujú priaznivý účinok realizovanej medikamentózneho terapie a pravdepodobne i zmeny životosprávy liečených osôb. Dôslednejšie posúdenie podielu priaznivého účinku sledovaného lieku (v prípade toxického poškodenia pečene pomerne široko dokumentovaného v dostupnej literatúre) by umožnilo vykonanie kontrolovanej klinickej štúdie.

2. *Sledovanie vybraných biochemických parametrov v priebehu liečby toxického poškodenia pečene v našom súbore.* Pri hodnotení vývoja sledovaných biochemických parametrov u jednotlivých pacientov sme prevažne zistili zlepšenie, prípadne mierne kolísanie jednotlivých hodnôt oproti hodnotám pred začiatkom sledovania. Zmeny sledovaných parametrov v priebehu štúdie neboli štatisticky významné. Naše výsledky zodpovedajú očakávaniam z hľadiska markerovej funkcie jednotlivých sledovaných parametrov vo vzťahu k uvažovanému poškodeniu pečene (Kaplan, 1993), ako aj z hľadiska celkového hodnotenia účinku realizovanej liečby (Bortolini a Le Grazie, 1995).

3. *Biotransformačná funkcia pečene a jej zmeny v priebehu sledovania.* Sledovanie biotransformačnej funkcie pečene, najčastejšie pomocou merania eliminačnej kapacity pečene pre vybrané modelové xenobiotikum (Reichen, 1995), predstavuje významný sekundárny marker na posúdenie vplyvu sledovaného liečivého (prípadne škodlivého) hepatotropného faktora (Lauterburg, 1991). Novšie sa opäť zdôrazňuje význam kvantitatívnych pečeneňových skúšok pre konštrukciu tzv. náhradných ukazovateľov účinnosti (angl. surrogate markers of efficacy) a tzv. náhradných hodnotiacich bodov (angl. surrogate end-points) (Lotterer a Bircher, 1995)) pri realizácii klinických sledovaní liečiv podľa aktuálnych metodických požiadaviek (Holomáň, 1995; Lauterburg, 1995; Merkel a spol., 1995).

Výsledky vyšetrenia biologického polčasu kofeínu pred začiatkom a po 3 mesiacoch liečby naznačujú zaujímavý trend zmien biotransformačnej funkcie pečene v priebehu sledovania (podrobne pozri v bode 2 odstavca Výsledky). Uvedené výsledky kofeínového testu (i pri istej opatrnosti našej interpretácie) možno hodnotiť v zmysle priaznivého účinku realizovanej liečby u sledovaných pacientov. Ide o posun z oblasti zníženia kapacity biotransformačnej funkcie pečene (charakterizovanej predĺžením biologického polčasu, resp. znížením hepatálnej kapacity eliminácie kofeínu) do oblasti úpravy funkcie hepatálnej biotransformácie.

Výskyt fenotypu pomalých metabolizátorov dextrometorfánu v 3 prípadoch z 33 vyšetrených (9.1%) je zvýšený. Frekvencia výskytu tohto fenotypu v našej populácii je podľa našich predchádzajúcich zistení približne 3,75 % (Holomáň a spol., 1997).

4. *Ultrasonografická diagnostika a sledovanie steatózy pečene v našom súbore pacientov.* Ultrasonografická diagnostika steatózy pečene je témou široko diskutovanou v odbornej literatúre (Menu, 1991; Valko a spol., 1993; Struve, 1994; Volk, 1995). Ide o nepriamu diagnostiku, ktorá nemôže nahradiť morfológické vyšetrenie pečeneňového tkaniva získaného pri hepa-

tálnej biopsii. Ultrazvukové vyšetrenie pri použití moderných kvalitných prístrojov sa v prípade difúzneho poškodenia parenchýmu pečene vyznačuje viac ako 90 % senzitivitou, kým jeho bežná diagnostická špecifita vo vzťahu k jednotlivým hepatopatiám je relatívne nízka (približne 50–60 % pri prvom vyšetrení) (Volk, 1995). Zlepšenie do určitej miery prináša štandardizácia vyšetrovacích podmienok na danom pracovisku. Aj keď pretrvávajú istá rezervovanosť a opatrnosť pri interpretácii ultrasonografického hodnotenia difúzných zmien parenchýmu pečene (vrátane ich semikvantitatívneho hodnotenia), predsa sa o jeho pevnom mieste v súbore diagnostických metód steatózy pečene v súčasnosti nepochybuje (Bilger, 1989; Meckler a spol., 1989; Menu 1991).

S uvážením uvedených hľadísk pristupujeme k interpretácii ultrasonografických nálezov a ich zmien zaznamenávaných u našich pacientov v priebehu sledovania (pozri bod 3 v odstavci Výsledky, tab. 5). Zistili sme výrazné zlepšenie (prípadne úplnú úpravu) ultrasonografického nálezu u prevažnej väčšiny sledovaného súboru pacientov. Tieto zmeny boli spojené s ústupom udávaných subjektívnych ťažkostí (tab. 4), ako aj priaznivým vývojom v obraze niektorých sledovaných laboratórnych ukazovateľov (napr. kofeínového testu). Podobné výsledky v tomto smere zaznamenali aj iní autori (Hořejšová a Urban, 1995; Szántová a spol., 1996; Turecký a spol., 1996).

5. *Problém priaznivého účinku realizovanej liečby a jeho možný vzťah k efektu podávaného lieku.* Pretože sme sa viacerých aspektov tohto problému už dotkli v predchádzajúcich bodoch našej diskusie, na tomto mieste by sme chceli naše úvahy a poznatky zhrnúť takto: výsledky nášho sledovania dokumentovali priaznivý účinok realizovanej komplexnej liečby toxického poškodenia — steatózy pečene v súbore pacientov, exponovaných škodlivým chemickým látkam (polychlórovaným fenolom a krezolom, prípadne organickým rozpúšťadlám) v pracovnom (životnom) prostredí a/alebo exponovaných alkoholu (abúzu). Okrem priaznivého účinku podávaného lieku sa na celkovom dobrom výsledku liečby podieľalo aj pravdepodobne zníženie konzumu alkoholu.

Záver

Klinické sledovanie 33-členného súboru pacientov so steatózou pečene prevažne toxického pôvodu v priebehu 3-mesačnej liečby štandardným prípravkom tzv. „esenciálnych fosfolipidov“, vrátane úpravy životosprávy (predovšetkým zníženia konzumu, resp. abúzu alkoholu) ukázalo:

a) významné zlepšenie subjektívneho stavu liečených pacientov spojené so zlepšením alebo úpravou ultrasonografických nálezov prítomnej steatózy pečene, trendom ústupu biochemických ukazovateľov aktivity a priaznivým vývojom kapacity biotransformačnej funkcie (meranej pomocou kofeínového testu),

b) veľmi dobrú toleranciu podávaného lieku, bez nežiaducich účinkov v priebehu sledovania.

Využitie neinvazívnych „náhradných“ markerov zaznamenaná metodické obohatenie nateraz skromných možností hodnotenia účinnosti a bezpečnosti nových terapeutických postupov v klinickej hepato-farmakológii.

Literatúra

- Armitage P., Berry G.:** Statistical methods in medical research. 4. Statistical Inference. Oxford—London Etc., Blackwell Sci. Publ. 1994, 620 s.
- Baumann P., Jonzier-Perey M.:** GC and GC-MS procedures for simultaneous phenotyping with dextromethorphan and mephenytoin. *Clin. Chim. Acta*, 171, 1988, s. 211—222.
- Bilger R.:** Klinische abdominale Ultraschalldiagnostik. 1. Leber. Stuttgart—New York, Gustav Fischer Verlag 1989, 569 s.
- Bortolini M., Le Grazie C.:** Designing clinical trials in liver disease: focus on the selection of efficacy endpoints. S. 76—81. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Burt A.D., MacSween R.N.M., Peters T.J., Simpson K.J.:** Non-alcoholic fatty liver: causes and complications. S. 863—872. In: McIntyre N. a spol. (Eds.): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford—New York—Tokyo, Oxford University Press 1991, 1550+81 s.
- Collazos J.:** The diagnosis of liver disease by laboratory tests: An alternative to biopsy. *J. Clin. Gastroenterol.*, 21, 1995, č. 3, s. 176—178.
- Glasa J., Holomán J., Veningerová M., Prachár V., Hlavatý I., Uhnák J., Trnovec T.:** Hepatotoxicity of chlorinated phenols and cresols in workers of chemical plant: Results of the single field investigation. S. 203—208. In: Salát D. a spol. (Eds.): *Preventive and Clinical Medicine in Changing Europe*. Tatranská Polianka (Slovakia), Sympos, 1994.
- Gundermann K.-J., Schneider E., Schumacher R., Janz B.:** The application of „essential“ phospholipids in alcoholic fibrogenesis—a key indication for future? S. 180—190. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Holomán J.:** Good Clinical Practice and Hepatology. S. 62—63. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Holomán J., Glasa J., Veningerová M., Prachar V., Lukáčsová M.:** Genetický polymorfizmus oxidácie sparteínu na Slovensku — výskyt u zdravých dobrovoľníkov. *Bratisl. lek. Listy*, 98, 1997, č. 2, s. 89—90.
- Hořejšová M., Urban J.:** The effect of Essentiale forte in the treatment of the fatty liver focused on the ultrasonic findings. S. 177—179. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Chen Z.R., Somogyi A.A., Bochner F.:** Simultaneous determination of dextromethorphan and three metabolites in plasma and urine using high-performance liquid chromatography with application to their disposition in man. *Ther. Drug. Monit.*, 12, 1990, č. 1, s. 97—104.
- Jacqz-Aigrain E., Menard Y., Popon M., Mathieu H.:** Dextromethorphan phenotypes determined by high-performance liquid chromatography and fluorescence detection. *J. Chromatogr.*, 495, 1989, s. 361—363.
- Kahl R.:** Toxic liver injury. Liver injury in man ascribed to non-drug chemicals and natural toxins. S. 905—917, 1473—1488. In: McIntyre N. a spol. (Eds.): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford—New York—Tokyo, Oxford University Press 1991, 1550+81 s.
- Kaplan M.M.:** Laboratory tests. S. 108—144. In: Schiff L., Schiff E.R. (Eds.): *Diseases of the liver*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1993.
- Kuntz E.:** The „essential“ phospholipids in hepatology. S. 156—167. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Lauterburg B.H., Preisig R.:** Quantitation of liver function. S. 309—314. In: McIntyre N. a spol. (Eds.): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford—New York—Tokyo, Oxford University Press 1991, 1550+81 s.
- Lauterburg B.H.:** Liver drug injury and its monitoring. S. 42—46. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Lieber C.S., Robins S.J., Li J., DeCarli L.M., Mak K.M., Fasulo J.M., Leo M.A.:** Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*, 106, 1994, s. 152—159.
- Lieber C.S.:** SAME and polyenylphosphatidylcholine (PPC): Two natural and promising hepatoprotective agents. S. 15. In: SAME: From Mechanisms to Treatment (Falk Int. Workshop, Oct. 20, 1995, Basel), Abstracts of Invited Lectures.
- Lotterer E., Bircher J.:** Quantitative liver function tests as end-points in controlled clinical trials. S. 82—84. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Meckler U., Caspary W., Hennermann K.-H., Herzog P., Stelzel B., Strnad R.:** *Ultraschall des Abdomens*. 2.2.1.1 Fettleber. Köln, Deutscher Ärzte Verlag 1989, 272 s.
- Menu Y.:** Modern imaging of the liver and biliary tract. S. 326—342. In: McIntyre N. a spol. (Eds.): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford—New York—Tokyo, Oxford University Press 1991, 1550+81 s.
- Merkel C., Bianco S., Enzo E.:** Quantitative liver tests and ordinary prognostic markers in the evaluation of patients with chronic liver disease. S. 110—115. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94*. Liver and Drug Fdn., Bratislava, 1995, 333 s.
- Pessayre D., Larrey D.:** Drug-induced liver injury. S. 873—902. In: McIntyre N. a spol. (Eds.): *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford—New York—Tokyo, Oxford University Press 1991, 1550+81 s.
- Plaa G.L., Charbonneau M.:** Detection and evaluation of chemically induced liver injury. In: Hayes A.W. (Ed.): *Principles and methods of toxicology*. New York, Raven Press Ltd., 1994, 1468 s.
- Reichen J.:** Assessment of hepatic function with xenobiotics. *Semin. Liv. Dis.*, 15, 1995, č. 3, s. 189—201.
- Renner E., Wietholtz H., Huguenin P., Arnaud M.J., Preisig R.:** Caffeine: A model compound for measuring liver function. *Hepatology*, 4, 1984, č. 1, s. 38—46.
- Saunders D.S., Harper C.:** Pesticides. S. 389—415. In: Hayes A.W. (Ed.): *Principles and methods of toxicology*. New York, Raven Press Ltd., 1994, 1468 s.
- Scatarige J.C., Scott W.W., Donavan P.J., Siegelman S.S., Sanders R.C.:** Fatty infiltration of the liver: ultrasonographic and computed tomographic correlation. *J. Ultrasound. Med.*, 3, 1984, 9 (cit. podľa Bilger, 1989, s. 25).
- Sherlock S.:** Fatty liver. In: Sherlock S. (Ed.): *Diseases of the liver and biliary system*. Oxford—London Etc., Blackwell Sci Publ. 1989, 749 s.
- Stricker B.H.Ch.:** Drug-induced hepatic injury. Amsterdam—London—New York—Tokyo, Elsevier 1992, 550 s.
- Struve C.:** *Sonographie des Abdomens*. 3.4 Diffuse Leberveränderungen. Munich—Vienna—Baltimore, Urban & Schwarzenberg 1994, 194 s.
- Szántová M., Kupčová V., Bátorvský M., Turecký L., Valko V., Volmut J., Uličná O.:** Esenciálne fosfolipidy v liečbe steatózy pečene. *Lek. Obzor*, 45, 1996, č. 1, s. 11—14.

Turecký L., Kupčová V., Szántová M., Laktiš K., Uhlíková E.: Plazmatické bielkoviny u pacientov so steatózou pečene a ich ovplyvnenie liečbou esenciálnymi fosfolipidmi. Bratisl. lek. Listy, 97, 1996, č. 10, s. 625—628.

Uličná O., Brixová E., Volmut J.: Stanovenie T/2 antipyrínu pri ochorení pečene a v zdraví v skrátenom čase odberov. Biochem. clin. Bohemoslov., 12, 1983, č. 3, s. 215—220.

Valko L., Belan V., Bátorvský M., Jurgoš L., Horváth A.: Difúzna steatóza pečene v obraze ultrasonografie a počítačovej tomografie. Čs. Gastroent. Výž., 47, 1993, č. 5, s. 268—271.

Volk B.A.: Sonographie und Duplexsonographie. Diffuse Leberveränderungen. S. 168—170. In: Gerok W., Blum H.E. (Eds.): Hepatologie. Munich—Vienna—Baltimore, Urban & Schwarzenberg 1995, 915 s.

Volmut J., Uličná O.: Využitie plynovej chromatografie na stanovenie biologického polčasu antipyrínu. Biochem. clin. Bohemoslov., 9, 1980, č. 4, s. 235—241.

Wahlländer A., Mohr S., Paumgartner G.: Assessment of hepatic function: Comparison of caffeine clearance in serum and saliva during the day and at night. J. Hepatol., 10, 1990, s. 129—137.

WHO, UNEP, ILO: Environmental Health Criteria 93, Chlorophenols other than Pentachlorophenol. Chapter 9: Effects on man. WHO, Geneva, 1989, 208 s.

Zimmermann H.J., Maddrey W.C.: Toxic and drug-induced hepatitis. S. 707—783. In: Schiff L., Schiff E.R. (Eds.): Diseases of the liver. Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1993, 1517 s.

Do redakcie došlo 13.5.1996.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Klener P., Tesař V. a spol.: Cytokiny ve vnitřním lékařství. Grada Publ., 1997, A5, 15 obrázkov, 24 tabuliek, zoznam použitej literatúry, 264 strán.

V poslednom čase sme svedkami prudko narastajúceho kvanta nových poznatkov o regulačných molekulách. Často sa v rôznych súvislostiach stretávame s ich rôznymi názvami. Cytokíny sa uplatňujú v patogenéze najrôznejších interných ochorení, doteraz sme však informácie o nich zbierali len zo separátnych publikácií v odborných — najčastejšie zahraničných — časopisoch. Aj z tohto dôvodu vítame vedeckú publikáciu skupiny autorov pod editorským vedením prof. Klenera a doc. Tesařa, ktorí sa podujali priblížiť problematiku cytokínov nášmu lekárovi.

Uvoľňovanie a prenos informačných molekúl patria k najdôležitejším vlastnostiam bunky, ktoré umožňujú ich vzájomnú interakciu (cytokíny, integríny, adhezívne molekuly). Spoznanie regulačnej úlohy cytokínov sa prehĺbilo najmä vďaka spoznaniu ich génovej štruktúry a identifikácie. Autori komplexne predstavujú informačné molekuly z hľadiska ich štruktúry, funkcie a úlohy v organizme. Táto prvá časť knihy má pomôcť čitateľovi, aby sa zorientoval v novej problematike a spoznal ich regulačné a dysregulačné vplyvy. Úloha cytokínov vo fyziologických a patologických pochodoch je náplňou druhej časti knihy.

Autori opisujú úlohy cytokínov v procese karcinogenézy, angiogenézy, pri metastazovaní zhubných nádorov. V nefrológii majú cytokíny úlohu pri patogenéze zápalových ochorení (najmä rôznych typov glomerulonefritíd). Pre gastroenterológa je dôležité poznať úlohu cytokínov pri zabezpečení funkcie sliznicovej bariéry a na vzniku zápalových črevných ochorení. Veľmi dôležitá je účasť cytokínov v patogenéze aterosklerózy, v patogenéze pľúcnych, reumatických a endokrinologických ochorení. Samostatnú kapitolu autori venujú aktuálnej problematike transplantácií a úlohe cytokínov v tejto zložitej situácii. Záverečnú časť autori venujú cytokínom z hľadiska ich využitia v klinickej praxi, pri liečbe najrôznejších patologických stavov. Zhrňajú svoje klinické skúsenosti s liečbou interferónmi, s hemopoetickými rastovými faktormi, IL-2. Sú tu uvedené indikácie, kontraindikácie, dávkovanie a nežiaduce účinky. V tejto kapitole autori načrtávajú aj možnosti anticytokínovej liečby.

Knihy je moderná vedecká publikácia, ktorá má komplexný charakter, dopĺňa a vysvetľuje najnovšie poznatky, podáva ich v ucelenom systéme vo vzťahu k fyziologickým a patologickým funkciám. Kniha patrí do rúk všetkých lekárov — internistov, kardiológov, hematológov, nefrológov, pneumológov, reumatológov, endokrinológov, je vhodná pre postgraduálne, ale aj pregraduálne štúdium.

M. Bernadič