

lek. Dorota Latarska-Smuga

**Przydatność wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia
wątroby w praktyce klinicznej**

Streszczenie

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w zakresie medycyny**

Promotor: prof. dr hab. Alicja Wiercińska-Drapało

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii

I Wydział Lekarski Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2019

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Polekowe uszkodzenie wątroby (PUW) jest szeroko dyskutowanym w literaturze medycznej zagadnieniem. W piśmiennictwie polskim od 2002 brak jest opracowań zbiorczych na temat PUW. Rozpoznanie PUW opiera się na wykluczeniu innych patologii wątroby. Z uwagi na brak swoistych biomarkerów choroby oraz niejednorodny obraz kliniczny opracowano wiele metod pośrednich, których celem jest obiektywizacja rozpoznania i przewidywanie zejścia choroby. PUW może być spowodowane ekspozycją na leki przyjmowane z przepisu lekarza lub dostępne bez recepty preparaty: suplementy diety, zioła, produkty medycyny chińskiej, etc. (ZSD-zioła i suplementy diety).

Celem pracy jest analiza przydatności wybranych metod oceny polekowego uszkodzenia wątroby na przykładzie pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii (KChZTiH) w Warszawie latach 2009-2018.

Cele szczegółowe:

1. porównanie przydatności wybranych metod oceny przyczynowości polekowego uszkodzenia wątroby do obiektywizacji rozpoznania w praktyce klinicznej
2. analiza obrazu klinicznego polekowego uszkodzenia wątroby w badanej grupie, z oceną czynników wpływających na przebieg choroby
3. analiza etiologii polekowego uszkodzenia wątroby, z uwzględnieniem zmian i trendów w zakresie etiologii, demografii i obrazu klinicznego polekowego uszkodzenia wątroby w latach 2009-2013 i 2014-2018.

Material i metody: Z elektronicznej bazy danych KChZTiH w Warszawie wybrano historie chorób pacjentów spełniające kryteria:

1. hospitalizacja w okresie od 01.01.2008 do 31.12.2018
2. rozpoznanie końcowe lub epikryza wypisowa zawierają rozpoznanie lub podejrzenie PUW jako przyczyny aktualnej hospitalizacji
3. w etiologii uszkodzenia wątroby wymienione są: leki lub ZSD.

W oparciu o dane z historii chorób oceniono dla każdego chorego:

4. typ uszkodzenia wątroby na podstawie współczynnika R [$R = (ALT \div ALT \text{ GGN}^*) \div (FA \div Alk \text{ P GGN})$], [*GGN-górna granica normy laboratoryjnej]
5. ciężkość przebiegu choroby
6. prawdopodobieństwo wywołania PUW przez określony lek u indywidualnego chorego na podstawie systemu punktowego stosowanego w wybranych metodach oceny przyczynowości (*ang. causality assessment methods, CAMs*):
 - RUCAM (*ang. Russel Uclaf CAM*)
 - M&V (*ang. Maria and Victorino CAM*)

- Naranjo (*ang. Naranjo Adverse Reaction Scale*)
- WHO-UMC (*ang. World Health Organization-Russel Uclaf Monitoring Center*)

Korelację pomiędzy skalami i rozpoznaniem klinicznym badano przy pomocy ważonego współczynnika rzetelności kappa Cohen'a (κ). Potencjał hepatotoksyczny leków opisano korzystając z: charakterystyki produktu leczniczego, rejestru leków „LiverTox” oraz kategoryzacji leków wg Bjornsson. Interakcje pomiędzy lekami ustalono korzystając z internetowego kalkulatora interakcji „Medscape”. Identyfikację czynników wpływających na przebieg choroby ustalono na podstawie analizy wieloczynnikowej przeprowadzonej za pomocą modelu regresji logistycznej.

Wyniki: W analizowanym okresie, PUW rozpoznane zostało u 79 chorych, co stanowi 2,8% (79/2806) wszystkich hospitalizacji z powodu patologii wątroby o etiologii innej niż wirusowa. U 86,1% osób PUW wywołane było przez leki, a u pozostałych 11 (13,9%) przez ZSD. U 20,3% pacjentów PUW związane było ze stosowaniem więcej niż jednego preparatu. U 91,2% chorych uszkodzenie nastąpiło w mechanizmie idiosynkrazji. Porównując zgodność pomiędzy rozpoznaniem klinicznym, rozumianym jako powiązanie określonego leku z aktualną patologią wątroby, a związkiem ustalonym za pomocą użytych skal: ustalono, iż odsetek zgodnych ocen dla całej grupy wynosi: 5,3% przy użyciu RUCAM, 5,1% M&V, 38% Naranjo oraz 41,8% WHO-UMC. Na podstawie wartości współczynnika kappa ustalono korelację z rozpoznaniem klinicznym jako „niewielką” dla skal Naranjo ($\kappa = 0,178$) i WHO-UMC ($\kappa = 0,157$), RUCAM ($\kappa = 0,021$) oraz „brak korelacji” ze skalą M&V ($\kappa = -0,012$). Najwyższe wartości współczynnika kappa $\kappa = 0,373$ (95% CI: 0,305-0,441), $\kappa = 0,368$ (95% CI: 0,197-0,538), odpowiadające zgodności „zauważalnej” uzyskano w skali Naranjo dla ostrego cholestatycznego i mieszanego zapalenia wątroby. Zbieżność zauważalna, ale z niższymi wartościami współczynnika kappa dla skali Naranjo wystąpiła w grupach: przebieg PUW umiarkowany/ciężki: $\kappa = 0,0249$ (95% CI: -0,115-0,057), typ cholestatyczny/mieszany: $\kappa = 0,289$ (95% CI: 0,244-0,335). Ustalenie przyczynowości z użyciem skali WHO-UMC było zbieżne z rozpoznaniem klinicznym we wszystkich badanych podgrupach poza: przebieg choroby łagodny $\kappa = -0,086$ (95% CI: 0,257-0,309) i ostre miąższowe zapalenie wątroby $\kappa = -0,039$ (95% CI: -0,070 - -0,007). Najwyższa korelacja w ocenie przyczynowości była pomiędzy skalą Naranjo i WHO-UMC ($\kappa = 0,63$). Czynnikiem etiologicznym PUW było 49 różnych leków/ZSD (46/3), użytych łącznie 98 razy. Główne leki/ZSD sprawcze to: amoksycylina z kwasem klawulanowy – 13 (13,1%), steroidy anaboliczne – 9 (9,2%), acetaminofen, estradiol – 6 (6,1%). U 23,5% pacjentów czynnikiem sprawczym był więcej niż jeden lek. Ponad 50% leków miało kategorię A hepatotoksyczności wg Bjornsson. Pod względem terapeutycznym najbardziej reprezentowaną grupą były leki przeciwiinfekcyjne - 35,6% i stosowane w chorobach układu sercowo- naczyniowego -17,2%. U

28 (56%) osób istniało ryzyko interakcji pomiędzy lekami, z uwzględnieniem leków sprawczych, a 15 (17,9%) interakcji dotyczyło enzymów cytochromu P450 lub białek transportowych. W analizie pięcioletni 2009-2013 i 2014-2018, stwierdzono istotny statystycznie ($p < 0,0001$) wyższy udział ZSD, niższy odsetek leków z grupy sercowo-naczyniowych ($p=0,015$) oraz wyższy udział PUW w hospitalizacjach ($p=0,002$) w okresie drugiego pięcioletnia. Na podstawie analizy wieloczynnikowej ustalono, że wiek chorych ≥ 55 lat i wydłużenie okresu latencji sprzyjają uszkodzeniu typu cholestatycznego/mieszanego oraz, że umiarkowany/ciężki przebieg choroby koreluje z wartościami AST i GGTP ($p=0,047$ i $p=0,0196$, odpowiednio). Kobiety w porównaniu do mężczyzn oraz chorzy ≥ 55 roku życia stosowali większą liczbę leków sprawczych i towarzyszących ($p=0,018$ i $p=0,015$, odpowiednio).

Wnioski:

1. Zastosowanie w praktyce klinicznej oceny uszkodzenia wątroby za pomocą podstawowych dla choroby parametrów takich jak ocena typu uszkodzenia za pomocą współczynnika R, reguła Hy'a, ustalenie stopnia ciężkości oraz ocena czynnika sprawczego pod kątem potencjalnej hepatotoksyczności i przyczynowości pozwala na ukierunkowanie diagnostyki uszkodzenia wątroby oraz prognozowanie zejścia choroby.
2. Metody oceny przyczynowości polekowego zapalenia wątroby mają ograniczone zastosowanie retrospektywne. Skale Naranjo i WHO-UMC wykazują, w ocenie wstecznej lepszą korelację z rozpoznaniem klinicznym niż metody dedykowane do oceny polekowych uszkodzeń: RUCAM oraz Maria i Victorino.
3. Starszy wiek oraz wydłużony okres latencji predysponują do uszkodzenia wątroby typu cholestatycznego i mieszanego. Badania laboratoryjne: AST i GGTP powinny być włączone do panelu diagnostycznego polekowego uszkodzenia wątroby.
4. Obserwuje się wzrost udziału ziół i suplementów diety w etiologii polekowego uszkodzenia wątroby. Ocena interakcji pomiędzy przyjmowanymi przez chorego lekami powinna być rutynowym elementem procesu leczenia.
5. Obserwowany w latach 2014-2018 w porównaniu z 2009-2013 wzrost hospitalizacji z powodu polekowego uszkodzenia wątroby w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii w Warszawie może odzwierciedlać wzrost liczby uszkodzeń wątroby o tej etiologii lub wzmożoną czujność diagnostyczną lekarzy.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
Hepatologii
prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapał

Doro he dofer - kung