

## KOMBINACE AMOXICILINU S KYSELINOU KLAVULANOVOU JAKO PŘÍČINA TOXICKÉHO POŠKOZENÍ JATER

MUDr. Stanislav Adamec<sup>1</sup>, MUDr. Aleš Novotný<sup>1</sup>, doc. MUDr. Milan Lukáš<sup>1</sup>, CSc.,  
MUDr. Jan Strítěský<sup>2</sup>, CSc., MUDr. Jana Vedralová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IV. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Ústav patologie 1. LF UK, Praha

Ve svém sdělení autoři poukazují na komplikaci léčby běžně užívaným antibiotikem – kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou. Na příkladu 2 kazuistik je ukázán jeden z méně častých závažných vedlejších účinků terapie, a to toxická jaterní léze manifestující se jako protrahovaný icterus. Jedná se o plně reverzibilní onemocnění, které však činí diferenciálně diagnostické obtíže.

Augmentin je běžně používané antibiotikum především k léčbě infekcí horních cest dýchacích. Jde o kombinaci amoxicilinu s kyselinou klavulanovou. První zmínka o toxickém poškození jater tímto lékem pochází z roku 1988. Od té doby bylo dosud publikováno 208 pacientů s tímto typem poškození jater. K manifestní lézi dochází průměrně 25. den od zahájení léčby. Podle charakteru léze je možno rozlišit poškození hepatocelulární, cholestatické a smíšené.

Na našem pracovišti jsme se v posledních letech setkali se 2 případy protrahované cholestázy, která se rozvinula při terapii Augmentinem.

### Kazuistika 1.

Muž 66 let.

*Osobní anamnéza:* bezvýznamná.

*Abúzus:* kuřák 15 cigaret/d, alkohol příležitostně.

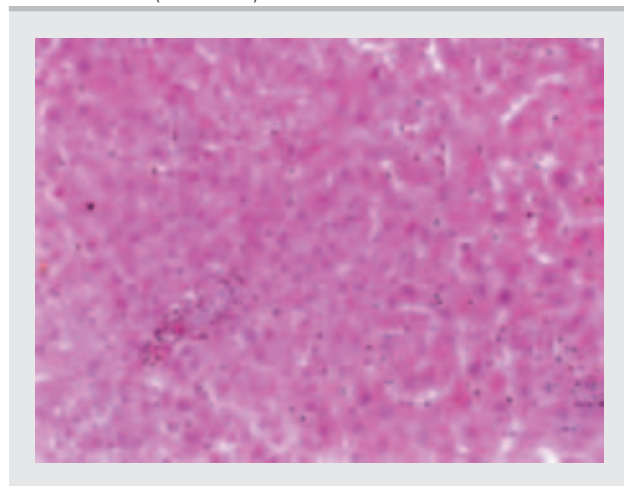
*Farmakologická anamnéza:* 0.

*Nynější onemocnění:* Nemocný 4 týdny před přijetím prodělal katar horních cest dýchacích a byl léčen Augmentinem. Týden po ukončení léčby vypil jednorázově na oslavě 3 dcl vína a 4cl Becherovky. Následující den se objevila nevolnost a ikterus provázený světlou stolicí a tmavou močí.

*Autoprotilátky:* negativní.

*Markery hepatitid:* antiHAV IgG, jinak negativní.

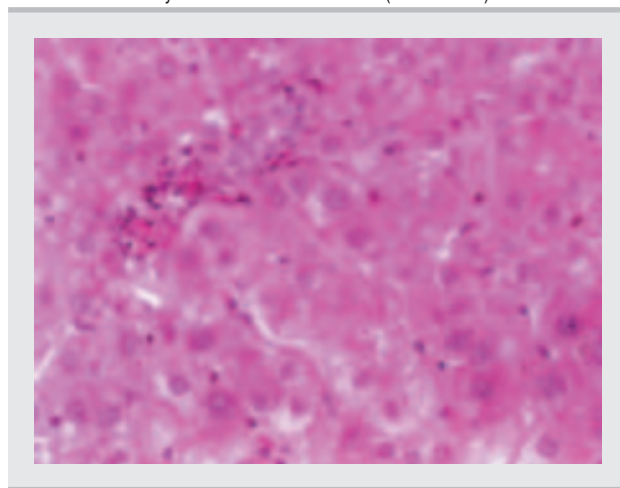
**Obrázek 1.** Obraz cholestázy a eosinofilní infiltrace žlučového vývodu v přehledném zvětšení (kazuistika 1)



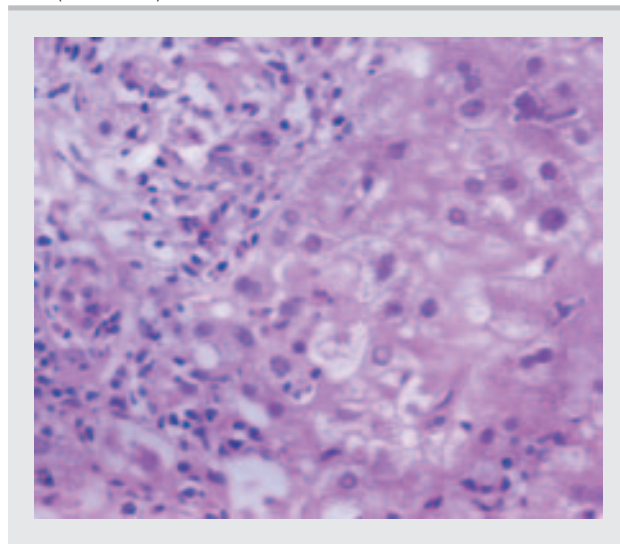
### Laboratorní výsledky

|                   |           |           |           |           |      |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|
| Bilirubin celkový | 292       | 443       | 239,0     | 56,4      | 23,2 |
| Přímý             | pozitivní | pozitivní | pozitivní | pozitivní | –    |
| ALT               | 10,28     | 5,01      | 2,74      | 1,67      | 0,8  |
| AST               | 5,62      | 2,67      | 1,88      | 1,11      | 0,64 |
| ALP               | 8,0       | 4,01      | 3,77      | 3,59      | 3,05 |
| GMT               | 7,46      | 3,69      | 1,2       | 0,9       | 0,72 |

**Obrázek 2.** Detail vývodu s eosinofilní infiltrací (kazuistika 1)



**Obrázek 3.** Biopsie jater – toxická jaterní léze v terénu chronické hepatopatie – detail (kazuistika 2)



**Ultrazvukové vyšetření břicha:** normální nález.

**Endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP):** s normálním nálezem na žlučovém stromu.

**Biopsie jater:** obraz benigní – intra – a extracelulární cholestázy s tvorbou žlučových trombů. Zcela ojediněle byly fokální nekrózy hepatocytů, v několika drobných úsecích portálních polí byla smíšená zánětlivá celulóza s převahou granulocytů, které místy infiltrovaly i stěnu drobných žlučových.

**Terapie:** prednison (Prednison) – bez úspěchu, následně kyselina ursodesoxycholová (Ursosan), hepatoprotektiva.

## Kazuistika 2.

Žena 68 let.

**Osobní anamnéza:** bezvýznamná.

**Farmakologická anamnéza:** 0

**Abúzus:** příležitostně alkohol.

**Nynější onemocnění:** 5 týdnů před objevením se ikteru byla léčena pro zánět středního ucha Augmentinem. Tři dny před objevením se ikteru pocítovala nevolnost, následovala světlá stolice a tmavá moč. Posléze se objevil i pruritus.

**Markery hepatitid:** anti HAV pozitivní, jinak negativní.

**Autoprotilátky:** negativní.

**Ultrazvukové vyšetření břicha:** hraniční šíře hepatocholechoedu, jinak normální nález.

**Endoskopická retrogradní cholangiopankreatikografie (ERCP):** chudší intrahepatální větvení, jinak bez známek obstrukce žlučového stromu

**Biopsie jater:** protrahovaná akutní hepatitis s cholestatickými rysy.

**Rebiopsie po měsíci:** cholestatická jaterní léze se znaky zřetelného, ještě však mírného poškození intraparenchymatózních žlučových se znaky chronické hepatitidy. Znaky chronicity neodpovídají údajům o nedávném užívání Augmentinu, spíše se jedná o souběh akutní toxické léze a primární biliární cirhózy či overlap syndromu s cholestázou po Augmentinu.

## Literatura

1. Zimmerman HJ. Drug-induced Liver Disease. In: Schiff's Diseases of the Liver. 8<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 1999; 973–1064.
2. Garcia Rodriguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulenic acid. Arch Intern Med 1996; 156 (12): 1327–1332.

## Laboratorní výsledky:

|                   |      |       |       |      |
|-------------------|------|-------|-------|------|
| Bilirubin celkový | 311  | 521   | 162,4 | 64,5 |
| přímý             | +++  | 452,5 | 162   | 56,8 |
| ALT               | 0,75 | 0,71  | 1,17  | 0,9  |
| AST               | 0,63 | 0,7   | 1,09  | 0,73 |
| ALP               | 5,74 | 3,54  | 2,5   | 2,6  |
| GMT               | 0,44 | 0,22  | 0,43  | 0,38 |

**Terapie:** kyselina ursodesoxycholová (Ursosan), ademetonim (Transmetil).

I přes poměrně dramaticky vypadající hodnoty bilirubinu a jaterních testů probíhalo onemocnění benigně bez projevů jaterní insuficience.

U nemocného muže došlo k úplné normalizaci jaterních enzymů v odstupu 9 týdnů od začátku příznaků. U pacientky z kazuistiky č.2 se postupně upravila hladina bilirubinu v odstupu 10 týdnů od objevení se ikteru.

## Diskuze

V prvním případě se jednalo o toxické poškození jater s následnou kompletní restitucí. V druhém případě je vyznačeno poškození žlučových a ductopenie, které do obrazu toxického poškození jater zcela nezapadají. I přes nepřítomnost autoprotilátek se domníváme, že se jednalo o toxickou jaterní lézi v terénu chronické jaterní léze charakteru primární biliární cirhózy. Za látku zodpovědnou za vznik jaterní poruchy je považována kyselina klavulanová, mechanismus vzniku léze však není přesně znám, pravděpodobně se jedná o imunoalergický proces. V obou případech se jednalo o protrahovaný cholestatický ikterus s úplnou spontánní úpravou během 10 týdnů.

## Závěr

V článku jsou popsány dvě kazuistiky nemocných s protrahovaným cholestatickým ikterem, vzniklým při terapii Augmentinem, a úplnou úpravou během následujících 10 týdnů.

3. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects- review of the literature. Eur J Med Res 2001; 6 (4): 139–149.

4. Nathani MG, Mutchnick MG, Tynes DJ, Ehrinpreis MN. An unusual case of amoxicillin/clavulanic acid-related hepatotoxicity. Am J Gastroenterol 1998; 93 (8), 1363–1365.