

**Bogusław Habrat, Hanna Wehr, Barbara Czartoryska,  
Danuta Górską, Bohdan T. Woronowicz**

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień  
i Zakład Genetyki Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

## **ANALIZA WPŁYWU STOSOWANEJ FARMAKOTERAPII I USZKODZENIA WĄTROBY NA AKTYWNOŚĆ $\beta$ -HEKSOZOAMINIDAZY W MOCZU**

### **WSTĘP**

Niniejsza praca jest kolejną z cyklu badań nad zastosowaniem markerów nadużywania alkoholu do monitorowania abstynencji u osób uzależnionych [2, 11, 12, 13, 15]. W pierwszej z nich stwierdzono, że 2/3 pacjentów i 2/5 terapeutów uważa, iż monitorowanie abstynencji w czasie leczenia odwykowego może mieć znaczenie motywujące do niepicia alkoholu [15].

Zainteresowania nasze skupiliśmy na jednym z enzymów lizosomalnych:  $\beta$ -heksozoaminidazie, ponieważ już na początku lat 80-tych zauważono, że picie alkoholu wpływa na wzrost aktywności tego enzymu we krwi [5, 6], a kilka lat później rozpoczęto badania nad zastosowaniem klinicznym jej oznaczania do wykrywania przypadków spożycia alkoholu [7, 8, 9, 11]. Wybór właśnie tego markera był spowodowany także faktem, że jego oznaczanie jest stosunkowo proste i niedrogię, a więc metoda ta może mieć powszechne zastosowanie kliniczne.

Potwierdziliśmy przydatność oznaczania aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy w surowicy dla tego celu [11], jednak istotnym ograniczeniem zastosowania tej metody była konieczność pobierania krwi. Dlatego następnym krokiem było oznaczanie aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu. Wykazaliśmy, że aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu jest co najmniej równie, a prawdopodobnie bardziej użytecznym wskaźnikiem nadużycia alkoholu niż jej aktywność w surowicy [2, 12, 13]. Do podob-

nych konkluzji doszli też inni badacze [7, 10]. Z innej z naszych prac wynika, że aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu znacząco wzrasta po picu alkoholu, a potem normalizuje się w ciągu 10-14 dni [13]. W trakcie badań zauważyliśmy, że u ok. 10% badanych krzywa normalizacji aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy odbiegała od oczekiwanej [13].

Celem niniejszej pracy było zbadanie:

- czy na zjawisko to nie miało wpływu zastosowane leczenie detoksykacyjne,
- czy podwyższone wyniki nie były spowodowane uszkodzeniem wątroby.

## CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY I METODA

U 84 pacjentów (73 mężczyzn i 11 kobiet, średnia wieku  $41,6 \pm 9,7$  lat) detoksykowanych w Zespole Profilaktyki i Leczenia Uzależnień Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie z powodu uzależnienia od alkoholu (kryteria wg ICD 10 [14] i DSM IV [1]) wykonywano pomiary aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu oraz rutynowe badania biochemiczne, w tym badania aktywności GGT, AspAT, AlAT, poziomu bilirubiny i kreatyniny. Z badań wyłączono osoby z chorobami nerek (schorzenia układu moczowego w wywiadzie, poziom kreatyniny w surowicy powyżej 1,2 mg/dl, zmiany zapalne w badaniu morfologicznym moczu), schorzeniami układowymi, ciężkimi niealkoholowymi uszkodzeniami wątroby i kobiety w ciąży. Wśród badanych znajdowali się pacjenci przyjmowani do oddziału w stanie intoksykacji alkoholem lub w kilka dni po tym fakcie. U wszystkich osób wykonywano 2, a częściej 3 oznaczenia w czasie 8-dniowej detoksykacji.

Wyniki pacjentów porównywano z wynikami grupy kontrolnej z poprzednich badań [2], przyjmując za normę średnią 2 odchylenia standardowe w tej grupie.

Aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu oznaczano metodą spektrofлуorymetryczną z użyciem jako substratu pochodnej 4-metyloumbelliferonu, a wyniki wyrażano w przeliczeniu na miligramy kreatyniny w moczu. Dokładny opis metody przedstawiono w innych pracach [11, 12].

Wyniki opracowywano statystycznie przy pomocy testów: t-Studenta lub Cochrana Coxa.

## WYNIKI I OMÓWIENIE

Większość pacjentów (93%) otrzymywała rutynowe leczenie detoksykacyjne, na które składało się parenteralne nawadnianie oraz domięśniowe podawanie witamin z grupy B. Nie stwierdzono różnic aktywności enzymatycznej między tą grupą ( $352,2 \pm 41,0$  nmoli/mg kreatyniny w moczu/godz.) a osobami nie otrzymującymi powyższego leczenia ( $394,1 \pm 133,4$  nmoli/mg kreatyniny/godz.) (por. tabela 1).

Najczęściej stosowanym lekiem psychotropowym był diazepam w dawce od 5-40 mg/d (u 60 osób) i kłometiazol w dawce 0,9-4,0 g/d (14 osób). U pozostałych stosowano neuroleptyki (haloperydol do 15 mg/dobę - 7 osób, promazyne do 200 mg/d - 2 osoby, chlorpromazyne 125 mg - 1 osoba). Aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w

TABELA 1

Aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu (w nmolach/mg kreatyniny/godz.) w zależności od stosowanego leczenia

Leczenie	Liczba osób	Aktywność $\beta$ -heksozoaminidazy*	Znamienność statystyczna
Nawadnianie parenteralne + witaminy	78	352,2±41,0	n.z.
Nawadnianie doustne	6	394,1±133,4	
Benzodiazepiny	60	311,2±38,7	
Klometiazol	14	330,0±64,9	n.z.
Neuroleptyki	10	342,8±109,6	

\* średnia arytmetyczna±średni błąd średniej

moczu oznaczano po 2-8 dniach psychofarmakoterapii. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy między osobami przyjmującymi różne leki (dane zawarto w tabeli 1). Nie zauważono tendencji do różnic aktywności badanego markera w zależności od długości podawania promazyliny. W grupie tej było tylko 2 osoby przyjmujące inne leki, które mogłyby wpływać na aktywność badanego markera (1 osoba - propranolol i nifedypinę, 1 osoba - propranolol). Natomiast w grupie, w której normalizacja nie odbiegała od oczekiwanej ok. 1/3 osób przyjmowała dodatkowo inne leki (m.in. leki blokujące receptor  $\beta$ -adrenergiczny, leki blokujące kanał wapniowy, antybiotyki i in.). W grupie z odmiennym od oczekiwanego przebiegiem normalizacji krzywej nie stwierdziliśmy innych chorób, które mogłyby wpływać na aktywność badanego markera.

Wydaje się więc, że farmakoterapia nie wpływała na aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu. Anomalie w normalizowaniu się aktywności enzymatycznej można raczej tłumaczyć możliwością pomyłkowej lub celowej zamiany próbek moczu (ogromne zmiany aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy z dnia na dzień). U pozostałych osób fałszywie pozytywne wyniki wydają się wynikać z wyjściowo wysokich wartości enzymu, a u części - prawdopodobnie z wypicia alkoholu w czasie hospitalizacji. Niewykluczony jest też wpływ na to zjawisko innych czynników (osobnicze anomalie i in.). Należy też brać pod uwagę fakt, że  $\beta$ -heksozoaminidaza jest markerem niespecyficznym. W surowicy stwierdzono podwyższoną aktywność tego enzymu w niealkoholowych chorobach wątroby [4] i w ciąży [3]. Wzrost aktywności w moczu opisywano przy infekcjach dróg moczowych, w nadciśnieniu, cukrzycy i po lekach uszkadzających nerki [7]. Takich pacjentów staraliśmy się wykluczyć z naszych badań, jednak jest niewykluczone, że i inne schorzenia mogą wpływać na aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy zarówno w surowicy jak i w moczu.

Po przeanalizowaniu indywidualnych przypadków 9 osób, z wahaniami aktywności enzymu odbiegającymi od oczekiwanej krzywej, okazało się, że w tej grupie

TABELA 2

Aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu u osób z podwyższonymi wartościami biochemicznych wyznaczników uszkodzenia wątroby

Próby wątrobowe	$\beta$ -heksozoaminidaza w moczu	AspAT	AlAT	bilirubina
Liczba osób z wynikami prób wątrobowych pow. normy		50	34	25
%		73,5	50	36,8
*Aktywność $\beta$ -heksozoaminidazy w grupach z wynikami prób wątrobowych powyżej normy		399,4 $\pm$ 61,6	378,9 $\pm$ 57,0	338,2 $\pm$ 59,5
*Aktywność $\beta$ -heksozoaminidazy w całej badanej grupie n=68	362,4 $\pm$ 47,7			
Znamiennosć statystyczna		nz	nz	nz

\* średnia arytmetyczna $\pm$ średni błąd średniej

mogą znajdować się osoby, które nie dochowały abstynencji mimo przebywania w oddziale. Przypadki osób z „nieoczekiwanymi” wynikami należy analizować indywidualnie. W naszych badaniach obserwowaliśmy dwie osoby, których wyniki badań w odstępach jednodniowych różniły się tak diametralnie, że w grę wchodzić mogło jedynie celowe lub przypadkowe zamienienie próbek moczu.

Aby stwierdzić, czy aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu nie jest zależna od stopnia uszkodzenia wątroby porównano średnie aktywności tego enzymu w grupach z prawidłowymi i podwyższonymi wynikami aktywności aminotransferaz: asparaginianowej i alaninowej oraz prawidłowymi i podwyższonymi poziomami bilirubiny. Dane te zestawiono w tabeli 2.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w średnich aktywnościach  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu między osobami z nieprawidłowymi wynikami badań, które mogły wskazywać na uszkodzenie wątroby, a całą analizowaną grupą.

U 6 osób z podwyższonymi poziomami kreatyniny w surowicy (osoby te nie były uwzględnione w ogólnym zestawieniu ze względu na podejrzenia dysfunkcji nerek) aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu była bardzo zróżnicowana (231-1614 nmoli/mg kreatyniny/godz), natomiast średnia znacznie podwyższona (637,3 $\pm$ 512,7). Powyższe dwa wyniki pozwalają sądzić, że niespecyficzny tzn. nie spowodowany

Analiza wpływu stosowanej farmakoterapii i uszkodzenia wątroby na aktywność...

alkoholem, wzrost aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy jest spowodowany raczej patologią nerek a nie wątroby.

## WNIOSKI

1. Nie stwierdzono różnic aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu w zależności od stosowanego leczenia.

2. Aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu nie była zależna od stopnia uszkodzenia wątroby.

3. Obserwowane u ok. 10% badanych odchylenia w normalizowaniu się krzywej aktywności  $\beta$ -heksozoaminidazy nie były zależne od stosowanego leczenia, natomiast mogły być wynikiem celowej lub przypadkowej zamiany próbek moczu, ale niewykluczony jest też wpływ na to zjawisko innych czynników (inne choroby towarzyszące, leki, czynniki osobnicze, spożycie alkoholu).

B.Habrat, H.Wehr, B.Czartoryska, D.Górska, B.Woronowicz  
**Influence of pharmacotherapy and liver impairment on beta-hexosaminidase activity in urine**

## Summary

The aim of this study was to evaluate the influence of pharmacotherapy and liver impairment on beta-hexosaminidase activity in urine, since in less than 10% of detoxified patients abnormalities in normalization of that enzyme were noted. Eighty four patients (73 men, 11 women) detoxified due to the alcohol withdrawal syndrome, were examined. No effect of the type of treatment on beta-hexosaminidase activity in urine was found. No significant differences between the groups with and without liver impairment were found as regards the mean beta-hexosaminidase activity level. Observed abnormalities in beta-hexosaminidase activity normalization could result from swapping urine samples or from other factors.

**Key words:** urinary beta-hexosaminidase \ sobriety monitoring

## PIŚMIENNICTWO

1. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Ed. Washington DC, 1994.
2. Habrat B., Czartoryska B., Górska D., Poźniak M., Wehr H.: *Próba wykorzystania  $\beta$ -heksozoaminidazy jako markera nadużywania alkoholu w leczeniu uzależnienia*. Postępy Psychiatrii i Neurologii, 1995, 4, 181-188.
3. Hultberg B., Isaksson A.: *A possible explanation of for the occurrence of increased  $\beta$ -hexosaminidase activity in pregnancy serum*. Clin. Chim. Acta, 1981, 113, 135-140.

4. Hultberg B., Isacson A., Jansson L.: *Beta-hexosaminidase in serum from patients with cirrhosis and cholestasis*. Enzyme, 1981, 26, 296-300.
5. Hultberg B., Isacson A., Tiderstrom G.: *Beta-hexosaminidase, leucine aminopeptidase, cystidyl aminopeptidase, hepatic enzymes and bilirubin in serum of chronic alcoholics with acute ethanol intoxication*. Clin. Chim. Acta, 1980, 105, 317-323.
6. Isacson A., Blanche C., Hultberg B., Joelsson B.: *Influence of ethanol on the human serum level of  $\beta$ -hexosaminidase*. Enzyme, 1985, 33, 162-166.
7. Karkkainen P.: *Serum and urinary  $\beta$ -hexosaminidase as markers of heavy drinking*. Alcohol & Alcoholism. 1990, 25, 365-369.
8. Karkkainen P., Poikolainen K., Salaspuro M.: *Serum  $\beta$ -hexosaminidase as a marker of heavy drinking*. Alc. Clin. Exp. Res. 1990, 14, 187-190.
9. Karkkainen P., Salaspuro M.: *Hexosaminidase in the detection of alcoholism and heavy drinking*. Alcohol & Alcoholism. 1991, suppl.1, 459-464.
10. Martines D., Morris A.I., Gilmore I.T., Ansari M.A., Patel A., Quayle J.A., Billington D.: *Urinary enzyme output during detoxification of chronic alcoholic patients*. Alcohol & Alcoholism, 1989, 24, 113-120.
11. Wehr H., Czartoryska B., Górską D., Matsumoto H.: *Serum  $\beta$ -hexosaminidase and  $\alpha$ -mannosidase activities as markers of alcohol abuse*. Alc. Clin. Exp. Res. 1991, 15, 13-15.
12. Wehr H., Habrat B., Czartoryska B., Górską D., Poźniak M.: *Zastosowanie oznaczania  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu do diagnostyki nadużywania alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania, 1994, nr 2 (16), 163-168.
13. Wehr H., Habrat B., Czartoryska B., Górską D., Woronowicz B.: *Aktywność  $\beta$ -heksozoaminidazy w moczu jako marker nadużywania alkoholu u osób uzależnionych*. Psychiatr. Pol. 1995, 29, 689-996.
14. World Health Organisation: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research*. WHO, Geneva, 1993.
15. Woronowicz B., Wehr H., Szirkowicz W.: *Poglądy terapeutów i pacjentów na temat stosowania w leczeniu odwykowym biologicznych markerów używania alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania. Zima 1990, 106-112.