

Univerzita Karlova v Praze

3. Lékařská fakulta

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Lýdia Syllabová

Prevence toxického poškození jater

Prevention of toxic liver injury

Vedoucí diplomové práce: Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.

Studijní program: Všeobecné lékařství

Děkuji všem, kteří mne při psaní této práce podpořili, zejména Prof. MUDr. Jiřímu Horákovi, CSc. za odborné vedení a trpělivost.

V Praze dne 16. 1. 2006

Lýdia Syllabová

Abstrakt

Játra jsou prvním orgánem, který přichází do kontaktu s živinami a cizorodými látkami po jejich vstřebání ve střevním traktu. Díky svému jedinečnému metabolismu a schopnosti některé látky biotransformovat se významně podílí na detoxikaci a vylučování škodlivých produktů metabolismu i xenobiotik, které organismus denně požívá. Poškození jater způsobené xenobiotiky (léky a chemickými látkami zevního prostředí) je klinicky důležitou příčinou jaterních onemocnění, a pokud není včas rozeznáno, může vést až k jaternímu selhání. Téměř všechny léky mohou působit hepatotoxicky - primárně, nebo častěji sekundárně, prostřednictvím své proměny v toxický metabolit, procesem tzv. bioaktivace (Vessey, 1996, Dahm et al., 1996). Jejich toxické účinky přitom napodobují široké spektrum přirozeně se vyskytujících onemocnění jater u člověka, nejčastěji hepatitidu. Diagnóza toxického poškození jater vyžaduje především vysoce pojaté podezření, detekci konkrétní expozice, a často vyplyne až z vyloučení ostatních možných příčin onemocnění. Pacienti s potencionálně nebo prokázaně hepatotoxickou medikací vyžadují časté a pravidelné monitorování jaterních funkcí. Terapie je běžně nespécifická, poškození je většinou reverzibilní a ustupuje po promptním ukončení expozice. Pouze pro intoxikaci acetaminofenem je k dispozici specifické antidotum. V případě jinak neřešitelného jaterního selhání zůstává nezbytností transplantace jater.

Cílem této diplomové práce je přehledně shrnout současné znalosti o mechanismech hepatotoxicity, o hepatotoxických účincích některých často užívaných léků a možných preventivních opatřeních.

Abstract

The liver is the first organ that comes into contact with enterally absorbed nutrients and xenobiotics. Because of its unique metabolism and ability of biotransformation it can detoxify and excrete many toxic metabolic by-products and the toxins ingested daily by the organism. Xenobiotic-induced hepatic injury is a clinically important etiology of liver disease that, if not recognized, can lead to hepatic failure. Almost every drug can cause hepatotoxicity, mostly secondary to the production of a toxic drug metabolite, in a process known as bioactivation. Manifestation of drug hepatotoxicity often resembles a wide spectrum of natural human liver diseases, mostly hepatitis. The diagnosis requires a high index of suspicion and is often reached

only after the exclusion of other causes of hepatic injury. Patients who take medications that are known to be (potentially) hepatotoxic, need frequent and regular monitoring of liver functions. The treatment is often nonspecific, hepatic injury is mostly reversible and improves after the prompt discontinuation of the drug. A specific antidote is available only for acetaminophen intoxication. Liver transplantation may be necessary for patients whose liver failure does not resolve.

The aim of this diploma thesis is to review current knowledge about the mechanisms of hepatotoxicity, hepatotoxic effects of some frequently used drugs and possible preventive precautions.

Úvod

Hepatotoxicita je definována jako poškození jater způsobené léky nebo chemickými látkami. Je nejčastější příčinou ukončení farmakologického testování nově vyvíjeného léku nebo dokonce stažení již prodáváného léku z trhu a z klinického užívání. Takovéto pozdní objevení hepatotoxicity je zřejmě následkem specifických vaskulárních, syntetických, metabolických a vylučovacích vlastností jater. Asi 75% krve do jater přitéká portální žílou přímo z gastrointestinálního traktu a sleziny. Tato krev obsahuje ve vysokých koncentracích léky a xenobiotika absorbované střevní sliznicí. Jaterní enzymy metabolizující léky mnohá xenobiotika detoxikují, u některých dalších naopak toxicitu aktivují.

Anatomická a histologická stavba, fyziologické funkce jater

Mikrostruktura jater je rozdělena na lalůčky, které mají uprostřed terminální centrální žílu (větev hepatické žíly), a jsou obklopeny portálními triádami. Krev přitékající do jater větvemi portální žíly a hepatické arterie v portálních triádách protéká sinusoidami a ústí do terminální hepatické žíly. U některých poškození jater podmíněných xenobiotiky nacházíme regionální obraz hepatocelulární nekrózy, který můžeme vysvětlit, když si játra rozdělíme na funkční podjednotky zvané aciny. Každý jaterní acinus je rozdělen do tří koncentrických oblastí začínajících kolem portální triády a končících u terminální hepatické žíly. Hepatocyty nacházející se nejbliže k portální triádě (zóna 1) jsou zásobované krví nejvíc obohacenou kyslíkem a živinami, obsahují vysoké koncentrace enzymů účastnících se buněčného dýchání, a jsou nejvíc odolné vůči poškození. Hepatocyty vzdálenější krevnímu přívodu mají k dispozici nižší koncentrace nezbytných živin, čímž se stávají citlivější k ischemickému a nutričnímu poškození. Pro toxické poškození jater jsou nejvýznamnější hepatocyty centrilobulární (zóna 3), kde se primárně nachází enzymová aktivita cytochromů P450, zodpovědných za metabolismus mnohých xenobiotik, což bývá často příčinou jejich nejvyšší citlivosti na lékové poškození (Thurman et al., 1986).

Kromě hepatocytů, které reprezentují biosyntetický a sekreční aparát, se v jaterním parenchymu nacházejí další tři druhy buněk: buňky Kupfferovy, fungující jako makrofágy, endotelie vystýlající sinusoidy a tvořící bariéru mezi krví a hepatocyty, a hvězdčicové (Itoovy) buňky, které skladují tuky a vitamin A. V patogenezi hepatotoxicity se uplatňují i nově vcestované leukocyty.

Játra plní několik důležitých funkcí, mezi které patří tvorba a vylučování žluči, tvorba některých bílkovin, regulace plazmatické hladiny glukózy a biotransformace léků a toxinů. Léková toxicita může způsobit poruchu kterékoli z těchto funkcí a může být proto detekována laboratorními testy užívanými k měření těchto funkcí. Bilirubin a žlučové kyseliny jsou primárními složkami žluče a neznámějšími produkty jaterního metabolismu. Tvorba žluče je esenciální pro exkreci endogenních odpadních produktů a mnohých s glukuronidem nebo glutationem konjugovaných xenobiotik.

Biotransformace

Cizorodé látky absorbované střevem mají většinou vysoce lipofilní vlastnosti, a aby se snadněji vyloučily ledvinami, jsou v játrech transformovány na metabolity s vyšší rozpustností ve vodě. Biotransformace xenobiotik se dělí do dvou fází. *První fázi* představuje nejčastěji oxidace, redukce nebo hydrolýza. Na původním řetězci vzniká hydroxy- nebo karboxy- funkční skupina. Lék se stává polárnějším a tedy více rozpustným ve vodě. Enzymy monocytochrom C reduktáza se smíšenou funkcí a cytochrom P450 se nacházejí v mikrosomální frakci hepatocytu (hladké endoplazmatické retikulum), ko-faktor NADPH v cytosolu. Mezi alternativní reakce první fáze patří přeměna alkoholu v acetaldehyd pomocí alkoholdehydrogenázy. Enzymovou indukci působí například barbituráty, alkohol, anestetika, antidiabetika, griseofulvin nebo rifampicin. Funkční skupiny usnadňují průběh reakcí *druhé fáze*, v které probíhá konjugace léku nebo jeho metabolitu s malou endogenní molekulou (glukuronát, sulfát, acetát nebo glutation), čímž dále stoupá rozpustnost léku ve vodě a možnost jeho renální exkrece. Tyto reakce hrají též roli v prevenci lékového poškození jater, protože většina konjugátů je biologicky inaktivních. Porucha ve fázi II může vést k akumulaci hepatotoxických metabolitů z fáze I. Rovnováha mezi aktivací a detoxifikací je zásadní pro určení hepatotoxického rizika léků a toxinů. Je ovlivněna vývojovým stádiem organismu, jeho nutričním stavem, expozicí dalším lékům, a imunomodulátory (virové infekce). Některé enzymové induktory mohou různě ovlivnit fázi I a fázi II. Dalším faktorem ovlivňujícím tuto rovnováhu je polymorfismus cyt P450 (nejdůležitějšího enzymu fáze I) (Roberts, 2001). Jako fáze III se někdy označuje exkrece lékových metabolitů a jejich konjugátů probíhající prostřednictvím aktivního přenosu na biliárním pólu hepatocytu (Farrell, 2002), jehož mechanismus je závislý na energii a může být nasycen. O vylučování metabolizovaných léků močí nebo žlučí rozhoduje mnoho

činitelů, nejvýrazněji polarita a molekulární hmotnost, přičemž látky s molekulární hmotností nad 200 se spíše vylučují žlučí.

Cytochrom P450, enzymová indukce a lékové interakce

Oxidační a redukční reakce první fáze jsou primárně katalyzovány systémem cytochromů P450. Je to rodina hem-obsahujících enzymů, oxidáz se smíšenou funkcí, které jsou v nejvyšších koncentracích nalezeny v hladkém endoplazmatickém retikulu centrolobulárních hepatocytů. Bylo jich identifikováno nejméně 50 a každý z nich je kódován zvláštním genem.

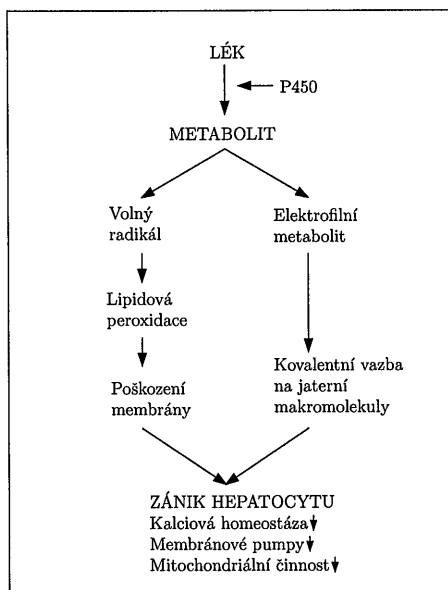
Lidské P450 týkající se lékového metabolismu patří do těchto čeledí: P450-I, P450-II a P450-III (Tabulka 1).

Každý P450 je schopen metabolizovat mnoho léků. Genetické rozdíly v katalytické aktivitě P450 mohou rozhodovat o nežádoucí idiosynkratické reakci na léky. Například abnormální exprese P450-II-D6 má za následek špatný metabolismus debrisochinu, přičemž PCR amplifikací již lze identifikovat mutaci příslušného genu. Toto naznačuje možnost v budoucnosti odhalit nemocné, kteří budou abnormálně reagovat na některé léky. Enzymová indukce vede ke zvýšené produkci toxických metabolitů. Například etanol indukuje P450-II-E1 a tím zvyšuje toxicitu acetaminofenu. Při konkurenci dvou léků, které obsazují stejné vazebné místo, se lék s nižší afinitou může metabolizovat pomaleji a tudíž působit delší dobu. Například cyklosporin a erytromycin si konkurují při vazbě na P450-III-A a při podávání obou hladina cyklosporinu stoupá. (Sherlock, Dooley, 2002)

Enzymové reakce cytochromů P450 mohou potencionálně indukovat buněčné poškození prostřednictvím několika mechanismů hepatotoxicity. Oxidace xenobiotik, jakými jsou například bromobenzen nebo acetaminofen, generuje vysoce elektrofilní meziprodukty schopné tvořit kovalentní vazby s buněčnými makromolekulami, například s membránovými proteiny, které regulují kalciovou homeostázu (James et al., 2003, Dahm, 1996). Zvýšení hladin intracelulárního kalcia je možnou společnou cestou vedoucí k buněčné smrti. Redukce halogenovaných uhlovodíků (tetrachlormetan, halotan), katalyzovaná cytochromem P450, může také generovat volné radikály, které přímo poškozují buněčné membrány peroxidací lipidů (Obr.1).

P450	Lékové substráty
1A2	amitriptylin, klomipramin, klozapin, estradiol, fluvoxamin, haloperidol, imipramin, naproxen, olanzapin, ondansetron, fenacetin, acetaminofen, propranolol, teofylin, verapamil, warfarin
2B6	bupropion, cyklofosfamid, metadon
2C8	paklitaxel, cerivastatin
2C19	omeprazol, pantoprazol, diazepam, fenytoin, amitriptylin, citalopram, klomipramin, cyklofosfamid, imipramin, indometacin, moklobemid, progesteron, propranolol, warfarin
2C9	diklofenak, ibuprofen, meloxicam, piroxicam, tolbutamid, losartan, glibenklamid, glipizid, amitriptylin, celecoxib, fluoxetin, fluvastatin, fenytoin, tamoxifen, warfarin
2D6	karvedilol, metoprolol, propafenon, timolol, amitriptylin, debrisochin, klomipramin, imipramin, paroxetin, haloperidol, risperidon, chlorpromazin, fluoxetin, fluvoxamin, lidokain, metoklopramid, nortriptylin, ondansetron, fenacetin, propranolol, tamoxifen, tramadol, venlafaxin
2E1	enfluran, halotan, izofluran, sevofluran, acetaminofen, etanol, teofylin
3A4,5,7	klaritromycin, erytromycin, azitromycin, chinidin, alprazolam, diazepam, midazolam, cyklosporin, takrolimus, saquinavir, cisaprid, amlodipin, diltiazem, nifedipin, verapamil, lovastatin, simvastatin, estradiol, progesteron, testosteron, hydrokortizon, alfentanyl, buspiron, kodein, domperidon, fentanyl, haloperidol, lidokain, metadon, salmeterol, chinin, sildenafil, tamoxifen, zolpidem

Tabulka 1: Některé lékové substráty pro jednotlivé izofomy P450



Obrázek 1: Mechanismus přímé hepatocelulární nekrózy vyvolané lékovým metabolitem (Sherlock, Dooley, 2002)

Farmakokinetika

Jaterní clearance perorálně podávaných léků závisí na účinnosti metabolizujících enzymů, na vlastní clearance, průtoku krve játry a na rozsahu vazby na plazmatické bílkoviny. Některé léky mají vysoký metabolismus prvního průchodu (first pass effect). Znamená to rychlé vycytávání léku v játrech, limitované hodnotou clearance léku a velikostí krevního průtoku játry. Při sníženém krevním průtoku játry jsou účinky těchto léků větší. Typickým příkladem je nitroglycerin, který se podává sublingválně, aby se vyhnul portálnímu oběhu. Účinek léků s nízkou vlastní clearance naopak závisí na aktivitě metabolizujících enzymů. Vazba na plazmatické bílkoviny omezuje metabolizaci.

Hepatotoxicita

Patří k nejčastějším nežádoucím účinkům léků a je nejčastější příčinou stažení již klinicky užívaného léku z trhu. Data o výskytu hepatotoxických reakcí v ČR nejsou známa. V USA souvisí s užíváním léků asi čtvrtina případů fulminantní hepatitidy.

V *etiologii* toxického poškození jater se uplatňují faktory *fyzikální*: hypertermie, *chemické*: endogenní odpadové produkty metabolismu, environmentální toxiny přírodní (houby) i průmyslové (pesticidy), alkohol, drogy a léky, a konečně *biologické*: endotoxin, hepatotropní viry. Mezi *faktory ovlivňující riziko* lékové hepatotoxicity patří jaterní onemocnění, věk, pohlaví, genetické varianty cytochromů P450, obezita (Corcoran, 1987), diabetes (Sharmilee et al., 2005), kouření, alkoholismus.

Porucha metabolismu léku je úměrná rozsahu hepatocelulárního poškození a je nejhorší u cirhózy. Snížený průtok krve játry vede k poruše metabolismu především léků s vysokým efektem prvního průchodu. Při omezení syntézy albuminu v játrech dochází k poklesu vazby na plazmatické bílkoviny.

Děti jsou vůči lékovému poškození jater mnohem odolnější, souvisí to s vývojem jaterní enzymové aktivity a s jiným zastoupením metabolických cest. Při intoxikaci paracetamolem u nich dochází při stejných sérových koncentracích k menšímu poškození (Pineiro-Carrero, 2004), a to přibližně do 12 let věku. Jsou ale náchylnější k jaternímu poškození v souvislosti s léčbou valproátem nebo anestezií halotanem. Ve vyšším věku se snižuje eliminace léků podstupujících první fázi biotransformace, zřejmě v souvislosti se sníženým jaterním objemem a krevním průtokem.

Poškození jater léky je častější u žen, popisuje se i vliv těhotenství na indukci/inhibici určitých izoenzymů P450.

Klasifikace

Klasifikace hepatotoxického poškození se může zaměřit na několik aspektů, například na zdroj a chemické složení toxinu, okolnosti expozice, typ jaterní léze, probíhající molekulární a buněčné mechanismy. Jaterní toxiny se mohou rozdělit na intrinsické, tedy vnitřní (obligatorní) a idiosynkratické (fakultativní).

Intrinsická toxicita je předvídatelná, závisí na dávce a objeví se u každé osoby exponované dostatečnému (prahovému) množství látky. Tento typ hepatotoxicity nacházíme u pracovních, environmentálních nebo v domácnosti

používaných chemikálií. Jenom málo léků v klinickém užívání je intrinsicky hepatotoxických (chemoterapeutika, acetaminofen), a toxicita se projevuje až po užití dávky vyšší než je terapeutická. V játrech nalézáme regionální obraz nekrózy a malé nebo žádné známky zánětu.

Idiosynkratické poškození neumíme předvídat, je způsobeno individuální intolerancí dané látky, většinou na podkladu imunitní reakce, a bývá proto často provázeno typickými známkami hypersenzitivity, jakými jsou horečka, eosinofilie nebo rash (Pohl, 1990). Takovéto reakce se objevují pouze při opakované expozici, je tedy potřebná iniciální senzitivace a reexpozice vyvolává okamžitý nástup symptomů. Uplatňují se buněčné i humorální imunitní mechanismy. Může se jednat o tvorbu metabolitu, který má vlastnosti haptenu, nebo alteruje makromolekuly hepatocytu se vznikem neoantigenů (Pohl, 1990). Byly identifikované T lymfocyty a molekuly imunoglobulinů proti různým neoantigenům. Některé reagují s jednotlivými izoenzymy cytochromu P450 - antimikrosomální protilátky (anti-liver/kidney mikrosome antibodies, anti-LKM1, 2, 3) (Manns, 1994). V játrech dochází k regionálnímu poškození nebo k smíšenému typu nekrózy. Takzvaná metabolická idiosynkrazie nemůže být vysvětlena imunitním mechanismem (mírnější, pomalejší nástup, chybí typické známky hypersenzitivity a je patrná vysoká individuální variabilita v odpovědích na jednotlivé hepatotoxiny). Velmi pravděpodobně je následkem geneticky dané individuální variability v aktivitě jaterních léky metabolizujících enzymů (v obou fázích biotransformace).

Jaterní poškození může být akutní nebo chronické. *Akutní* dále lze dělit podle typu poškození na cytotoxické (nekróza nebo steatóza), cholestatické nebo smíšené. Cytotoxické poškození představuje akutní hepatitida charakterizována smrtí hepatocytů mechanismem nekrózy nebo apoptózy a výrazným zvýšením hladin aminotransferáz. Při cholestatickém poškození se jedná o obstrukční žloutenku, která má lepší prognózu, jsou u ní méně zvýšené aminotransferázy a naopak více elevované hladiny ALP a GMT. *Chronické* poškození jater bývá též způsobeno cytotoxickým nebo cholestatickým mechanismem, a patří sem i vaskulární léze jako trombóza jaterních žil nebo venookluzivní nemoc. Samostatně se popisuje působení karcinogenů.

Klinický obraz, průběh

Klinické projevy toxického poškození jater jsou často nespecifické, napodobují mnoho přirozeně se vyskytujících onemocnění jater u člověka. Mohou být velmi variabilní, od asymptomatické elevace aminotransferáz, koagulopatie,

přes ikterus a bolesti v jaterní krajině až po jaterní encefalopatii a fulminantní selhání jater. Též průběh bývá různě závažný, příznaky mohou být stabilní, mít pomalu nebo rychle progresivní charakter, nebo mohou i ustupovat. Reakce se většinou objeví s odstupem 5ti až 90ti dnů od zahájení podávání léku. Známkou ústupu bývá 50% pokles sérových aminotranferáz během 8 dnů po vynechání terapie (Sherlock, Dooley. 2002).

Diagnóza, vyšetřovací metody

U nemocného s chorobou jater je nutné znát všechny léky, které užil během posledních 3 měsíců. Je zejména důležité, aby podezření na souvislost jaterní nemoci s podaným lékem vzniklo včas, aby se pokud možno stanovila přesná diagnóza a okamžitě se přistoupilo k vysazení léku. Užívání léku, o kterém je známo, že může působit hepatotoxicky, vyžaduje zvýšenou ostražitost, pravidelné monitorování jaterních aminotransferáz, zejména v prvních měsících léčby. Důležitá je též edukace pacienta o možných prodromálních symptomech, které by si jinak nevšiml, protože bývají relativně nenápadné. Upozornění pacienta na tyto časné známky může často zabránit vážnějším následkům. Ve většině případů je poškození reverzibilní a po ukončení expozice ustupuje. Naopak pokračující expozice toxinu i po objevení se příznaků významně zvyšuje závažnost poškození. Častou příčinou polékové hepatotoxicity bývá užívání antibiotik, nesteroidních protizánětlivých léků, antineoplastických léků, léků ovlivňujících kardiovaskulární nebo centrální nervový systém, ale i množství dalších běžně užívaných léčiv. Důkladná anamnéza musí obsahovat informace o dávce léčiva, způsobu podání, předcházejících i souběžně podávaných lécích, případně o možné expozici environmentálním chemikáliím. Záměrná reexpozice je z etických důvodů nepřijatelná, ale pokud dojde k reexpozici neúmyslné, může poskytnout cenné potvrzení diagnózy. Samozřejmě je nutno vyloučit jiné příčiny jaterního poškození, virovou nebo autoimunitní hepatitidu a biliární obstrukci.

Vedle anamnézy, zhodnocení klinického obrazu, laboratorního nálezu (tzv. jaterní testy) a zobrazovacích metod (ultrasonografie, arteriografie), definitivním potvrzením typu poškození zůstává mikroskopické vyšetření biopsického vzorku jater. V *histologickém obraze* nacházíme několik typů poškození (Tabulka 2).

- *Hepatoceulární nekróza*. Bývá způsobena spíš toxickým metabolitem než lékem samotným. Elektrofilní látka se naváže na molekuly v jádře

Typ	Charakteristika	Příklady
Nekróza zóny 3	Závislá na dávce, selhání více orgánů	Paracetamol Halotan
Mitochondriální cytopatie	Postihuje děti Cirhóza	Valproát
Steatohepatitida	Dlouhý poločas Cirhóza	Amiodaron
Akutní hepatitida	Přemostující nekrózy Krátkodobá Dlouhodobá	Metyldopa Izoniazid Halotan Ketokonazol
Fibróza	Portální hypertenze Cirhóza	Metotrexát Vitamin A
Cholestáza kanalikulární	Závislá na dávce Reverzibilní	Pohlavní hormony
hepatocelulární	Obstrukční ikterus Reverzibilní	Chlorpromazin Erytromycin Nitrofurantoin Azathioprin
Venookluzivní nemoc Dilatace sinusoid, pelióza	Závislá na dávce	Cytostatika Azathioprin
Obstrukce jaterní žíly	Trombotický účinek	Pohlavní hormony
Obstrukce portální žíly	Trombotický účinek	Pohlavní hormony
Fokální nodulární hyperplázie Adenom	Benigní Může prasknout Obvykle ustoupí	Pohlavní hormony Pohlavní hormony
Hepatocelulární karcinom	Velmi vzácný	Pohlavní hormony

Tabulka 2: Klasifikace jaterní reakce na léky (Sherlock, Dooley, 2002)

hepatocytu a vyvolá nekrózu. Ještě dříve dochází k vyčerpání zásob nitrobuněčných látek (glutathion), které se přednostně konjugují s toxickým metabolitem. Navíc v oxidačních reakcích katalyzovaných cytochromem P450 vznikají volné kyslíkové radikály, které se váží na proteiny a lipidy buněčných membrán, způsobují peroxidaci lipidů a poškozují funkci membrán. Nekróza je nejvýraznější v zóně 3, kde je nejvyšší koncentrace enzymů metabolizujících léky. Mikroskopický obraz ukazuje též roztroušené tukové změny a slabou zánětlivou reakci. Klinické projevy jsou různě závažné. Typicky začínají nauzeou nebo zvracením několik hodin po expozici a v mírném případě ustupují do 2 až 3 dnů. U závažnějších poškození nastává značná elevace jaterních enzymů, často oligurie z renálního selhávání, a během 3 až 5 dnů dojde k selhávání jater s ikterem, koagulopatiemi a neurologickými symptomy. Příkladem léku, který vyvolává tento typ poškození, je paracetamol.

- *Mitochondriální cytopatie.* Poškození mitochondrií je patrné v elektronovém mikroskopu. Léky způsobují poruchu funkce enzymů dýchacího řetězce, což se klinicky projeví zvracením a letargií. Objevuje se laktátová acidóza a hypoglykemie. Porucha beta-oxidace mastných kyselin se ve světelném mikroskopu projeví mikrovesikulární steatózou. Postiženy jsou i ostatní orgány. Tento typ toxicity se může projevit při užívání valproátu, tetracyklinů, takrinu nebo protivirových analogů nukleosidů.
- *Steatohepatitida.* Podobá se alkoholové steatohepatitidě. Tento histologický obraz jaterního poškození vyvolává například antiarytmikum amiodaron. Tvoří komplexy s buněčnými fosfolipidy, které se ukládají jako lyzosomální inkluze v hepatocytech, Kupfferových buňkách ale i v jiných tkáních (periferní nervy, kosterní sval, srdce, plíce, kůže).
- *Akutní hepatitida* vzniká imunologickým mechanismem. Toxický metabolit se váže na membránový P450 a tvoří s ním neoantigen, který stimuluje tvorbu autoprotilátek. U vnímavých jedinců tato autoimunitní reakce způsobí nekrózu hepatocytu. Klinický obraz může být různě závažný. Připomíná akutní virovou hepatitidu, ale s vyšší úmrtností (při výrazném poškození až nad 10%). Doprovodní známky mohou zahrnovat horečku, nauzeu, rash nebo artralgie (fenytoin). Reakce není závislá na dávce, ale na individuální náchylnosti nemocného, kterou zatím neumíme předvídat. Objevuje se asi týden po zahájení expozice

léku a vyvine se během 12 týdnů. Někdy přechází do chronické hepatitidy. Následky jsou těžší, když se po vzniku jaterní poruchy pokračuje s užíváním léku. U fulminantního selhání jater se zvažuje transplantace jater. Histologický obraz se v podstatě neliší od akutní hepatitidy virové etiologie - od ložiskové nekrózy v mírných případech až po difuzní jaterní poškození se selháváním. Často nacházíme přemostění a zánětlivou infiltraci. Akutní hepatitida na imunoalergickém podkladu může být způsobena širokým spektrem léků. Každý lék by měl být podezřelý. Jeden lék může vyvolat více než jednu reakci, a tyto reakce se mohou vzájemně překrývat. Mezi rizikové léky patří izoniazid, rifampicin, pyrazinamid, metyldopa, halotan, ketokonazol, nesteroidní protizánětlivé léky, antiepileptika a mnohé další.

- Poléková *chronická hepatitida* se histologickým i klinickým obrazem podobá chronické hepatitidě autoimunitní. Po vynechání léku se nemocný uzdraví. Způsobují ji složky některých léčivých bylinných preparátů a některé omamné látky.
- *Fibróza*. Ukládání vaziva v Disseho prostoru omezuje sinusoidální krevní průtok a má za následek necirhotickou portální hypertenzi s poruchou jaterních funkcí. Způsobují ji obvykle toxické metabolity. Do této skupiny se řadí metotrexát a jiné cytotoxické léky, sloučeniny arsenu, vitamin A a jeho deriváty.
- *Cholestáza*. Léky vyvolávající *kanalikulární* cholestázu působí na biliární systém. Snižují tok žluči závislý na ATP, dochází k poškození fluidity sinusoidálních membrán, v histologii nalézáme stázu žluči s reakcí v okolí v zóně 3. Klinicky se prezentuje svěděním a vyšší bilirubinémií, s dobrou prognózou. Popisují se rysy individuální vnímavosti. Příčinou bývají androgeny a estrogeny, například v antikoncepčních tabletách, cyklosporin A, ciprofloxacin.
- *Hepatoceulární* cholestáza vzniká na podkladu hypersenzitivní reakce, charakterizuje ji monocytární zánětlivá infiltrace bez výrazných nekrot, sekundární poškození fluidity membrán žlučových kanálků a potlačení aktivity Na/K - ATPasy. Jedná se o imunologickou idiosynkrazii, s rychlým opětovným nástupem příznaků po reexpozici léku a periferní eosinofilii. Klinicky nespecifické gastrointestinální příznaky často předcházejí ikteru a intenzivnímu pruritu. Většina pacientů se uzdraví do 3

měsíců po vysazení léku. Mezi léky způsobující tento typ reakce patří chlorpromazin, peniciliny, sulfonamidy a další.

Cévní poškození jater reprezentují kromě venookluzivní choroby sinusoidální dilatace, obstrukce jaterních žil a peliosis hepatis.

- *Venookluzivní nemoc* je závažné polékové poškození jater, charakterizované trombózou eferentních jaterních venul, která vede k centrolobulární nekróze a zamezením odtoku krve může progredovat do městnavé cirhózy. Klinicky se projevuje krutou abdominální bolestí s náhlým začátkem, hepatomegalií a ikterem, současně s extrémní elevací jaterních aminotransferáz a ALP. Může rychle vést až k jaternímu selhání, s příznaky městnavé cirhózy, jakými jsou ascites, koagulopatie a jaterní koma.
- *Dilataci sinusoid* způsobují kontraceptiva nebo anabolické steroidy, klinicky se objeví hepatomegalie s bolestmi břicha a elevace jaterních testů. Zobrazí ji jaterní arteriografie. Upraví se po vysazení hormonální terapie.
- *Pelióza*. Velké nahodile rozložené dutiny různého průměru naplněné krví, způsobené oslabením sinusoidální membrány, často po hormonální léčbě.
- *Obstrukce jaterních žil* (Buddův-Chiariho syndrom) může vést také k městnavé cirhóze, bývá dvakrát častější při užívání orálních kontraceptiv, zřejmě jako následek jejich trombogenity.
- *Fokální nodulární hyperplázie* nemá tak výraznou souvislost s hormonální terapií, pacienty bez symptomů je nutno pravidelně sledovat, v případě komplikací útvary chirurgicky odstranit. Po ukončení hormonální léčby mohou uzlíky regredovat.
- Vývoj jaterního *adenomu* souvisí s dlouhodobým užíváním pohlavních hormonů, zejména orálních kontraceptiv, riziko stoupá s délkou expozice. Výskyt adenomů klesá, protože kontraceptiva nyní obsahují menší množství hormonů. Po vysazení léku může nastat kompletní vymizení tumoru. Komplikací adenomu může být jeho ruptura a krvácení do peritonea.

- Výskyt *hepatocelulárního karcinomu* je častější u osob, které chronicky užívají anabolické steroidy, androgeny nebo steroidní kontraceptiva. Je možné, že vznik jaterních tumorů indukovaný těmito léky je podmíněn stejným mechanismem, a že maligní karcinom vzniká transformací benigního adenomu.

Léky

Paracetamol (acetaminofen)

Předávkování tímto běžně užívaným analgetikem a antipyretikem patří k nejčastějším lékovým otravám. V terapeutických dávkách se považuje za bezpečný lék, v dávkách vyšších však způsobuje centrolobulární hepatocelulární nekrózu, která může skončit i fatálně (Prescott, 1980). Poškození nevyvolává přímo paracetamol, ale jeho reaktivní toxický metabolit N-acetyl-p-benzo-chinon imin (NAPQ1) (Dahlin et al., 1984).

Patogeneze. Více než 90% běžné dávky paracetamolu podléhá v druhé fázi konjugaci s glukuronidem nebo sulfátem za vzniku inaktivních metabolitů, které jsou dále vyloučeny močí nebo žlučí (Lee, 1995, Nelson, 1990). NAPQ1 vzniká z přibližně 5% dávky ve fázi I oxidací převážně cytochromem P450-II-E1 a normálně je inaktivován konjugací s glutationem ve fázi II. V toxických dávkách (kolem 7,5-10g) se však jeho tvorba zvyšuje, což má za následek vyčerpání zásob glutationu. K poškození hepatocytů dochází působením více faktorů. Kovalentní vazbou toxického metabolitu na důležité buněčné proteiny (vznikají tzv. addukty) (Mitchell et al., 1973) dochází k omezení funkce mitochondrií s následkem snížení produkce energie (Nelson, 1990). Dochází také k alteraci ATPázové aktivity v buněčné membráně hepatocytu (Tirmenstein and Nelson, 1989, Tsokos-Kuhn et al., 1988). Významně se podílí oxidativní stres a nedostatek antioxidantů. Popisuje se též role aktivovaných Kupfferových buněk, které vylučují množství signálních molekul, mezi jinými zánětlivé cytokiny jako IL-1, IL-6 a TNF alfa (Laskin et al., 1995). Riziko jaterního poškození se zvyšuje a velikost prahové dávky se snižuje při současném podávání enzymových induktorů P450-II-E1, jakými jsou alkohol, barbituráty nebo izoniazid, nebo také při podvýživě nebo jaterní nemoci.

Klinický obraz. Už za několik hodin se dostaví nauzea a zvracení. Po přechodném zlepšení kolem druhého dne se stav nemocného opětovně zhoršuje

asi třetí nebo čtvrtý den. Objevuje se ikterus a bolestivost v oblasti jater. V laboratorním nálezu je pravidlem velmi výrazná elevace aminotransferáz a prodloužení protrombinového času, hypoglykémie. Stav může progredovat až k akutnímu jaternímu selhání. Asi u třetiny neléčených nemocných se vyvine akutní tubulární nekróza. Objevuje se též postižení myokardu. Prognózu zhoršuje vývoj metabolické acidózy, těžká koagulopatie a jaterní encefalopatie, u starších pacientů přítomnost srdeční nebo renální nedostatečnosti. Mortalita je vzhledem k dostupné a velmi účinné léčbě nízká. (Sherlock, Dooley, 2002)

Léčba probíhá za hospitalizace a začíná výplachem žaludku. U pacientů se sérovou koncentrací paracetamolu vyšší než 150mg/l, nebo 100mg/l při známých rizikových faktorech, podáváme intravenózně antidotum N-acetylcystein. Cílem je doplnění zásob glutationu v hepatocytech. Při podání acetylcysteinu do 16 hodin po otravě je toxické poškození jater výjimečné. Cholesteryl hemosukcinát, podán v pokusu na myších před acetaminofenem, omezuje buněčné poškození. (Ray et al., 1996)

Nesteroidní protizánětlivé léky

Používají se při léčbě revmatologických nemocí a běžnou populací jako analgetika a antipyretika. Jsou dostupné i ve volném prodeji, jejich spotřeba patří k nejvyšším a stále stoupá. Hepatotoxičita není častou komplikací (1-8 případů na 100 000 pacientů užívajících lék dlouhodobě), ale když se objeví, může vést až k fulminantnímu jaternímu selhání (Garcia-Rodriguez et al., 1994, Manoukian et al., 1996).

Mechanismus vzniku jaterního poškození je dvojitý. Může se jednat o hypersenzitivní reakci, jako rizikové faktory se udávají ženské pohlaví, věk nad 50 let a autoimunitní nemoc (Garcia-Rodriguez et al., 1994, Manoukian et al., 1996), a též souběžné podávání jiných hepatotoxických léků. Reaktivita je často zkřížená vůči strukturálně podobným lékům. U pacientů bývají často zvýšené titry antinukleárních protilátek, protilátek proti hladkému svalu, objevuje se lymfadenopatie a eosinofilie. Opětovné podání léku vyvolá rychlou odpověď. Druhý typ reakce vzniká na podkladu geneticky podmíněného polymorfizmu a spočívá ve zvýšené vnímavosti na různé léky. Na buněčné úrovni dochází k alteraci mitochondriálních funkcí, poruše oxidativní fosforylace a poklesu zásob ATP v hepatocyty (Masubuchi et al., 2000).

Klinický obraz. Jaterní poškození se nejčastěji objevuje v průběhu 6 - 12 týdnů po zahájení terapie. Probíhá často asymptomaticky, zjistí se náhodně

při rutinní laboratorní kontrole nebo zůstane nepoznané. Klinická manifestace může odpovídat akutní hepatitidě s ikterem, horečkou, vyrážkou a nauzeou nebo chronické aktivní hepatitidě (Rabinovitz et al., 1992). Obvykle však příznaky ustupují do 4 - 8 týdnů po vysazení léku. Akutní selhání jater je velmi vzácné. Téměř u všech nesteroidních protizánětlivých léků byly popsány hepatotoxické účinky, zřejmě idiosynkratického původu. *Diklofenak* a zejména *sulindak* jsou ale patrně nejvíce rizikové (Walker, 1997), *celecoxib* je naopak považován za bezpečnější (Maddrey et al., 2000). U diklofenaku se funkce jater musí během prvních 8 týdnů terapie monitorovat.

V klinické praxi je důležitá anamnéza, pacienti často nepovažují za důležité oznámit lékaři, že užívají tyto volně dostupné léky. Je nutno vyloučit jiné etiologie jaterní nemoci. Doporučuje se okamžitě přestat s trvalým užíváním léku. Analgetikem volby pro tyto pacienty zůstává paracetamol. Mohou též v budoucnu užívat aspirin jako prevenci kardiovaskulárních nemocí, protože neobsahuje molekulární struktury spojené s toxickou reakcí (Boelsterli et al., 1995). Mělo by se preventivně vyhnout podávání léků, které mají známé hepatotoxické účinky v terapeutických dávkách (O'Connor et al., 2003).

Antibiotika

Peniciliny

Kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou (Augmentin) relativně často vyvolává cholestázu, ale hepatotoxickou složku zřejmě představuje klavulanát. Studie dokazují asociaci imunoalergické reaktivity s některými typy HLA třídy II (O'Donohue et al., 2000). Porucha jaterních funkcí se obvykle v krátké době upravuje.

Sulfonamidy

Při terapii kombinací trimetoprim-sulfametoxazol může dojít k poruše vylučování žluče. Podle jedné studie (Carson et al., 1993) se cholestáza objeví v 4,8 případech na milion nemocných při 10-denní léčbě, a většinou vymizí bez následků. Předpokládá se mechanismus hypersenzitivity. Byla popsána zkřížená reaktivita i opětovná reakce na samotný trimetoprim.

Erytromycin

Po 1-4 týdnech terapie se objeví bolesti v krajině jater, horečka, ikterus, pruritus, případně eosinofilie v krvi. V biopsii se prokáže cholestáza, hepatocelulární poškození a zánětlivá infiltrace stěn žlučových (Sherlock, Dooley, 2002). K reakci dochází s četností asi 2,28 případů na milion (Carson et al., 1993). Různé soli erytromycinu vyvolávají poškození různě často, za nejrizikovější se považuje estolát.

Tetracykliny

Způsobují mikrověsíkulární steatohepatitidu omezením oxidace mastných kyselin a aktivního vylučování fosfolipidů z hepatocytu. Popisuje se souvislost s akutní steatózou jater v těhotenství, proto se těhotným nemají podávat.

Chinolony

Zejména ciprofloxacin, ale i ostatní, mohou vyvolat cholestázu, se žloutenkou a elevací enzymů, které se vrací k normě po ukončení terapie.

Anestetika

Halotan

Toxicita se projeví velmi zřídka, a bývá dvojího druhu - buď mírná s elevací hodnot jaterních testů, nebo závažná až fulminantní, u několika málo vnímavých jedinců. Je závažnější při hypoxémii (vliv na redukci/oxidaci cytochromem P450 a vznik toxických metabolitů). Poškození jater způsobují autoprotilátky proti neoantigenům v hepatocytech. V literatuře se popisuje i familiární predispozice. Reakce se častěji vyskytuje po opakované expozici, někdy s projevy hypersenzitivity. *Klinické příznaky.* Horečka s třesavkou se objeví až po sedmi dnech po první operaci, následuje ikterus. Po opakované expozici je nástup horečky a ikteru opožděn. Ikterus významně zhoršuje prognózu pacienta. Podezření i na mírnou jaterní reakci po první halotanové anestezii je kontraindikací dalšího opakování. Halotan se též nemá podávat nemocným, kteří mají být operováni víckrát během krátké doby (halotanová anestezie by se neměla opakovat dřív než za 6 měsíců).

Velmi vzácně mohou hepatitidu vyvolat i *isofluran*, *sevofluran*, *enfluran*, a to imunoalergickým mechanismem.

Chemoterapie

Před každým zahájením chemoterapie se musí důkladně zhodnotit funkce jater. Posoudí se, které léky mohou být pro pacienta nevhodné a které dávky mají být upraveny. Je nutno rozlišit, zda jsou abnormality v jaterních testech během terapie způsobeny progresí vlastní nemoci nebo účinky terapie, nebo jiným procesem (hepatitida). Kromě chemoterapeutik může pacient reagovat na jinou souběžnou léčbu (analgetika, antiemetika), jeho vnímavost k toxicitě může být ovlivněna jinou nemocí, nádorem, imunosupresí nebo nutričním stavem (King a Perry, 2001).

Cyklofosfamid

Není běžně toxický, bylo popsáno pouze několik případů elevace jaterních enzymů (Goldberg, 1985), pravděpodobně na podkladu idiosynkratické reakce spíše než v důsledku přímé toxicity. Jaterní poškození cyklofosfamidem bylo způsobeno při léčbě vaskulitidy, když jeho podání předcházelo podání azatioprinu (Shaunak et al., 1988).

Nitrosourea

(carmustine - BCNU, lomustine - CCNU, streptozocin). Tyto léky způsobují depleci jaterních zásob glutationu (Meredith, Reed, 1983), čímž zvyšují riziko oxidativního poškození jinými zdroji (acetaminofen). Abnormality v jaterních funkcích indukované léčbou BCNU byly popsány u 26% pacientů (De Vita et al., 1965), většinou šlo o mírné elevace enzymů a/nebo bilirubinu, s rychlým návratem k normě, podobné účinky má CCNU (Hoogstraten et al., 1973).

5-fluorouracil

Nejsou známé případy poškození jater při perorální léčbě, a pouze málo případů možné hepatotoxicity se popisuje při podání intravenózně (Bateman et al., 1971). Metabolit 5-FU, fluorodeoxyuridin (FUDR), podávaný intraarteriálně při léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, způsobuje poškození hepatocelulární nebo žlučových cest. Po vysazení léčby se upraví obraz hepatitidy, ale vývoj sekundární sklerózující cholangitidy je ireverzibilní (Pettavel, 1986).

6-merkaptopurin

Může indukovat hepatocelulární nebo cholestatické poškození, zejména při překročení běžné denní dávky (2mg/kg pro dospělé) (Einhorn, 1964). Azatioprin má jako derivát 6-MP podobné účinky, ale s nižší četností.

Metotrexát

Chronicky podávané malé dávky (méně než 2g kumulativní dávky po dobu 28-48 měsíců) mohou vést k fibróze/cirhóze jater, zatímco terapie vysokými dávkami může přechodně zvýšit hodnoty jaterních testů (Colsky et al., 1955, Weber et al., 1987).

Vinkristin

Je považován za hepatotoxin, při terapii *paklitaxelem* se doporučuje snížit dávky při poruše jaterních funkcí.

Etoposid

V standardních dávkách funkci jater neovlivňuje, popisuje se přechodná elevace AST, ALT a ALP po vysokých dávkách (Johnson et al., 1983).

Cisplatina

Zřídka způsobí steatózu nebo cholestázu, ve vysokých dávkách bývají abnormality v jaterních testech (Pollera et al., 1987). Byl popsán případ jaterního selhání po léčbě *karboplatinou* (Hruban et al., 1991).

Antituberkulotika

Isoniazid, rifampicin i pyrazinamid jsou potencionálně hepatotoxické, s vyšším rizikem toxicity, když se podávají v kombinacích. Při vzniku jaterní poruchy se musí okamžitě vysadit a až do objasnění etiologie poškození (vyloučení virové hepatitidy nebo alkoholu) nahradit antituberkulotiky bez toxických účinků (etambutol, streptomycin). Pro jejich velmi vysokou protituberkulózní účinnost se však doporučují užívat i při lehce omezených jaterních funkcích (do trojnásobku normálních hodnot enzymů), a až u závažnějších forem poškození jater se doporučují alternativní kombinace léků, většinou s použitím pouze jednoho hepatotoxického léku.

Isoniazid

Je inhibitorem několika izoenzymů P450 a tímto mechanismem zvyšuje v krvi hladiny některých léků, například fenytoinu, karbamazepinu nebo diazepamu. K přechodné elevaci jaterních testů do pětinasobku normy dochází asi u 10% pacientů. Poslední studie však udávají poměrně nízké riziko vzniku symptomatické hepatitidy, pouze do 0,15% při podávání samotného isoniazidu (Nolan et al. 1999), procento stoupá při kombinaci s jinými antituberkulotiky, s rifampicinem až na 2,7% (Steele et al., 1991). Výskyt hepatotoxicity u isoniazidu výrazně stoupá s věkem nemocného, ve věkové skupině 50-64 let dosahuje četnost až 2% (Kopanoff et al., 1979).

Rifampicin

U přibližně 0,6% pacientů užívajících lék dlouhodobě se vyvine přechodná asymptomatická hyperbilirubinemie, popisují se i případy závažnější hepatitidy, typicky cholestatického typu. Toxicita se projeví častěji při současném podávání isoniazidu (hepatitida u 2,7% pacientů) nebo jiného antituberkulotika (1,1%) (Steele et al., 1991).

Pyrazinamid

Při standardních dávkách se zřídka projeví toxicky (Combs, 1990), přesto jedna studie popisuje výskyt jaterního poškození až v 1% (Dossing et al., 1996).

Léky ovlivňující CNS

Valproát

Pacienti jsou většinou děti, asi dvě třetiny mladší než 10 let. Obvykle se během prvních dvou měsíců může objevit asymptomatická elevace aminotransferáz (11% pacientů) nebo příznaky jako zvracení, hypoglykemie a koagulopatie. Popisuje se i smrtelné jaterní poškození. Podstatou toxicity je porucha beta-oxidace mastných kyselin v mitochondriích. Stoupání hladiny amoniaku v krvi je následkem útlumu syntézy močoviny. Zkouší se prevence a léčba L-karnitinem (Bohan et al., 2001).

Fenytoin

Vyvolává závažné idiosynkratické reakce (u méně než 1% pacientů). Příznaky se objevují v prvních 6 týdnech a zahrnují horečku, rash, hepatomegálii, artralgie. Může se přidat i žloutenka, periorbitální edém nebo splenomegalie. Laboratorní abnormality představují elevace jaterních enzymů, bilirubinu a prodloužení protrombinového času. Závažnost reakce bývá různá, jsou popsány i smrtelné případy (Smythe, Umstead, 1989).

Chlorpromazin

Vyvolává intrahepatální cholestázu s klinickými příznaky dlouhotrvající žloutenky a někdy pruritu. V prvním měsíci terapie se objevují prodromální symptomy jako u virové hepatitidy. Objevuje se i steatorea a úbytek hmotnosti. Poškození jater se manifestuje u 1-2% pacientů. Potíže obvykle po několika měsících spontánně ustupují až mizí (Sherlock, Dooley, 2002).

Haloperidol

Vzácně vyvolává cholestatickou žloutenku. Může přejít do chronicity (Sherlock, Dooley, 2002).

Klozapin

Nejčastěji vyvolává asymptomatickou elevaci hladin aminotransferáz (30-50% pacientů), zřídka se objeví hepatitida s ikterem a velmi výjimečně (2 případy) i jaterní selhání (Macfarlane et al., 1997).

Léky ovlivňující kardiovaskulární systém

Amiodaron

Poměrně toxické antiarytmikum kromě jater poškozuje i další orgány (plíce, rohovka, štítná žláza, periferní nervy). Hepatotoxicita se může projevit i po dlouhé době (2 roky) bezproblémového užívání léku a to různě závažně - od asymptomatické elevace enzymů (abnormality v jaterních testech se objevují až u 15-50% pacientů, Rinder et al., 1986) až po těžké poškození až selhání jater a smrt. Jsou popsány případy akutního poškození při i.v. aplikaci (Bravo et al., 2005). Při chronickém užívání se doporučují co nejnižší udržovací dávky a monitorování jaterních funkcí každé 3 měsíce.

Metyldopa

Málo častá reakce je většinou mírná s prodromálními symptomy jako horečka nebo anorexie, nebo nejčastěji asymptomatická, pouze s laboratorními abnormalitami. Po vysazení léku dochází obvykle k úplné úzdavě. Mechanismus hepatotoxicity je pravděpodobně podmíněn působením imunologické reaktivity na antigen asociovaný s lékem, který vzniká z léku metabolickou aktivací.

Antimykotika

Ketokonazol

U 17,5% nemocných, kterým se podává ketokonazol delší dobu (většinou víc než 4 týdny), lze pozorovat elevace plazmatických hladin aminotransferáz, u 2,9% se vyvine symptomatická hepatitida (Sherlock, Dooley, 2002). Průběh je obvykle příznivý, se spontánní úpravou jaterních funkcí, pouze vzácně může dojít k selhání jater. Při podávání *flukonazolu* nebo *itrakonazolu* dochází k hepatotoxickým reakcím velmi zřídka, je však vhodné pacienta při dlouhodobější terapii sledovat.

Ostatní

Vitamin A

V dermatologii používané deriváty vitaminu A (etretinát, acitretin) mohou vzácně vyvolat závažné poškození jater, elevace aminotransferáz se objevuje u 5-8% pacientů. Nesmí se kombinovat s jinými hepatotoxickými léky.

Lékové interakce

Protože trend v předepisování několika léků současně stále narůstá, bude dále v lékařské praxi stoupat i pravděpodobnost nežádoucích lékových interakcí. Aby se lékař vyhnul závažným důsledkům nebo jejich výskyt alespoň výrazně omezil, měl by od pacienta zjistit důkladnou farmakologickou anamnézu a měl by též znát běžně užívané substráty, induktory a inhibitory jednotlivých izoenzymů cytochromu P450, který je zodpovědný za metabolismus velkého počtu různých léků.

Induktory specifické izoformy cytochromu P450 (Tabulka 3) zvyšují množství a aktivitu daného enzymu v játrech a v tenkém střevě. Mohou potencionálně vést k sníženým plazmatickým hladinám účinných léků, které jsou substráty dané izoformy.

Naopak, enzymové *inhibitory* (Tabulka 3) redukují aktivitu specifické cytochrom P450 izoformy, s následnou akumulací a vyšší účinností léku, který je substrátem. Typicky se projeví toxicita léku, a je identická s toxicitou, která bývá způsobena předávkováním.

Několik příkladů lékových interakcí:

- Benzodiazepiny (diazepam, alprazolam aj.) jsou substrátem izoformy CYP3A4. Při současném podávání makrolidových antibiotik, které působí jako inhibitory enzymu a tedy omezují enzymovou metabolizaci, se účinky benzodiazepinů (sedace a psychomotorický útlum) zdatelně prodlužují.
- Klasickým a velmi častým příkladem nežádoucí lékové interakce je etanolem indukovaná izoforma CYP2E1, která je zodpovědná za proměnu paracetamolu na hepatotoxický metabolit NAPQ1. Po požití alkoholu mohou proto i menší (terapeutické) dávky paracetamolu způsobit jaterní poškození.
- Substrátem pro CYP3A4 jsou kromě jiných léků i kortikosteroidy, například metylprednisolon. Současným působením enzymových inhibitorů, jakými jsou například makrolidy, azolová antimykotika nebo kalciový blokátor diltiazem, se zvyšují nežádoucí imunosupresivní a jiné účinky kortikosteroidní terapie.
- Indukci CYP2C9 nebo 3A4 způsobují barbituráty. Jejich podávání snižuje účinek současně užívaných enzymových substrátů, například cyklosporinu, warfarinu nebo orálních kontraceptiv.
- Chinolonová antibiotika a zejména ciprofloxacín zvyšují plazmatické hladiny a účinnost například teofylinu a klozapinu mechanismem inhibice CYP1A2.

P450	induktory	inhibitory
1A2	modafinil, omeprazol, inzulín, tabák	amiodaron, cimetidin, fuorochinolony, fluvoxamin
2B6	fenobarbital, rifampicin	tiklopidin
2C8	rifampicin	trimetoprim, gemfibrozil, montelukast
2C19	karbamazepin, rifampicin, prednison	chloramfenikol, cimetidin, fluoxetin, fluvoxamin, indometacin, ketokonazol, omeprazol, tiklopidin, topiramát
2C9	rifampicin	amiodaron, fenofibrát, flukonazol, fluvastatin, fluvoxamin, izoniazid, lovastatin, sertralin, sulfamethoxazol, trimetoprim, zafirlukast
2D6	rifampicin	bupropion, celecoxib, chlorpromazin, cimetidin, citalopram, doxorubicin, moklobemid, paroxetin, ranitidin, ritonavir, sertralin, terbinafin, tiklopidin, H1 antagonisté
2E1	etanol, izoniazid	disulfiram, dietyldithiokarbamát
3A4,5,7	barbituráty, karbamazepin, glukokortikoidy, fenytoin, rifampicin	amiodaron, azitromycin, chloramfenikol, cimetidin, ciprofloxacín, klaritromycin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fluvoxamin, itrakonazol, ketokonazol, norfloxacín, verapamil

Tabulka 3: Enzymové induktory a inhibitory cytochromu P450

Závěr

Léky-indukované poškození jater je v klinické praxi jednou z nejčastějších nežádoucích odpovědí na farmakologickou terapii. Nejdůležitější prevence spočívá v zabránění samotného vzniku toxické jaterní reakce. Pokud se takováto reakce objeví, další prevence se zaměřuje na omezení/zabránění prohlubující se destrukce jaterní tkáně a progresu onemocnění do chronicity nebo dokonce vzniku trvalých následků.

Lékařská preventivní opatření

Lékař musí *před nasazením každého nového léku* ohodnotit poměr rizika možných nežádoucích a žádoucích (terapeutických) účinků (risk-benefit assessment).

Rizikové faktory pacienta

Věk. Rizikovými věkovými skupinami s odchylkami v metabolismu léků jsou nepochybně děti a senioři. Je u nich tedy nutno upravit dávkování. Děti jsou ale vůči polékové toxicitě většinou odolnější, výjimkou bývá například toxicita antikonvulzivní terapie valproátem, nebo halotanová anestezie.

Pohlaví. Polékovými reakcemi trpí s větší frekvencí ženy.

Jaterní onemocnění. Přítomnost cirhózy nebo fibrózy omezuje krevní průtok játry a clearance některých léků. Při úvahách o nasazení terapie lékem, o kterém víme, že působí hepatotoxicky, jsou tři možnosti: lék nezasadit vůbec a nahradit ho podobnou ale netoxickou alternativou, nebo upravit dávkování podle laboratorních ukazatelů jaterních funkcí, nebo ho nasadit v standardní dávce, pokud ze zkušenosti nebo z literatury víme, že onemocnění jater hladiny léku neovlivňuje. V každém případě však před začátkem terapie zhodnotíme funkční stav jater podle hodnot "jaterních testů" a dalších ukazatelů (protrombinový čas, koncentrace albuminu aj.).

Alkoholismus. Pacienti závislí na alkoholu jsou pro výskyt hepatotoxicity velmi rizikovou skupinou. Alkohol sám jaterní tkáň poškozují, a ještě navíc zvyšuje toxicitu mnohých léků enzymovou indukci. Proto se u těchto lidí pokud možno vyhýbáme hepatotoxinům. U běžné populace, kde předpokládáme uvědomělost a spolupráci pacienta, doporučíme podle potřeby vynechání alkoholu během léčby.

Malnutrice zvyšuje riziko jaterního poškození léky, pravděpodobně vlivem snížené vazby léku na plazmatické proteiny a také celkově sníženou schopností regenerace. Proto v případě nutnosti upravujeme stav výživy nemocného.

Předchozí polékové reakce. Anamnéza je důležitá pro odhad individuální vysoké vnímavosti v souvislosti s genetickou predispozicí ve formě alterované enzymové aktivity, lékař se taky může vyhnout potenciální zkřížené alergické reakci na lék s podobnou strukturou.

Výčet *současné medikace* je pochopitelně obzvláště důležitý pro možnost lékové interakce. Zajímají nás známé hepatotoxiny, substráty, induktory nebo inhibitory cytochromu P450, léky působící depleci glutationu v hepatocytech.

Ptáme se na *jiné toxiny* například v pracovním prostředí, průmyslové nebo zemědělské chemikálie (pesticidy), ale i rostlinné léčivé preparáty, konzumace hub nebo potencionálně aflatoxinem kontaminované potraviny.

Rizika toxicity léku

U léku byla prokázána *hepatotoxicita závislá na dávce*. V této situaci se můžeme rozhodnout lék neordinovat, nebo přiměřeně snížit dávku, nebo přesto nasadit plnou, možná co nejnižší dávku, pokud užitek výrazně převyšuje riziko, a pečlivě pacienta kontrolovat klinickým vyšetřením i laboratorními testy.

Pokud daný lék patří do skupiny, která je relativně *častou příčinou idiosynkratických reakcí* (např. sulfonamidy), musíme pacienta poučit o možných projevech toxicity a o nezbytnosti okamžitě se při potížích dostavit k lékaři, aby ten mohl podávání léku ukončit a určit další postup.

Pokud je lék ze skupiny, vůči které se *v minulosti u pacienta objevila imunoalergická intolerance*, musíme počítat s možností zkřížené reakce a proto se mu raději vyhneme.

Lék, který je *induktorem nebo inhibitorem cytochromu P450*, bude mít vliv na současnou a případnou další předepisovanou medikaci a je potřeba mu proto věnovat více pozornosti. Analogicky při předepisování kombinované terapie musíme předvídat interakce v enzymových systémech.

Edukace pacienta je nepochybně velmi důležitou součástí prevence jaterního poškození. Jednoduchým způsobem vysvětlíme možný vliv alkoholu a některých běžně dostupných léků (NSAID, paracetamol) na účinnost právě předepisovaných léků. Pacienta též seznámíme s obrazem prodromálních příznaků jaterní polékové nemoci, které jsou často nenápadné a unikají pozornosti a souvislostem - bolesti břicha, nauzea, pruritus. Nakonec zdůrazníme

nezbytnost pravidelných kontrol u lékaře.

Po nasazení léku musí lékař i nadále se zvýšenou pozorností sledovat zdravotní stav pacienta.

- K tomu využívá *laboratorní monitorace jaterních funkcí* (tzv. jaterní testy) a klinická vyšetření. Pravidelné kontroly se provádí relativně často, zejména v prvních týdnech.
- *Hepatoprotektiva* jsou různorodé látky, které mají zlepšovat činnost jater, zvyšovat jejich regenerační schopnost a odolnost vůči různým noxám, tlumit zánětlivé procesy a obecně urychlovat uzdravení při jaterních onemocněních a poškozeních. Používají se jako doplněk při léčbě jaterních onemocnění, jejich účinnost u člověka je však hodnocena stále poměrně kontroverzně.
- Když se u jakéhokoli pacienta vyvinou příznaky poškození jater, *každý lék musí být podezřelý!* Okamžitě ukončíme podávání známých hepatotoxinů, které až do zjištění příčiny musíme nahradit netoxickou alternativou. Snažíme se co nejrychleji vyloučit virovou, alkoholovou nebo autoimunitní etiologii jaterní nemoci. Téměř všechna poléková hepatotoxická poškození jsou plně reverzibilní, a rychlé ukončení expozice vede časem zpravidla k úplnému uzdravení. Naopak pozdní vysazení léku nebo pokračování v jeho podávání velmi významně zhoršuje prognózu, s přechodem do chronicity nebo progresí nemoci až do selhání jater.

Organizační preventivní opatření:

Důkladné testování nově vyvíjeného léku. Je třeba provést testování akutní i chronické, na více než na jednom druhu živočichů. Je nutné použít lék samotný i jeho známé metabolity. Musí se studovat role léku jako možného enzymového induktoru.

Hlášení a evidence polékového poškození jater. § 52 zákona o léčivech (č. 79/1997 Sb.) uvádí, že lékař je povinen neprodleně oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podezření ze závažného či neočekávaného nežádoucího účinku použitého léčivého přípravku.

Literatura

American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis Am. J. Respir. Crit. Care Med., Feb 2003; 167: 603

Bateman JR, Pugh RP, Cassidy FR et al. 5-Fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration. Cancer 1971;28:907-913

Boelsterli UA, Zimmerman HJ, Kretz-Rommel A. Idiosyncratic liver toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: molecular mechanism and pathology. Crit Rev Toxicol 1995;25:207-35

Bohan TP, Helton E, McDonald I et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology 2001;56:1405-1409

Bravo AE, Drewe J, Schlienger RG et al. Hepatotoxicity during rapid intravenous loading with amiodarone: Description of three cases and review of the literature. Crit Care Med. 2005 Jan;33(1):245-6.

Carson JL, Strom BL, Duff A et al. Acute Liver Disease Associated with Erythromycins, Sulfonamides, and Tetracyclines. Ann Intern Med, 1993;119:576-583

Colsky J, Greenspan EM, Warren TN. Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. Arch Pathol Lab Med 1955;59:198-206

Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. Report of the final results. Ann Intern Med 1990;112:397-406. Corcoran GB and Wong VK. Obesity as a risk factor in drug-induced organ injury: increased liver and kidney damage by acetaminophen in the obese overfed rat. J Pharm and Exper Ther 1987;241:921-927 Dahm LJ, Jones DP. Mechanisms of chemically induced liver disease. Zakin D, Boyer TD eds. Hepatology: a textbook of liver disease 3rd ed. 1996:257-305 WB Saunders Philadelphia

De Vita VT, Carbone PP, Owens AH Jr et al. Clinical trials with 1,3-bis(2-chloroethyl)-nitrosourea, NSC-409962. Cancer Res 1965;25:1876-1881

- Dossing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during anti-tuberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:335-340
- Einhorn M, Davidson I. Hepatotoxicity of mercaptopurine. *JAMA* 1964;188:802-806
- Garcia-Rodriguez LA, Williams R, Derby LE, et al. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch Int Med* 1994;154:311-16
- Goldberg JW, Lidsky MD. Cyclophosphamide associated hepatotoxicity. *South Med J* 1985;78:222-223
- Hoogstraten B, Gottlieb JA, Cadili E et al. CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea, NSC-79037) in the treatment of cancer. *Cancer* 1973;32:38-43
- Hruban RH, Sternberg SS, Meyers P et al. Fatal thrombocytopenia and liver failure associated with carboplatin therapy. *Cancer Invest* 1991;9:263-268
- Johnson DH, Greco FA, Wolff SN. Etoposide induced hepatic injury: a potential complication of high-dose therapy. *Cancer Treat Rep* 1983;67:1023-1024
- King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001;6(2):162-176
- Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001
- Laskin DL, Gardner CR, Price VF, Jollow DJ. Modulation of macrophage functioning abrogates the acute hepatotoxicity of acetaminophen. *Hepatology* 1995;21:1045-1050
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995;333:1118-1127
- Macfarlane B, Damies S et al. Fatal acute fulminant liver failure due to clozapine: a case report and review of clozapine-induced hepatotoxicity. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1707-9.

Maddrey WC, Maurath CJ, Verburg KM et al. The hepatic safety and tolerability of the novel cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Ther* 2000;7:153-8

Manoukian AV, Carson JL. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic disorders. Incidence and prevention. *Drug Safety* 1996;15:64-71

Masubuchi Y, Yamada S, Horie T. Possible mechanism of hepatocyte injury induced by diphenylamine and its structurally related NSAIDs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:982-7

Meredith MJ, Reed DJ. Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosourea (BCNU). *Biochem Pharmacol* 1983;32:1383-1388

Nelson SD. Molecular mechanisms of the hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis* 1990;10:267-278

Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. *JAMA* 1999;281:1014-1018

O'Connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Q J Med* 2003;96:787-791

O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut*, 2000;47:717

Pettavel J, Gardiol D, Bergier N et al. Fatal liver cirrhosis associated with long term arterial infusion of floxuridine. *Lancet* 1986;1162-1163

Pollera CF, Ameglio F, Nardi M et al. Cisplatin-induced hepatic toxicity [letter]. *J Clin Oncol* 1987;5:318-319

Rabinovitz M, Van Thiel DH. Hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1696-704

Ray SD, Mumaw VR, Raje VD et al. Protection of acetaminophen-induced hepatocellular apoptosis and necrosis by cholesteryl hemisuccinate pretreatment. *J of Pharmacology and Exper Ther* 1996;279:1470-1483

Rinder HM, Love JC, Wexler R. Amiodarone hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1986;314:321

Sharmilee P. Sawant, Ankur V. et al. Protective Effect of Type 2 Diabetes on Acetaminophen-induced Hepatotoxicity in Male Swiss Webster Mice J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005; 10.112

Shaunak S, Munro JM, Weinbren K et al. Cyclophosphamide induced liver necrosis: a possible interaction with azathioprine. Q J Med, New Series 1988;252:309-317

Sherlock S, Dooley J. Liver and Drugs. Diseases of the Liver and Biliary System 11th ed. 2002: 335-363 Blackwell Science London

Smythe MA, Umstead GS. Phenytoin hepatotoxicity: a review of the literature. The Annals of Pharmacotherapy 1989;23:13-18

Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. Chest 1991;99:465-471

Thurman RG, Kauffman FC, Baron J. Biotransformation and zonal toxicity. Thurman RG, Kauffman FC, Jungerman K eds. Regulation of hepatic metabolism: intra- and intercellular compartmentalization 1986:321-382 Plenum New York

Vessey DA. Metabolism of xenobiotics by the human liver. Zakin D, Boyer TD eds. Hepatology: a textbook of liver disease 3rd ed. 1996:257-305 WB Saunders Philadelphia

Walker AM. Quantitative studies of the risk of serious hepatic injury in persons using non-steroidal anti-inflammatory drugs. Arthritis Rheum 1997;40:201-8

Weber BL, Tanyer G, Poplack DG et al. Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood. NCI Monogr 1987;5:207-212