

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. o/017/315

Poškození jater léky

Autor: Doc. MUDr. Petr Hůlek, CSc.
Spoluautor: MUDr. Iva Hrubá

Gesce: odborná společnost hepatologická

Oponenti: MUDr. Otakar Maňas
MUDr. Jiří Drábek

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Copyright © 2002, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.cls.cz) (<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

Poškození jater léky

Definice: poškození jaterních funkcí a/nebo struktury jaterního parenchymu, které vzniká v kauzální souvislosti s podáním léku.

Incidence: přibližně 2-5% jaterních poškození u hospitalizovaných pacientů vzniká v souvislosti s užitím léků.

Patogeneze: na jaterním poškození se může uplatňovat přímý toxický účinek léku a jeho metabolitů nebo imunopatologické mechanismy (alergická nebo autoimunitní reakce).

Léky způsobující jaterní poškození můžeme obecně rozdělit do dvou skupin. První skupina způsobuje jaterní poškození přímým toxickým účinkem, mluvíme o *primární (obligatorní) toxicitě*. Tento nežádoucí účinek je charakteristický pro daný lék, lze jej předvídat a závisí na velikosti podané dávky. Znalostí terapeutického rozmezí jednotlivých léků a monitorováním jejich podávání lze těmto nežádoucím reakcím předcházet.

Druhým typem lékového poškození je *sekundární toxicita (fakultativní, idiosynkrazie)*, která se objevuje nepředvídatelně pouze u některých jedinců a je nezávislá na dávce. S tímto nepředvídatelným typem jaterního poškození se setkáváme častěji.

Klinický obraz: Výše uvedené patogenetické mechanismy mohou způsobovat různé morfologické obrazy jaterního poškození (viz. tabulka č.1). Lékové reakce se mohou mezi sebou vzájemně kombinovat.

Nejčastějším typem poškození jater léky je **akutní hepatitida:**

Klinický obraz a laboratorní nálezy záleží na mechanismu (toxický, imunologický) a typu poškození jaterního parenchymu (hepatocelulární, cholestatický).

V klinickém obraze mohou být v prodromálním období celkové nespecifické příznaky (únava, slabost, nechutenství, váhový úbytek).

Kromě projevů jaterního poškození se mohou objevit projevy celkové hypersenzitivity (teplota, exantém, bolesti kloubů, raš, eozinofilie).

Obraz *akutní toxické hepatitidy s hepatocelulárním* poškozením může

být prakticky nerozeznatelný od hepatitidy virové etiologie. Průběh může být lehký, od izolované elevace aminotransferáz, až po těžké fulminantní jaterní selhání. Mortalita je vyšší než u virových hepatitid, u těžkých forem s rozvojem poruchy vědomí, dosahuje až 25-70%.

Vzácně se můžeme setkat s přechodem do chronického onemocnění.

U hepatitidy cholestatického typu se po předchozích nespecifických prodromálních obtížích objevuje ikterus cholestatického typu s pruritem. Vzácně může být průběh cholestázy prolongovaný se steatoreou, váhovým úbytkem s obrazem podobným primární biliární cirhóze. Vzácně se při prolongované cholestáze může cirhóza rozvinout.

Diagnóza poškození jater léky: rozpoznání jaterního poškození způsobeného léky je mnohdy obtížné, klinický průběh, včetně histologického obrazu, může imitovat řadu jaterních onemocnění jiné etiologie. V rámci diferenciální diagnostiky hepatopatií je nutné vždy pomýšlet na možnost lékového poškození, zejména jsou-li vyloučeny častější příčiny jaterního onemocnění (virové a autoimunitní hepatitidy, alkoholické poškození, biliární obstrukce, metabolické poruchy). Základním a jednoduchým diagnostickým krokem je získání přesné *anamnézy*: doba zahájení léčby (první projevy většinou 5. až 90. den), dávka léku, předchozí léčba, současně užívané léky, alkohol, předchozí jaterní onemocnění. Dále je důležité sledování celkového stavu a jaterních funkcí po vysazení léčby. Pokud dojde k rychlému zlepšení s poklesem ukazatelů jaterního poškození, je lékové poškození vysoce pravděpodobné (viz tabulka č. 2).

Laboratorní vyšetření a další diagnostické metody (UZ, ERCP, CT...) nám umožní získat představu o typu a závažnosti jaterního poškození a vyloučit ostatní příčiny jaterní léze. V nejasných případech je nezbytné provedení jaterní biopsie, histologický obraz bývá ovšem mnohdy nespecifický. Diagnostika subakutních nebo chronických lékových

jaterních poškození je mnohdy obtížná, založená na vyloučení ostatních možných příčin.

Léčba poškození jater léky: nejdůležitějším terapeutickým krokem je ukončení léčby podezřelými léky s následným monitorováním laboratorních ukazatelů jaterního poškození. Eliminaci léku nebo jeho metabolitů z organismu (forsírovaná diuréza, dialýza, plazmaferéza...) je možné provést pouze v některých případech. Pokud jsou známá antidota, je důležité jejich včasné podání (acetylcystein při intoxikaci paracetamolem do 10-12 hodin). Samozřejmě jsou nespecifická pomocná opatření (klid, dieta, vitaminy). Podávání hepatoprotektiv a ursodeoxycholové kyseliny u cholestatické formy může vést k zmírnění progresu jaterního poškození a ke zlepšení reparačních pochodů.

Při těžkém jaterním poškození, zejména s celkovými projevy hypersenzitivity v úvodu, je možné vyzkoušet léčbu kortikoidy. Efekt jejich podávání není ovšem jistý. Pokud se rozvine fulminantní jaterní selhání, je nutná včasné zvážení jaterní transplantace.

Závěr: Při jasné souvislosti mezi jaterním poškozením a určitým lékem se musíme vyhnout jeho opakovanému podání. V případech, kdy není lékové poškození zcela jisté a podávání léku je pro pacienta životně důležité a neexistuje alternativní léčba, je možné se pokusit o opětné podání léku, za pečlivého sledování jaterních funkcí a celkového stavu pacienta (transaminázy, bilirubin, ALP, albumin, INR, encefalopatie...).

Při podávání léků se známým možným hepatotoxickým poškozením je důležité monitorovat jaterní funkce během léčby a dodržovat základní terapeutické postupy.

Každé poškození jater v možné souvislosti s užíváním léku by mělo být vyšetřeno hepatologem. O dalším sledování rozhodne aktuální stav nemocného., který se obvykle zlepšuje po přerušení užívání hepatotoxického léku. Nemocní s laboratorními odchylkami od normy

ale bez závažného trvalého poškození jaterních funkcí by měli být sledováni praktickým lékařem.

Pracovní schopnost v období akutního poškození jater není možná, v dalším vývoji je rozhodující fyzické zatížení při práci a postupná reparace jaterních funkcí, která se projevuje normalizací laboratorního nálezu a odezněním únavy.

Každé poškození jater léky podléhá povinnému hlášení.

Tabulka 1.: Morfologické obrazy jaterního poškození způsobeného léky (1,3,5)

<i>Typ poškození</i>	<i>Příklady léků</i>
1) akutní toxická hepatitida	
⇒ hepatocelulární poškození	... isoniazid, halotan, allopurinol, paracetamol, kyselina acetylsalicylová, dihydralazin, hydralazin (lupoidní formy), ketokonazol, griseofulvin methyldopa, phenytoin, amiodaron...
⇒ cholestatická forma	... chlorpromazin, ajmalin, anabolika, ontraceptiva, deriváty arsenu, sulfonamidy, erytromycin, furantoin, antidiabetika, kolchicin, kaptopril, soli zlata, azathioprin, penicilamin...
⇒ smíšená forma	... amitriptylin, carbamazepin, ranitidin, cimetidin, sulfonamidy, nitrofurantoin...
2) chronická toxická hepatitida	... methyldopa, nitrofurantoin, isoniazid, vitamin A, sulfonamidy, metotrexát, oxifenizatinová projímadla...
3) poléková steatóza jater	... tetracyklin, kyselina valproová, kortikoidy, metotrexát, cytostatika...
4) poléková granulomatózní hepatitida	... allopurinol, penicilin, sulfonamidy, karbamazepin, halotan, metyldopa...

5) vaskulární léze

- ⇒ trombóza portální žíly ... hormon. kontraceptiva...
- ⇒ poškození jaterní tepny ... metamfetamin (nekrotizující angiitida)
hormon. kontraceptiva (hyperplazie intimy)...
- ⇒ perisinusoidální fibroza ... azathioprin, methotrexát, vitamin A...
- ⇒ peliosis hepatis ... anabolika, azathioprin, deriváty arzenu...
- ⇒ venookluzivní choroba ... rostlinné čaje s obsahem pyrrolizidinových
alkaloidů (Heliotropium, Senecio, Crotolaria)
- ⇒ Buddův - Chiariho syndrom ... hormon. kontraceptiva, cytostatika

6) jaterní nádory

- ⇒ adenomy ... hormon. kontraceptiva, androgenní steroidy
- ⇒ karcinomy ... androgenní steroidy, kontraceptiva
- ⇒ angiosarkomy ... vinylchlorid, anabolické steroidy, deriváty arzenu
thorastat, CuSO₄
- ⇒ cholangiokarcinom ... thorostat, androgenní steroidy, vzácně antikoncepce

Tabulka č. 2: Diagnostika lékového jaterního poškození – průběh reakce po vysazení léku (5)

Akutní hepatocelulární poškození:

1. Pokles ALT o 50% a více do 8 dnů , bez dalšího následného vzestupu (do 1 měsíce)
⇒ **velmi pravděpodobná** kauzální souvislost s lékovým poškozením
2. Pokles ALT o 50% a více do 30 dnů
⇒ **pravděpodobná** kauzální souvislost s lékovým poškozením
3. Změny ALT nesplňující první dvě kriteria
⇒ **nepravděpodobná** kauzální souvislost s lékovým poškozením

Akutní cholestatické nebo smíšené poškození:

1. Pokles ALP a/nebo celkového bilirubinu o 50% a více do 6 měsíců
⇒ **pravděpodobná** kauzální souvislost
2. Pokles ALP a/nebo celkového bilirubinu o 50% a méně do 6 měsíců
⇒ **středně pravděpodobná** kauzální souvislost
3. Hodnoty ALP a/nebo bilirubinu beze změn nebo další vzestup
⇒ **nepravděpodobná** kauzální souvislost

Literatura:

- 1 – BRODANOVÁ M., et al, Hepatologie v praxi, 1.vydání, Praha: Galén, 1997, 213-228
- 2 – GITNICK G., Current Hepatology, Chicago: Mosby, 1993, 159-177
- 3 – SHERLOCK S., DOOLEY J., Diseases of the liver and biliary system, 10. vydání, London, 385-403
- 4 – IMPERIALE T.F., MCCULLOUGH A.J., Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis?, Ann Intern Med 113:299-307, 1990
- 5 – HOLOMÁŇ J., GLASA.J., et al, Liver and drugs 98, Toxic Liver Disease, Bratislava 1999, 5-33