



Léky indukovaná hepatotoxicita, riziková léčiva při jaterní dysfunkci

Jitka Rychlíčková

Výstupy z učení

- *Student rozpoznává různé typy polékového postižení jater.*
- *Student definuje informace důležité pro zhodnocení léky indukované hepatotoxicity.*
- *Student načrtne obecný management polékového postižení jater.*
- *Student identifikuje potenciálně riziková léčiva u různých typů jaterní dysfunkce.*

Léky indukovaná hepatotoxicita

- Drug-induced liver injury (DILI)

- Aspekty:

- Klinický obraz, symptomy

- Hepatocelulární, cholestatické, kombinované postižení

- Asymptomatický, akutní/chronické jaterní selhání, nově vzniklý ikterus bez známek biliární patologie; imunitní reakce

- Manifestace hodiny–dny vs. dny–měsíce

- Mechanismus, patofyziologický podklad

- Dávkově závislý nežádoucí účinek

- Idiosynkratická reakce – alergické, nealergické

- Histopatologický obraz

- Akutní vs. chronické

- Hepatocelulární postižení, cholestatické postižení, steatóza

Léky indukovaná hepatotoxicita – příklady

hepatocelulární	přímý toxický efekt; dysfunkce buněk, membrán	izoniazid, diklofenak, paracetamol, statiny, fenytoin
cholestatické postižení	poškození kanalikulární membrány, interakce s transportéry	chlorpromazin, fenothiaziny, glukokortikoidy, amoxicilin-klavulanát, estrogeny, androgeny
imunologicky zprostředkovaná	cytotoxická lymfocytární odpověď proti membránám hepatocytů, další autoimunitní komponenty	nitrofurantoin, izoniazid, methyldopa
granulomatózní	infiltrace lobulů makrofágy, lymfocyty	sulfonamidová léčiva, deriváty sulfonylurey, fenytoin, diltiazem, allopurinol
mikrovezikulární steatóza	mitochondriální dysfunkce, poškození β -oxidace, kumulace triacylglycerolů	valproát, amiodaron, NSAID (ibuprofen, kyselina acetylsalicylová), NRTI, tetracykliny, tolkapon
steatohepatitida		amiodaron, tamoxifen, methotrexát, irinotekan, 5-fluorouracil, glukokortikoidy
fibróza		methotrexát, methyldopa, předávkování vit. A
vaskulární	ischemie, hypoxie	nikotinová kyselina, azathioprin, cyklofosfamid, MDMA, hormonální kontraceptiva
onkologická	benigní adenomy jater	hormonální kontraceptiva, anabolika

Léky indukovaná hepatotoxicita

– Management:

- Diferenciální diagnostika, pečlivý odběr anamnézy
- Vysazení podezřelého léčiva
 - Latence, vysazení, opětovná expozice, čas do reparace
 - [LiverTox.nih.gov](https://livertox.nih.gov) (Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury)
- Specifická terapie
- Symptomatická terapie
- (opětovné nasazení léčiva po zvládnutí DILI)

Riziková léčiva z hlediska jaterní dysfunkce

- Léčiva s vysokým extrakčním poměrem – příklady:
 - morfin, fentanyl, sufentanil, naloxon, metoprolol, propranolol, verapamil, diltiazem, nitroglycerin, bupropion, buspiron, imipramin, sertralin, venlafaxin, quetiapin,...
- Léčiva s nízkým extrakčním poměrem – příklady:
 - alprazolam, oxazepam, diazepam, fenytoin, valproová kyselina, karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, topiramát, teofylin, ibuprofen, indometacin, naproxen, paroxetin, fluoxetin, citalopram, trazodon, warfarin, lansoprazol, pantoprazol, aripiprazol, risperidon ,...

Riziková léčiva z hlediska jaterní dysfunkce

- Léčiva s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny – příklady:
 - oxacilin, ceftriaxon, valproát, fenytoin, NSAID, warfarin, diazepam, klozapin, olanzapin, risperidon, haloperidol, flupentixol, telmisartan, deriváty sulfonylurey, furosemid, ertapenem,...
- Léčiva eliminovaná v nezměněné formě žlučí resp. s významným podílem biliární exkrece – příklady:
 - cefoperazon, buprenorfin, telmisartan, trandolapril, ceftriaxon, meropenem, ciprofloxacin,...

Riziková léčiva z hlediska jaterní dysfunkce

- Léčiva s enterohepatálním oběhem – příklady:
 - kontraceptiva, valproát, ampicilin, amoxicilin, ezetimib, mykofenolát, indometacin, levothyroxin,...
- Léčiva vyžadující přítomnost žluči k absorpci – příklady:
 - vit. A, vit. D, vit. E, vit. K, ...

Take home message

- Dávkově závislá hepatotoxicita je typická pro paracetamol a pozorujeme ji v řádu hodin, max. dní po expozici; idiosynkratická poléková hepatotoxicita je nejčastěji spojována s antimikrobiálními látkami.
- V rámci diferenciální diagnostiky je užitečné znát profil polékové hepatotoxicity konkrétního léčiva. Opětné podání podezřelého léčiva souvisí s poměrem očekávaných benefitů a rizik.
- V závislosti na charakteru jaterní dysfunkce je třeba celou přehodnocovat farmakoterapii pacienta, ne se zaměřovat pouze na hepatotoxická léčiva.

MUNI
MED

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
2023



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy

MS
MT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY