Polékové poškození jater

Játra jsou základním biotransformačním orgánem v těle a slouží detoxikaci většiny allogenních substancí včetně léčiv. Z toho plyne vysoké riziko hepatotoxického účinku řady léků.

Hepatotoxické léky můžeme rozdělit na **pravé hepatotoxiny** a **potenciální hepatotoxiny**. Pravé hepatotoxiny způsobí jaterní lézi u všech jedinců, je-li dosažena určitá dávka. V drtivé většině se jedná o chemická činidla používaná v průmyslu a jen v minimálním počtu případů jde o léky. Potenciální hepatotoxiny způsobí jaterní poškození jen u některých jedinců a nemají jasně danou přímou závislost účinku na dávce. Většina hepatotoxických léků patří právě do skupiny potenciálních hepatotoxinů.

Existuje řada mechanizmů možného jaterního poškození.

Molekulární postižení - Molekuly léků, nebo jejich metabolitů se mohou navázat na nitrobuněčné proteiny a způsobit nekrózy, nebo na nukleové kyseliny a působit mutace. Volné radikály mohou způsobit lipoperoxidaci (vznik peroxidů lipidů) a vznik cytotoxických produktů. Volné radikály se konjugují s glutathionem a to snižuje množství glutathionu. Všechny tyto mechanizmy narušují nitrobuněčné prostředí, způsobují zvýšení nitrobuněčné koncentrace vápníku, narušení cytoskeletu a zvýšení rizika lýzy buněk.

Cholestáza - Může dojít k narušení transportních mechanizmů zodpovědných za exkreci žluče, například MRP3 s poruchou exkrece bilirubinu.

Vazba na enzymů cytochromu P-450 - Řada xenobiotik mohou narušovat tyto enzymy a vytvářet addukty, které mohou způsobit další komplikace. Pokud tyto addukty vycestují k membráně hepatocytu, mohou indukovat imunitní reakci proti hepatocytu.

Poškození mitochondrií - Poškození mitochondrií a oxidativní fosforylace může mít závažné následky pro buňku a její energetický metabolizmus.

Apoptóza - Programovaná buněčná smrt hepatocytu může být indukována externě i interně na základě předchozích patologií.

Jaterní léze vyvolané léky

Hepatocelulární nekróza

Vzniká na základě přímé hepatotoxické reakce a je doprovázena zvýšením jaterních testů. Tento stav může být doprovázen známkami akutní hepatitidy, či přímo akutním jaterním selháním.

Přímé hepatotoxické působení má jen krátkou časovou latenci a tíže odpovídá dávce léku. Typickým příkladem je paracetamol, merkatopurin, tetrachlormetan, amanitin a těžké kovy. Akutní ischemická nekróza může vzniknout i po podání kokainu. Hepatocelulární nekróza může být způsobena i **idiosynkratickou reakcí**, kdy je přítomna výrazná časová latence (týdny) a příznaky odpovídají akutní hepatitidě. Mechanizmus idiosynkratické reakce není zcela jasný, byla pozorována např. u ASA, halotanu, amiodaron, ketokonazol, oxacilin a jiných.

Cholestáza

V anamnéze je užívání léku a přítomnost cholestázy bez dilatace žlučových cest. Dle mechanizmu cholestázy se rozlišuje **fenothiazinový** a **steroidní typ**. Fenothiazinová cholestáza se může rozvinout např. po podání chlopromazinu a tricyklickými antidepresivy, je doprovázena zánětem v oblasti portálních polí a má podobu akutní cholestázy. Po vysazení léku cholestáza většinou mizí. Steroidní cholestáza se rozvíjí postupně za užívání léku, zánětlivá složka neexistuje, nebo je minimální. Tato cholestáza je asi u 1% žen užívajících hormonální antikoncepci a u mužů užívajících anabolické steroidy. Po vysazení farmakoterapie cholestáza postupně regreduje.

Akutní smíšené polékové reakce

Vyskytují se např. po allopurinolu, sulfonamidech a statinech. Nebývají nebezpečné a významně nenarušují funkce jater.

Jaterní steatóza

steatóza je poměrně častým důsledkem farmakoterapie. Může být malokapénková nebo velkokapénková. Malokapénková steatóza může a nemusí být provázena nekrózou Velkokapénková je typická malým počtem velkých kapének v hepatocytech.

Chronické lékové jaterní léze

Chronická jaterní léze se může vyskytnout při terapii isoniazidem, metyldopou a pravidelně užívanými vyššími dávkami paracetamolu. Chronická hepatitida a jaterní fibróza byla popsána u metotrexátu. Vyšší riziko je při kombinaci těchto léků s alkoholem.

Nádory jater

Benigní nádory jater jako jsou hepatocelulární adenomy jsou typické pro uživatelky hormonální antikoncepce a uživatele anabolických steroidů. Hepatocelulární karcinom může vzniknout v terénu jaterní cirhózy vzniklém na toxickém podkladě.

Subjektivní vnímavost ke xenobiotikům

Vnímavost k léčivům (a dalším látkám) je individuální a je dána genetickým polymorfizmem řady enzymů cytochromu P-450 a dalších. Zvýšená citlivost jater vůči hepatotoxickým sloučeninám je pozorována v dětství, ve stáří, u žen, u hladovějících jedinců (deplece glutathionu), u renální insuficience, při poruchách prokrvení jater.

Diagnostika

Základem je farmakologická anamnéza, klinický tav a laboratorní náběry. Pro cholestatické léze je typická elevace GGT a bilirubinu, pro akutní hepatitidu vyšší elevace ALT než AST, při nekróze bývá AST vyšší než ALT.

Terapie

Terapie většinou zahrnuje pouze vysazení suspektního hepatotoxického léku. U cholestatického typu postižení je vhodné dočasně nasadit **kyselinu ursodeoxycholovou**. U závažných intoxikací paracetamolem a amanitinem se podává N-acetylcystein. Případné akutní jaterní selhání se léčí obdobně jako akutní selhání jater ostatních příčin.

Prognóza

U většiny stavu je příznivá - k plné úpravě dojde rychle po vysazení léku. Závažnou prognózu má akutní jaterní selhání při intoxikaci paracetamolem a akutní nekróza jaterní parenchymu po halotanu.