

# Z ZDRAVILI POVZROČENE OKVARE JETER

## DRUG-INDUCED LIVER INJURY

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Boštjan Martinc, mag.farm., spec.

*JZ Lekarna Ljubljana,  
Komenskega 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bostjan.martinc@lekarna-lj.si

## 1 UVOD

Jetra opravljajo metabolno pretvorbo skoraj vseh zdravil, ki vstopajo v telo, zato se jetrne okvare lahko pojavljajo kot neželeni stranski učinki zdravil (1).

Postavitev diagnoze jetrne okvare, povzročene z zdravili, predstavlja velik izziv. Pomagamo si z laboratorijskimi izvidi (serumske koncentracije jetrnih encimov in bilirubina) in klinično sliko (utrujenost, slabost, srbenje kože, zlatenica, trebušna bolečina) (2). Pomembni so tudi podatki o zdravilu in odmerku, kadar bolnik uživa več zdravil hkrati pa časovno sosledje jemanja posameznih zdravil, saj je lahko interakcija zdravil sprožila jetrno okvaro. Pomemben je čas pojava jetrne okvare (na začetku, med ali po končanem zdravljenju) ter podatki o poprej ugotovljeni jetrni bolezni in njenem morebitnem poslabšanju ob uživanju zdravila (3, 4).

Z zdravili povzročene jetrne okvare so po pogostosti prehitile okužbe z virusnim hepatitisom in so tako vodilni

## POVZETEK

Z zdravili povzročene jetrne okvare predstavljajo ene izmed najtežje prepoznanih akutnih in kroničnih jetrnih obolenj oziroma okvar. V splošni populaciji bolnikov, ki jemlje zdravila, je pojavnost jetrnih okvar nizka. Kadar pride do akutne jetrne okvare, pa so njen vzrok pogosto zdravila. Zato je zelo pomembno, da pri vseh bolnikih, ki imajo akutno okvaro jeter, neodvisno od katere koli znane že obstoječe bolezni jeter, upoštevamo možnost prisotnosti z zdravili povzročene jetrne okvare. Tovrstne jetrne okvare lahko razvrstimo med intrinzične (odvisne od odmerka, npr. zaradi prekomernega odmerjanja paracetamola) ali idiosinkratične (neodvisne od odmerka, npr. povezane z dajanjem amoksicilina s klavulansko kislino), pri čemer so slednje relativno redke. Rezultati obsežnih, prospektivnih študij poročajo, da so z idiosinkratičnimi jetrnimi okvarami najpogosteje povezana nesteroidna protivnetna zdravila, protimikrobna zdravila, zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem, statini ter imunosupresivi. Prispevek povzema epidemiologijo, različne oblike, dejavnike tveganja, pogosto povezana zdravila ter klinične in histološke značilnosti z zdravili povzročenih jetrnih okvar.

## KLJUČNE BESEDE:

z zdravili povzročene jetrne okvare, epidemiologija, dejavniki tveganja, hepatotoksičnost

## ABSTRACT

Drug-induced liver injury is one of the most challenging acute or chronic liver conditions. The incidence of liver injury is low in the general patient population. However, when it comes to the acute liver failure, it is often caused by drugs. As such, the possibility of drug-induced liver injury should be considered in all patients who present with acute liver damage, independent of any known pre-existing liver disease. Drug-induced liver injury can be classified as intrinsic/dose-dependent (acetaminophen overdose) or idiosyncratic/dose-independent, with the latter form being relatively uncommon (associated with amoxicillin-clavulanic acid). Large, ongoing, prospective studies have reported that nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antimicrobial drugs, drugs affecting central nervous system, statins, and immunosuppressives are the most commonly associ-

ated with idiosyncratic drug-induced liver injury. This review summarizes the epidemiology, different forms, risk factors, as well as clinical and histological features of drug-induced liver injury.

**KEY WORDS:**

drug-induced liver injury, epidemiology, risk factors, hepatotoxicity

**ALI STE VEDELI?**

- Da je paracetamol najpogostejši razlog akutne jetrne odpovedi kot posledice zdravil.
- Da jetrne okvare lahko nastopijo več tednov ali mesecev po prenehanju jemanja zdravila.
- Da se le pri 5–10 % bolnikov, ki se na zdravilo odzovejo s povečanjem serumskih koncentracij jetrnih transaminaz, v nadaljevanju dejansko razvije jetrna okvara.
- Da lahko pri okrog 10 % bolnikov z akutno jetrno odpovedjo to stanje vodi v možganske edeme, sepso in smrt.

vzrok akutne jetrne odpovedi v ZDA. Polovica vseh akutnih odpovedi je namreč posledica hepatotoksičnega delovanja zdravil. Potencialno toksičnih zdravil, ki lahko sprožijo jetrno okvaro, je že več kot tisoč (5).

V nastanek akutne in kronične jetrne okvare lahko vodijo različna zdravila, vključujoč paracetamol, protimikrobna zdravila, nesteroidne antirevmatike, statine, antitrombotike, zdravila za zdravljenje srčno-žilnih bolezni, zdravila z delovanjem na osrednji živčni sistem, antineoplastike in imunosupresive (6, 7). Večina akutnih jetrnih poškodb se po pravi spontano po prenehanju delovanja povzročitelja, del poškodb pa napreduje v kronično obliko (8).

## 2 OBLIKE Z ZDRAVILI POVZROČENIH JETRNH OKVAR

Z zdravili povzročene jetrne okvare lahko vključujejo različne vrste akutnih in kroničnih oblik jetrnih obolenj (preglednica 1). Najpogosteje se pojavljata akutni hepatitis in holestatska jetrna bolezen (9).

**Preglednica 1:** Oblike jetrnih obolenj kot posledice z zdravili povzročenih jetrnih okvar (1, 9–11).

**Table 1:** Forms of liver diseases as a consequence of drug-induced liver injury (1, 9–11).

Oblika jetrnega obolenja	Učinkovina/skupina učinkovin
Akutni hepatitis	Bromfenak, izoniazid, nimesulid, paracetamol, troglitazon.
Kronični hepatitis*	Dantrolen, diklofenak, disulfiram, fluorokinoloni, metildopa, minociklin, nitrofurantoin.
Akutna holestaza	Zaviralci ACE, amoksicilin s klavulansko kislino, androgeni steroidi, eritromicin, etinilestradiol, flukloksacilin, klorpromazin, nimesulid, rifampicin.
Kronična holestaza*	Klorpromazin.
Autoimunski hepatitis	Atorvastatin, hidralazin, iplimumab, metildopa, minociklin, nitrofurantoin, antagonisti TNF- $\alpha$ , vemurafenib.
Mešani hepatitis/holestaza oz. atipični hepatitis	Fenitoin, sulfonamidi.
Nealkoholni steatohepatitis	Amiodaron, tamoksifen, valprojska kislina.
Fibroza/ciroza	Metotreksat.
Mikrovezikularna zamaščenost jeter	Valprojska kislina, nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze.
Veno-okluzivna bolezen	Busulfan, ciklofosfamid.
Hepatitis peliozis	Azatioprin, hormoni.
Adenom in hepatocelularni karcinom	Hormoni.
Nodularna regenerativna hiperplazija	Azatioprin, bleomicin, ciklofosfamid, klorambucil, doksorubicin, interleukin-2, trastuzumab.

\* – Učinkovine, ki povzročajo akutno obliko, lahko pogosto povzročijo tudi kronično obliko jetrne okvare.

ACE – angiotenzin-konvertaza, TNF – tumor nekrotizirajoči faktor.



Z zdravili povzročene jetrne okvare so lahko predvidljive oz. intrinzične – imajo visoko stopnjo pojavnosti in so odvisne od odmerka zdravila, ali nepredvidljive oz. idiosinkratične – imajo nizko stopnjo pojavnosti – 1/2000 – 1/100 000 bolnikov ter niso povezane z odmerkom zdravila, načinom aplikacije zdravila ali s trajanjem zdravljenja. (9).

Večina predvidljivih hepatotoksinov se odkrije v predkliničnih študijah na živalih oz. šele v fazi kliničnih testiranj v procesu razvoja zdravila. Reakcije, ki jih v navedenih fazah razvoja zdravila ne odkrijejo, so praktično vedno idiosinkratične (12). Čas med pričetkom terapije in pojavom jetrnega obolenja je specifičen za posamezno zdravilo in nudi boljši vpogled v patogenezo jetrne okvare (13).

## 2.1 INTRINZIČNA OBLIKA Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

Intrinzične jetrne okvare povzročajo zdravila ali njihovi presnovki z močnim direktnim toksičnim delovanjem. Značilen je zgoden nastop jetrne okvare nekaj dni po izpostavitvi predvsem visokim odmerkom teh zdravil, kot v primeru predoziranja s paracetamolom (13).

Toksičnost paracetamola je najpogostejši vzrok hude intrinzične, z zdravili povzročene jetrne okvare in predstavlja vzrok za približno polovico vseh akutnih jetrnih odpovedi (14). Smrt bi v večini primerov lahko preprečili, saj gre največkrat za posledice nenamernega prekoračenja odmerka paracetamola. Uživanje 4 g paracetamola dnevno (maksimalni priporočljivi dnevni odmerek), lahko povzroči dvig serumskih koncentracij jetrnih transaminaz do več kot 3 x mnogokratnik normalne vrednosti (ULN), izražen v internacionalnih enotah (IU), pri okrog 44 % zdravih posameznikov (5). Dolgotrajno zdravljenje z manjšimi odmerki paracetamola, se je izkazalo za varno, saj niso bile ugotovljene nobene povezave z jetrno okvaro (13). V primeru zastrupitve s paracetamolom je na voljo antidot N-acetilcistein (NAC), ki je zelo učinkovit, če se ga zaužije znotraj 8 ur po akutni zastrupitvi. NAC izboljša preživetje in je zato lahko zdravilo izbora tudi pri akutnih jetrnih odpovedih, ki so posledica delovanja drugih zdravil in ne le paracetamola (15). Paracetamol se presnavlja v jetrnih hepatocitih. Oksidacija paracetamola z izoenzimoma CYP2E1 in CYP3A4 lahko vodi do nastanka zelo reaktivnega presnovka N-acetil-p-benzokinonimina (NAPBI), ki se v nadaljevanju reducira in detoksificira. Prekomerno kopičenje NAPBI do katere pride zaradi presežene redukcijske kapacitete endogenega glutathiona vodi do nekroze hepatocitov. NAC olajša regeneracijo glutathiona in s tem detoksifikacijo nakopičenega

NAPBI. Stradanje ali prekomerno kronično uživanje alkohola poveča tveganje za hepatotoksične reakcije paracetamola zaradi zmanjšanja jetrnih zalog glutathiona in verjetno tudi zaradi povečane ekspresije CYP2E1 (10).

## 2.2 IDIOSINKRATIČNA OBLIKA Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

Idiosinkratične reakcije predstavljajo obliko z zdravili povzročenih jetrnih okvar, ki se kot simptomatske bolezni pojavijo po nekaj tednih izpostavljenosti zdravilu (1–8 tednov) ali še kasneje (do 12 mesecev). Idiosinkratične reakcije, ki se pojavijo po nekaj tednih, so imunsko pogojene preobčutljivostne reakcije. Spremlja jih povišana telesna temperatura, izpuščaji, eozinofilija in značilen hiter ponoven nastop reakcije ob ponovni uvedbi zdravila. Tipični primeri zdravil, ki povzročajo tovrstne reakcije so sulindak, fenitoin in amoksisicilin s klavulansko kislino. Tovrsten tip reakcije npr. nastopi 3–4 tedne po 1–2 tedenskem zdravljenju z amoksisicilinom s klavulansko kislino (14).

Nasprotno pa kasne idiosinkratične reakcije, ki se pojavijo šele po npr. 12 mesecih, ne potekajo po mehanizmu preobčutljivostnih reakcij. V tem primeru je odziv na ponovni stik z zdravilom zakasnen in raznolik. Tipičen primer tovrstnih reakcij so poškodbe jeter, povzročene z izoniazidom ali troglitazonom (16).

Številna zdravila ob uvedbi v terapijo povzročijo prehodno povečanje serumskih koncentracij jetrnih transaminaz, navadno 3–5-krat višje ravni od normalnih. To povečanje ob kroničnem jemanju zdravil sčasoma izzveni, zato se tovrstne idiosinkratične reakcije največkrat odvijajo neopazene in so prehodne narave. Natančen mehanizem prilagoditve na zdravila ni poznan (7). Nekatera zdravila, npr. statini povzročijo prehodne poškodbe jeter, nato pa se jetra v večini primerov popolnoma obnovijo brez kakršnihkoli posledic (17). Pri majhnem odstotku bolnikov (5–10 %), ki so se na zdravilo odzvali s povečanjem serumskih koncentracij jetrnih transaminaz, pa se v nadaljevanju dejansko razvije jetrna okvara (18).

## 3 DEJAVNIKI TVEGANJA ZA POJAV Z ZDRAVILI POVZROČENIH JETRNIH OKVAR

Ne glede na to, ali je hepatotoksičnost zdravila predvidljiva ali nepredvidljiva, odvisna od presnavljanja učinkovine ali

nagnjenosti k preobčutljivosti, na samo dovzetnost vpliva poleg toksičnega potenciala učinkovine tudi medsebojno delovanje genetskih dejavnikov in dejavnikov okolja (slika 1). Najpogostejši dejavniki tveganja so starost nad 55 let, ženski spol, sočasna uporaba zdravil, sočasna obolenja (npr. hepatitis C, hepatitis B, okužba z virusom HIV), predhodni hepatotoksični učinki zdravil, prehrambeni status, nosečnost, nedavna operacija, odmerki zdravila in uporaba alkohola. Toksični potencial učinkovine vključuje sposobnost tvorbe reaktivnih metabolitov, tvorbe hepatotoksično delujočega acilglukoronida in povzročanja škodljivih učinkov na celične mitohondrije (17, 19, 20).

Določeni ljudje so tako na primer bolj dovzetni za pojav idiosinkratičnih reakcij, drugi manj. Razlog za to je lahko v tem, da imajo jetrni encimi, predvsem citokrom P450 izoenzimi, ki so odgovorni za metabolizem tujih molekul, vključno z učinkovinami, široko variabilnost v izražanju in katalitični aktivnosti, kar se odraža v veliki fenotipski raznolikosti med ljudmi. Ljudje, ki razvijejo idiosinkratične reakcije na posamezne učinkovine, bodisi metabolizirajo le-te na edinstven način ali pa jim primanjkujejo določeni nevtralizirajoči encimi, ki bi zaščitili celice pred nastalimi reaktivnimi metaboliti (22).

## 4 KLINIČNE ZNAČILNOSTI Z ZDRAVILI POVZROČENIH JETRNIH OKVAR

Klinični obseg z zdravili povzročene jetrne okvare je lahko zelo različen, vse od asimptomatskega, blagega povišanja serumskih vrednosti jetrnih transaminaz do akutne jetrne odpovedi. Huda jetrna okvara je opredeljena z 10 x povečanjem vrednosti serumskih koncentracij jetrnih transami-



Slika 1: Dejavniki tveganja za hepatotoksično reakcijo (10, 21).

Figure 1: Potencial risk factors for drug-induced liver injury (10, 21).

naz, s hiperbilirubinemijo, zlatenico in zmanjšano sintezo albuminov ter faktorjev strjevanja krvi (23).

Na osnovi biokemičnega vzorca sprememb vrednosti jetrnih testov z zdravili povzročene jetrne okvare lahko razdelimo v tri skupine: hepatocelularne, holestatične in mešane (9). Prevladujoče povečanje serumskih koncentracij jetrnih transaminaz kaže na hepatocelularno smrt, medtem ko povečanje serumskih koncentracij alkalne fosfataze (AF) kaže na poškodbe žolčevodov (holestazni tip). Kadar nobena od laboratorijskih vrednosti ne prevladuje, je vrsta jetrne okvare dvoumna in jo razvrščamo kot mešani tip (9). Tip okvare opredelimo z razmerjem med aktivnostjo jetrne alanin aminotransferaze (ALT) in aktivnostjo AF ( $R = (ALT/ULN)/(AF/ULN)$ ) (preglednica 2) (5, 6, 9).

## 5 AKUTNE Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

### 5.1 AKUTNA HEPATOCELULARNA OKVARA

Akutna hepatocelularna okvara poteka pogosto z minimalnimi kliničnimi znaki in pride do blagega povišanja aktivnosti jetrnih encimov brez klinično pomembnih simptomov. Takrat zdravil še ne ukinjamo, spremljanjati pa moramo aktivnosti jetrnih encimov. Če pa aktivnost jetrnih encimov narašča ali se pojavijo simptomi jetrne bolezni, moramo zdravilo ukiniti. V preglednici 3 so navedeni štirje kriteriji. V kolikor je kateri izmed njih izpolnjen, se priporoča prenehanje jemanja zdravila (24).

O klinično pomembni hepatocelularni okvari govorimo, kadar je zvečanju serumskih koncentracij aminotrasferaz pridruženo zvečanje serumskih koncentracij celokupnega bilirubina (pogosto več kot 3-krat nad normalo) ali zvišanje mednarodnega normiranega razmerja (INR). Prizadeti sta dve pomembni jetrni funkciji – izločanje žolča in sinteza koagulacijskih faktorjev. Takšen tip okvare lahko povzroči več kot 100 različnih zdravil (5, 24). Pri takšni sliki jetrne okvare moramo zdravilo takoj ukiniti. Kadar se jetrna funkcija močno in hitro slabša, je včasih edina rešitev nujna transplantacija jeter. Tveganje smrti zaradi akutne jetrne odpovedi je v tej skupini 10 % (3, 24).

### 5.2 AKUTNA HOLESTATIČNA JETRNA OKVARA

Akutna holestatična okvara se lahko kaže s čisto holestazo ali s sočasnim vnetjem zaradi okvare holangiocitov (10).



**Preglednica 2:** Klinične oblike z zdravili povzročene jetrne okvare ter povezava z različnimi učinkovinami oz. skupinami učinkovin (3, 11, 16, 21).  
**Table 2:** Clinical types of drug-induced liver injury in association with different drugs (3, 11, 16, 21).

	<b>Hepatocelularni tip jetrne okvare</b>	<b>Holestatični tipjetrne okvare</b>	<b>Mešani tipjetrne okvare</b>
<b>Simptomi</b>	Asimptomatsko, slabo počutje, navzeja, bruhanje, majhen porast telesne temperature, kožni izpuščaj, koagulopatija, encefalopatija.	Srbenje kože, zlatenica, aholično blato, temen urin.	Asimptomatsko, slabo počutje, navzeja, bruhanje, majhen porast telesne temperature, koagulopatija, encefalopatija, srbenje kože, zlatenica, aholično blato, temen urin.
<b>Laboratorij</b>	ALT > 3 ULN, ALT/AF > 5 Serumske koncentracije aminotransferaze so lahko močno povečane. Serumske koncentracije bilirubina so lahko povečane.	ALT > 2 ULN, AF > 2 ULN, ALT/AF < 2 Serumske koncentracije bilirubina so pogosto povečane.	ALT > 3 ULN, AF > 2 ULN, 2 < ALT/AF < 5 Serumske koncentracije bilirubina so lahko povečane.
<b>Učinkovine/skupine učinkovin</b>	Aspirin, alopurinol, amiodaron, baklofen, bupropion, ciprofloksacin, imatinib, izoniazid, ketokonazol, lizinopril, losartan, metotreksat, NSAR, paracetamol, rifampicin, statini, tetraciklini, valprojska kislina.	Amoksicilin-klavulanska kislina, anabolni steroidi, cefalosporini, eritromicin, flukloksacilin, ibersartan, klorpromazin, klindamicin, klopidogrel, peroralni kontraceptivi.	Amoksicilin-klavulanska kislina, anabolni steroidi, azatioprin, enalapril, eritromicin, fenitoin, karbamazepin, klindamicin, lamotrigin, nitrofurantoin, sulfonamidi, trazodon, trimetoprim-sulfometoksazol, verapamil.

AF – alkalna fosfataza, AIH – avtoimuni hepatitis, ALT – alanin aminotransferaza, ULN – mnogokratnik normalne vrednosti izražen v internacionalnih enotah IU, NSAR – nesteroidne protivnetne učinkovine.

**Preglednica 3:** Priporočila za ukinitvev zdravila, ki je povzročilo jetrno okvaro (24).

**Table 3:** Recommendations for medication withdrawal (24).

<b>1.</b>	ALT ali AST > 8 ULN
<b>2.</b>	ALT ali AST > 5 ULN dlje kot dva tedna
<b>3.</b>	ALT ali AST > 3 ULN in bilirubin > 2 ULN ali INR > 1,5
<b>4.</b>	ALT ali AST > 3 ULN združeno s simptomi utrujenosti, navzeje, bruhanja, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu ali povečana in občutljiva jetra, povišana telesna temperatura, kožni izpuščaj in/ali eozinofilija > 5 %.

AF – alkalna fosfataza, ALT – alanin aminotransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, INR – mednarodno normirano razmerje, ULN – mnogokratnik normalne vrednosti izražen v internacionalnih enotah IU.

Čista (kanikularna) holestaza je posledica škodljivega delovanja zdravil na membranske prenašalce za žolčne kisline. Ta tip okvare je pogostejši pri mladih. Povzročitelji so največkrat spolni hormoni – anabolni steroidi in peroralni kontraceptivi, citarabin in azatioprin. Običajno je asimptomatska, lahko pa se pojavi srbež kože in zlatenica. Smrtnost je v tej skupini 1–8 % (10).

Holestatična jetrna okvara s sočasnim vnetjem zaradi okvare holangiocitov je pogostejša pri starejših. Najpogosteje jo povzročajo amoksicilin s klavulansko kislino, ma-

krolidi, nitrofurantoin, naproksen, sulfonilsečnine, terbinafin, ciklosporin in fenotiazinski nevroleptiki. Poteka z bolečinami v trebuhu, zlatenico, bolečimi povečanimi jetri in povišano telesno temperaturo, tako da je klinična slika zelo podobna sliki pri zapori žolčevodov in holangitisu (4).

### 5.3 AKUTNA MEŠANA JETRNA OKVARA

Mešani tip označuje mešana klinična slika akutnega hepatitisa in holestaze (4, 10).



## 6 KRONIČNE Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

To so okvare, ki trajajo vsaj 3 mesece od postavitve začetne diagnoze v primeru hepatocelularne oblike ter 6 mesecev v primeru holestatske in mešane oblike jetrne okvare (8). Spremljajo jih povečane serumske koncentracije jetrnih encimov ALT, ki so pogosto > 2-krat večje od ULN (3, 10). Pri kroničnih jetrnih boleznih, še posebno pri cirozi, nastanejo številne patofiziološke spremembe, ki lahko močno spremenijo delovanje zdravil. Znižanje jetrnega pretoka, porto-sistemskega obkroga, ascites ter zmanjšano število in funkcija hepatocitov lahko okvarijo jetrni metabolizem in očistek zdravil. Ker je pri cirozi zmanjšana sinteza albumina, je tudi razpoložljivost prostega zdravila za privzem v tkiva zvišana. V holestatičnih jetrnih boleznih je lahko zmanjšano izločanje metabolitov zdravil z žolčem. Pri jetrni cirozi je lahko spremenjen tudi tkivni odgovor na zdravila, kot sta primera povečane občutljivosti na psihotropna zdravila in nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAR) pri jetrni cirozi (15).

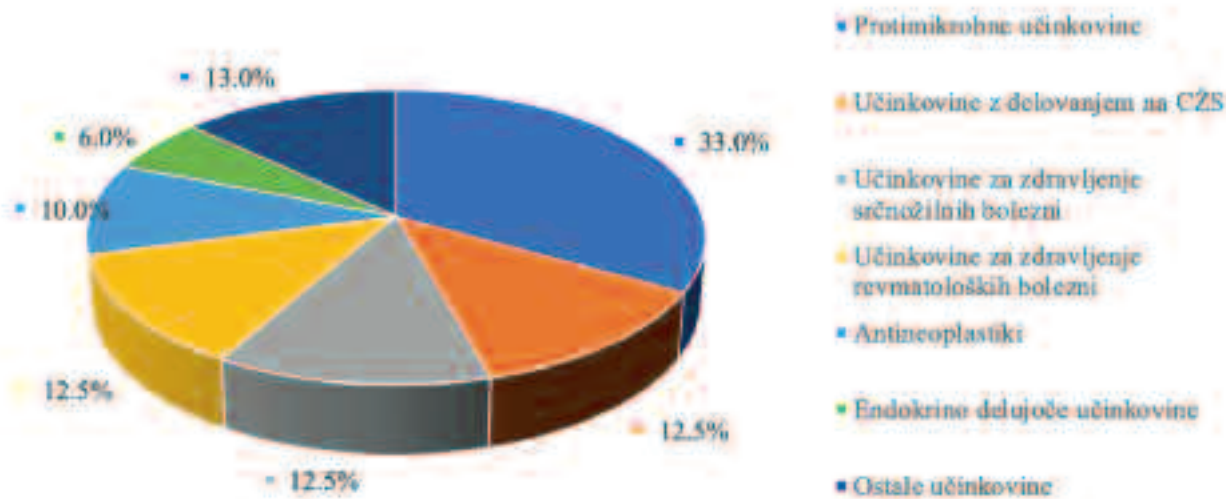
## 7 ZDRAVILA, KI NAJPOGOSTEJE POVZROČAJO Z ZDRAVILI POVZROČENE JETRNE OKVARE

Pojavnost z zdravili povzročenih jetrnih okvar v splošni populaciji ni povsem poznana in jo je težko določiti, saj je veliko število primerov asimptomatskih. Ocene se gibljejo nekje med 10–19 primerov na 100 000 prebivalcev na leto (8, 10, 14, 25). Na sliki 2 so prikazane skupine zdravil, ki so najpogosteje povezane z jetrnimi okvarami.

### 7.1 PROTIMIKROBNA ZDRAVILA

Protimikrobna zdravila so najpogosteje povezana s pojavom z zdravili povezane jetrne okvare. Med najpogostejšimi je naveden amoksicilin s klavulansko kislino, s stopnjo pojavnosti 1,7/10 000 predpisanih receptov (14). Tveganje za jetrno okvaro se povečuje s starostjo, sočasnim jemanjem drugih zdravil in trajanjem zdravljenja. Pri starostnikih, ki prejemajo več zdravil hkrati, je pojavnost 5,2/10 000 predpisanih receptov (5). Znaki jetrne okvare, ki se navadno pojavijo 6 tednov po pričetku zdravljenja z amoksicilin-klavulansko kislino, so:

### Z zdravili povzročene jetrne okvare



CŽS – osrednji živčni sistem

Slika 2: Skupine zdravil, ki so najpogosteje povezane z zdravili povzročenimi jetrnimi okvarami (26).  
Figure 2: Drugs commonly involved as causes of drug-induced liver injury (26).



vulansko kislino, vključujejo slabost, trebušne bolečine, zlatenico, povišano telesno temperaturo, boleče zaprtje, temen urin, srbečico kože in virusnim okužbam podobne znake. Laboratorijski testi lahko pokažejo holestatski tip poškodbe, pretežno hepatocelularni tip poškodbe ali mešani tip poškodbe. Holestatski in mešani tip poškodbe se pogosteje pojavljata pri starostnikih (predvsem ženskah po 65. letu), ki se zdravijo dalj časa oz. so v preteklosti že prejeli omenjeni antibiotik, medtem ko se hepatocelularni tip pogosteje pojavlja pri mlajših bolnikih na kratkotrajnem antibiotičnem zdravljenju (5, 14). Pri večini bolnikov gre za blago obliko, pri kateri si jetra opomorejo v 4–6 mesecih. V redkih primerih gre za hujšo obliko, kjer okvare napredujejo v duktopenijo ali v akutno jetrno odpoved in smrt (5, 6, 21).

Nastanek holestatskega tipa jetrne poškodbe lahko povzroči tudi trimetoprim-sulfometoksazol (27). Za jetrne okvare, povzročene s fluorokinoloni, je značilen hiter nastop (2–9 dni) z nenadnim pričetkom, medtem ko bolnik še prejema antibiotik. Do asimptomatskega, blagega in prehodnega povečanja serumskih koncentracij jetrnih encimov prihaja pri približno 2–3 % bolnikov, ki se zdravijo s fluorokinoloni. Pojav zlatenice in hepatitisa je v teh primerih veliko manj verjeten (6). Pogosto so prisotni znaki alergijske reakcije: kožni izpuščaji, povišana telesna temperatura in eozinofilija. Vzorec okvare zajema celoten spekter, od hepatocelularnega, holestatskega in mešanega tipa jetrnih okvar. Večina teh okvar se popravi sama, vendar je čas zdravljenja lahko podaljšan. Znani so tudi primeri akutne in kronične jetrne okvare in smrti, vendar se le-ti pojavljajo redkeje kot v primeru amoksicilina s klavulansko kislino (5).

Tudi makrolidni antibiotiki (eritromicin, azitromicin, telitromicin, klaritromicin) lahko povzročajo jetrne poškodbe. Rezultati študij kažejo, da je kar 20 % vseh primerov kroničnih jetrnih poškodb, povezanih z antibiotiki, posledica jemanja azitromicina. Makrolidi povzročajo idiosinkratične jetrne okvare, ki pogosto potekajo po mehanizmu preobčutljivostnih reakcij. Navzkrizna reaktivnost makrolidov pri the tipih jetrnih reakcij ni znana (28).

## 7.2 NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA

Tudi pri NSAR se lahko pojavijo idiosinkratične hepatotoksične reakcije, ki so bile v preteklosti tudi vzrok za umik nekaterih NSAR s tržišča. Primer takšnega zdravila, kjer je bila zaradi povečanega tveganja za pojav jetrnih

okvar uvedena vrsta previdnostnih ukrepov, je na primer nimesulid (6).

Povečano tveganje je povezano predvsem z uporabo nimesulida, sledita ibuprofen in veliki odmerki ketoprofena. NSAR predstavljajo skupino zdravil, ki se zelo pogosto uporablja, pogosto tudi v samozdravljenju, in sicer v odmerkih, ki ne zahtevajo vedno predpisa zdravniškega recepta. To predstavlja visoko tveganje za neželene učinke, kar pomeni, da je povečano tveganje tudi za pojav jetrnih okvar, čeprav so le-te zelo redke (29).

## 7.3 STATINI

Uporaba statinov je relativno redko povezana s pojavom z zdravili povzročenih jetrnih okvar (3 %). Najpogosteje gre za vpletenost atorvastatina in simvastatina. Jetrna okvara, povzročena s statini, je navadno idiosinkratična in je lahko povezana z genetsko raznolikostjo v genih, ki kodirajo zapis za presnovne encime CYP ter v genih, ki nosijo zapis za določene transporterje (14, 30). Statini povzročijo prehodne poškodbe jeter, nato pa se jetra v večini primerov popolnoma obnovijo brez kakršnihkoli posledic. Le pri 5–10 % bolnikov pa se v nadaljevanju dejansko razvije jetrna okvara (17, 18). Najpogosteje gre za holestatski ali mešani tip jetrne okvare, ki v redkih primerih lahko vodi v akutno jetrno odpoved in potrebo po urgentni transplantaciji jeter (14, 30).

## 7.4 ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA OSREDNJI ŽIVČNI SISTEM

Antidepresivi in/ali antiepileptiki so prav tako tudi v terapevtskih odmerkih lahko odgovorni za hepatotoksične okvare. Jetrne okvare, ki so posledice jemanja paroksetina, citaloprama in venlafaksina, so reverzibilne in izginejo po prekinitvi zdravljenja. Nastop hepatotoksičnega delovanja antidepresivov se pojavi v 5 dneh do 6 mesecih od začetka jemanja. Relativno skopi podatki kažejo, da so antidepresivi pri okrog 0,5–3 % bolnikov povezani z blagim, asimptomatskim povečanjem aktivnosti jetrnih encimov. Antidepresivi so lahko hepatotoksični predvsem pri starostnikih in tistih bolnikih, ki sočasno uživajo več zdravil (31).

Med antikonvulzivi so poročila za jetrne okvare, ki jih povzroča karbamazepin, in sicer granulomatoze in mešano obliko hepatitisa z nekrozo ali holestazo. Karbamazepin ima variabilno stopnjo navzkrizne reaktivnosti z drugimi antikonvulzivi, vključno s fenitoinom in lamotriginom (8).

## 8 SKLEPI

Jetra so pomemben tarčni organ za zdravila, saj v njih poteka proces presnove in eliminacije večine ksenobiotikov, med njimi tudi zdravil. Osnovna učinkovina oz. pogosteje njeni presnovki lahko bodisi prizadenejo ključne jetrne funkcije bodisi povečajo občutljivost jeter na citokine in vnetne celice ali izzovejo imunski odziv. Omenjene reakcije so navadno nepredvidljive, kar pomeni, da imajo verjetno ključno vlogo pri dovzetnosti za navedene neželene učinke zdravil na jetra genetski dejavniki in dejavniki okolja. Zdravila lahko kot neželeni učinek povzročajo različna jetrna obolenja, vendar posamezna učinkovina navadno povzroči zanjo specifično poškodbo glede trajanja obolenja in njegove patološke/klinične manifestacije. Hepatotoksičnost zdravil predstavlja ključni izziv že v fazi razvoja zdravila ter v fazi spremljanja varnosti in učinkovitosti, ko je zdravilo že na tržišču in na voljo bolnikom. Za v bodoče največji izziv predstavlja natančnejša prepoznavna in opredelitev patogenoze idiosinkratičnih reakcij, saj so le te nepredvidljive in se odkrijejo šele v postmarketinški fazi raziskav posameznega zdravila. K temu bo v veliki meri pripomoglo že samo vključevanje farmakogenomskih in toksikogenomskih raziskav v fazi predkliničnih in kliničnih testiranj.

## 9 LITERATURA

1. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf* 2007; 30 (4): 277–294.
2. Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39 (1): 31–41.
3. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol* 2017; 9 (10): 491–502.
4. Bjornsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32 (1): 3–13.
5. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-Induced Liver Injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (7): 876–887.
6. Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, et al. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 (1 Suppl): 112–121.
7. Bleibel W, Kim S, D'Silva K, et al. Drug-induced liver injury: review article. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (10): 2463–2471.
8. Stine JG, Chalasani N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review. *Liver Int* 2015; 35 (11): 2343–2353.
9. Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381 (3): 264–273.
10. Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8 (4): 202–211.
11. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27 (5): 625–633.
12. Regev A. Drug-induced liver injury and drug development: industry perspective. *Semin Liver Dis* 2014; 34 (2): 227–239.
13. Caparrotta TM, Antoine DJ, Dear JW. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74 (2): 147–160.
14. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5 (1): 58.
15. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89 (1): 95–106.
16. Uetrecht J. Mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Adv Pharmacol* 2019; 85: 133–163.
17. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol* 2005; 33 (1): 1–5.
18. Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology* 2004; 126 (5): 1477–1480.
19. Lee G, Campbell-Cole C. Recognising and managing atrial fibrillation in the community. *Br J Community Nurs* 2014; 19 (9): 422–426.
20. DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24 (4): 787–810.
21. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med* 2016; 28: 9–16.
22. Aithal GP. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3 (6): 519–523.
23. Kok B, Karvellas CJ. Management of Cerebral Edema in Acute Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38 (6): 821–829.
24. U.S. Department of Health and Human Services FDA, Center of Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. 2009. <https://www.fda.gov/downloads/Guidances/UCM174090.pdf>, dostopano: 31.7.2019.
25. Bessone F, Robles-Diaz M, Hernandez N, et al. Assessment of Serious Acute and Chronic Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in Clinical Practice. *Semin Liver Dis* 2019; 39 (3): 381–394.
26. Bjornsson ES. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (2): 224.
27. Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146 (4): 914–928.
28. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology* 2015; 148 (7): 1340–1352.
29. Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82 (1): 238–248.
30. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol* 2012; 56 (2): 374–380.
31. Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (4): 404–415.