

Liekmi indukovaná hepatotoxicita – vážny a stále aktuálny problém

M. Szántová

Súhrn

Lieková hepatotoxicita (DILI) sa stáva čoraz častejšou diagnózou s neraz vážnymi, život ohrozujúcimi následkami. Článok rozoberá z klinického pohľadu základné formy, klasifikáciu, rizikové faktory, diagnostický prístup, liečivá najčastejšie vyvolávajúce DILI a v súčasnosti akceptované možnosti liečby. V zmysle najnovších odporúčaní podáva informácie o dostupných antidotách pri akútnom zlyhaní pečene v dôsledku DILI. Prehľadne aktualizuje informácie o hepatoprotektívnom potenciáli silymarínu a možnostiach jeho využitia i o ďalších liekových formách, dostupných na Slovensku. Včasná diagnostika, detekcia rizikového činiteľa je základom úspešnej liečby.

Kľúčové slová

DILI – hepatotoxicita – idiosynkratický – silymarín

Summary

Drug-induced hepatotoxicity – a serious and still relevant problem. Drug-induced hepatotoxicity (DILI) is becoming an increasingly frequent diagnosis with sometimes serious, life-threatening consequences. From a clinical point of view, the article discusses the basic forms, classification, risk factors, diagnostic approach, most frequently causing drugs and currently accepted treatment options. In accordance with the latest recommendations, it provides information on available antidotes for acute liver failure due to DILI. It clearly updates information about the hepatoprotective potential of silymarin and its possibilities of use, as well as about other medicinal forms available in Slovakia. Early diagnosis and detection of the risk factors are the basis of successful treatment.

Key words

DILI – hepatotoxicity – idiosyncratic – silymarin

ÚVOD

Pojem DILI (z angl. drug induced liver injury) vo svojom širšom zmysle predstavuje toxické poškodenie pečene v dôsledku toxického účinku lieku alebo herbálneho produktu či výživového doplnku, ktoré sa v neskoršom čase začalo označovať pojmom HILI (herbal induced liver injury). V súvislosti s neustále sa rozširujúcou databázou používaných liekov ako i výživových doplnkov sa stáva čoraz aktuálnejšou a dôležitou aj problematika liekmi indukovaného poškodenia pečene. Problém sa vynára v dvoch rovinách. Jednou je rozširujúce sa spektrum liečiv – súvisiace s vývojom nových produktov pri využití nových technológií prípravy na biologickej báze a súvisiace aj s implementáciou celkom nových radov tzv. biologických liečiv. Druhým aspektom je narastajúca pandémia nadváhy a obezity v súčasnosti postihujúca

1/3–2/3 celosvetovej populácie, ktorá je dominantnou cieľovou skupinou s rizikom vzniku DILI.

Len v USA je registrovaných vyše 1 000 preskribovaných liekov a viac než 100 000 herbálnych a dietetických produktov. Priemerný dospelý Američan má predpísaných viac ako 6 liekov ročne [1]. So stúpajúcim vekom počet preskribovaných liekov vzrastá a zvyšuje sa i možnosť interakcií a liekovej toxicity. V roku 2016 uvádzali Bjornsson a Hoofnagle, že je známych vyše 350 liekov, ktoré vyvolávajú hepatotoxicitu [2]. V tom istom roku Bjornsson inovoval informáciu o frekvencii DILI na základe kritickej analýzy údajov v databáze LiverTox, kde až 53 % liekov malo aspoň jeden hlásený prípad hepatotoxicity, pričom 48 liekov malo viac ako 50 hlásených prípadov DILI [3]. Hoofnagle et al. v roku 2019 informáciu o incidencii DILI aktualizovali s uve-

dením, že 46 % preskribovaných liekov (z celkového počtu 971) bolo spojených aspoň s 1 prípadom DILI [4]. V ďalšom období sa portfólio dostupných liekov nielen obohatilo, ale taktiež v súvislosti pandémiou covidu-19 významne rozšírilo aj o celkom nové technológie prípravy liekov (mRNA) a nové monoklonálne protilátky a biologické liečivá.

DEFINÍCIA DILI

Pojem lieková hepatotoxicita v užšom a novšie ponímanom zmysle slova označuje poškodenie pečene v dôsledku toxického účinku lieku. Môže sa prejaviť širokým spektrom nálezov od zvýšenia hepatálnych enzýmov cez liekovú hepatitídu, subikterus, ikterus, cholestázu až po akútne zlyhanie pečene. Popri typickom zvýšení hepatálnych enzýmov a bilirubínu sú typické známky hypersenzitivity (eozinofília),

zvýšená laktátdehydrogenáza, histologický nález granulómov a ostrá demarkácia medzi nekrozou a zdravým parenchýmom [5,6]. Primárnou podmienkou je vylúčenie inej etiológie.

MECHANIZMY POŠKODENIA

Rozlišujeme tri základné typy: priamu, nepriamu a idiosynkratickú hepatotoxicitu. Priama je dávkovo zvislá a predvídateľná (napr. paracetamol). Idiosynkratická je nezávislá od dávky a nepredvídateľná, môže sa objaviť v rôznom čase po podaní lieku. Frekvencia výskytu je od 1 na 1 000 po 1 na 1 000 000 exponovaných jedincov a zvyčajne absentuje vyrážka, eozinofília alebo iné prejavy hypersenzitivity (napr. pri užívaní amoxicilínu-klavulanátu, izoniazidu). Nepriama hepatotoxicita je podobne ako idiosynkratická nezávislá od dávky a je charakterizovaná dlhou latenciou od niekoľkých týždňov až po mesiace s varírujúcim klinickým obrazom (napr. monoklonálne protilátky – rituximab). Idiosynkratická DILI je zriedkavá s frekvenciou 14–19 prípadov na 100 000 obyvateľov [7], avšak vyššia frekvencia sa zaznamenala v elektronických záznamoch pacientov (32,8/100 000) a tiež u hospitalizovaných pacientov (1,4 %) [1].

RIZIKOVÉ FAKTORY

Vek

Incidencia vážnych nežiaducich účinkov stúpa so vzrastajúcim vekom. Rovnako stúpa aj incidencia DILI u osôb nad 55 rokov, čo preukazujú údaje zo španielskeho aj islandského registra. Vek sa považuje za prispievajúci faktor k určaniu pravdepodobnosti DILI [8].

Pohlavie

Ženské pohlavie sa vo všeobecnosti uvádza ako zvýšený rizikový faktor DILI, avšak údaje zo španielskeho, amerického a islandského registra preukazujú relatívne porovnateľnú distribúciu (49 %, 59 % a 56 %) [8].

Etnikum a genetická predispozícia

Nukleotidové polymorfizmy v odlišných etnických skupinách ako i vrodené epi-

genetické faktory v regulácii génovej expresie sa môžu zúčastňovať na indukcii metabolického syndrómu, inzulínovej rezistencie alebo dyslipoproteinémie. Trimetoprim-sulfametoxazol, metyldopa a fenytoín bývajú častejšou príčinou DILI u Afroameričanov, zatiaľ čo amoxicilín-klavulanát je častejšou príčinou u beloškého etnika [8]. Genetický polymorfizmus na úrovni génov, kódujúcich enzýmy zodpovedné za metabolizmus xenobiótik a zároveň prítomnosť tzv. pomalých metabolizérov, je ďalší z možných faktorov.

Alkohol a gravidita

Alkohol je induktorom CYP2E1 a zúčastňuje sa na tvorbe reaktívnych metabolitov, spôsobujúcich hepatotoxicitu. Akákoľvek konzumácia alkoholu v predchádzajúcich 12 mesiacoch bola negatívnym prediktorom ťažkého DILI pri niektorých liekoch, napr. izoniazide, metotrexáte a halotane. V súvislosti s graviditou je potrebné spomenúť antihipertenzíva (metyldopa, hydralazín), tyreostatiká (propyltiouracil) a tetracyklínom asociovanú steatózu. Kľúčovým je odlišenie intrahepatálnej cholestázy gravidných, ktorá môže mať podobný klinický obraz.

Komorbidity

Komponenty metabolického syndrómu sa považujú za rizikový faktor duálnej tukovej choroby pečene u pacientok liečených tamoxifénom a metotrexátom. Pri hodnotení prognózy na súbore 899 pacientov s DILI bola mortalita u osôb s preexistujúcou chronickou chorobou pečene signifikantne vyššia (16 %) v porovnaní s ostatnými (5,2 %) [9]. V prípade NAFLD (nealkoholová tuková choroba pečene) sú niektoré lieky spojené s častejšou indukciou DILI v prípade obezity, niektoré lieky zas môžu vyvolať ťažšie, resp. častejšie môžu vyvolať hepatotoxicitu než u zdravých [10].

Riziká vo vzťahu k lieku

Riziká vo vzťahu k lieku zahŕňajú dávku a metabolizmus liečiva, lipofilitu, súbežne podávané lieky a ich potenciálne

interakcie, prítomnosť reaktívnych metabolitov a oxidačného stresu, mitochondriálnu toxicitu a inhibíciu hepatobiliárneho transportu.

Klinicko-patologická manifestácia

DILI je definovaná jedným z nasledujúcich faktorov:

1. ≥ 5 -násobok hornej hranice normy (HHN) ALT;
2. ≥ 2 -násobok hornej hranice normy ALP (obzvlášť so sprievodným zvýšením GMT pri absencii kostnej lézie);
3. ≥ 3 -násobok hornej hranice normy ALT so simultánnou eleváciou celkového bilirubínu nad 2-násobok HHN.

Z klinického aspektu rozlišujeme hepatocelulárne, cholestatické a zmiešané DILI. Hepatocelulárne DILI je charakterizované ≥ 5 -násobným zvýšením ALT alebo pomerom ALT/ALP rovnajúcim sa 5 a viac. Cholestatické DILI je charakterizované ≥ 2 -násobkom ALP alebo pomerom rovnajúcim sa ALT/ALP 2 alebo menej. Pojmom zmiešané DILI označujeme hepatotoxicitu, pri ktorej pomer ALT/ALP je medzi 2 a 5.

Základnou podmienkou stanovenia diagnózy je vylúčenie všetkých ostatných možných príčin (alkoholová, nealkoholová steatohepatitída, hypoxicko-ischémické, vírusové, autoimunitné ochorenie, ochorenie biliárneho traktu, Wilsonova choroba, hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsínu).

Biopsia pečene sa môže zväziť u vybraných pacientov s podozrením na DILI, keďže môže priniesť informáciu o podporení diagnózy DILI alebo – naopak – alternatívnej diagnózy.

Na určenie diagnózy je možné použiť škálu CIOMS/RUCAM [6,11].

Najzávažnejšia forma – akútne hepatálne zlyhanie je vyvolaná liekmi v 20–40 %, pričom približne 75 % idiosynkratických reakcií vyústi do transplantácie pečene alebo smrti pacienta [12].

Najčastejšie lieky asociované s hepatotoxicitou podľa dostupných liekových registrov sú uvedené v tab. 1.

Tab. 1. Najčastejšie lieky vyvolávajúce DILI v jednotlivých registroch s počtom prípadov [35].

Generický názov	Španielsky register	Švédsky register	DILIN (USA)	WHO databáza	
				DILI	akútne hepatálne zlyhanie
amiodaron	4	1	3	1 456	131
amoxicilinklavulanát	105	5	26	3 471	85
aspirín	4	1	0	720	59
azitromycín	2	0	6	626	68
carbamazepín	7	16	1	2 858	142
chlorpromazín	3	8	0	1 076	15
ciprofloxacín	4	7	7	1 213	89
cotrimoxazol	2	22	10	2 265	100
cyklofosfamid	0	5	4	598	82
diklofenak	16	19	3	2 051	104
disulfiram	1	27	3	365	48
erytromycín	6	42	0	2 514	27
flucloxacilín	0	129	0	1 470	19
fluconazol	1	1	3	884	84
halotan	2	15	0	1 722	194
ibuprofen	21	6	1	880	83
lamotrigín	0	1	6	652	80
leflunomid	4	0	4	716	55
levofloxacin	5	0	10	448	66
naproxen	2	12	0	667	54
nitrofurantoin	1	4	18	1 138	74
nimesulid	9	0	0	350	23
omeprazol	5	6	0	1 172	72
paracetamol	20	0	0	4 481	1 072
phenytoín	3	1	9	1 503	119
ranitidín	3	10	2	1 372	30
rifampicín	1	2	2	2 532	126
sertralin	2	2	1	785	50
simvastatin	6	3	3	2 503	92
sulfasalazín	2	7	0	867	46
terbinafin	2	6	4	1 181	35
ticlopidín	13	7	0	1 385	27

PERSPEKTÍVY V DIAGNOSTIKE

Rozvíjajúcou sa oblasťou je skúmanie nových biomarkerov v predikcii závažnej prognózy DILI. Odporúčania EASL uvádzajú ako perspektívnu možnosť diagnostiky idiosynkratického DILI, ktoré je extrémne raritné, formu skríningu stresu v bunkových štruktúrach a izolovaných

mitochondriách, ktoré sú prítomné v značnom podiele idiosynkratických DILI [13]. Za senzitivnejšie a špecifickejšie biomarkery hepatálnej lézie než ALT boli navrhnuté microRNA-122 a GLDH (glutamátdehydrogenáza), ktorá odráža mitochondriálne poškodenie. V predikcii rizika progresie do závažného DILI sa

v klinických štúdiách osvedčilo stanovenie cytokeratínu 18, ktorý je markerom apoptózy a nekrózy [8,14].

LIEČBA

Základom liečby DILI je odstránenie vyvolávajúceho agensa. Pri akútnom hepatálnom zlyhaní (ALF) je možné pou-

žiť antidotá, napr. (N-acetylcysteín) pri intoxikácii paracetamolom vo včasnom štádiu u dospelých, ale nie u detí [15]. Dobrá účinnosť je dokázaná pri podaní do 10–12 hod. od intoxikácie, ale sú zaznamenané i priaznivé účinky po vyše 24 hod. Odporúča sa antidotum podať po požití 7,5 g paracetamolu u dospelých, pri zvýšenej sérovej hladine paracetamolu 4 hod. po jednorazovej intoxikácii, pri sérovej hladine nad 66 mikromolov/l, u pacientov s neznámym časom užitia paracetamolu a u pacientov s akýmkoľvek znakom poškodenia pečene [16]. V prípade progresie akútneho hepatálneho zlyhávania pri dekompenzovanej metabolickej acidóze (pH < 7,3) a pri súčasne prítomných INR > 6,5, kreatinín > 300 umol/l a hepatálnej encefalopatii III.–IV. stupňa je potrebné konzultovať transplantáčné centrum a zvážiť urgentnú transplantáciu pečene.

N-acetylcysteín je podľa odporúčaní AASLD indikovaný aj pri akútnom hepatálnom zlyhaní v 3-dňovom režime vzhľadom na zlepšenie 3-týždňovej prognózy preukázanej vo veľkej randomizovanej kontrolovanej štúdiu u pacientov s hepatálnou encefalopatiou [1,17]. Benefit sa preukázal aj pri tyrozínkinázových inhibítoroch a DILI indukovanom norfloxacinom [18,19].

Pri akútnom hepatálnom zlyhaní v dôsledku intoxikácie hubou *Amanita phalloides* je možné využiť včasnú plazmaferézu, ako aj antidotá, za ktoré sa považujú megadávky penicilínu G a silybinín. Odporúča sa dávka 1–2 milióny jednotiek draselnej soli PNC G na kg hmotnosti, v infúzii v dostatočnom riedení, keďže koncentrovaný roztok je vysoko hyperosmolárny [20]. Druhé antidotum používané ešte v širšom rozsahu než PNC je derivát silymarínu – silybinín. Štandardizovaný extrakt semien bodliaka pestreca mariánskeho do terapie zaviedli Hruby et al. v 70. rokoch v Rakúsku. Zmes flavonolignanov je efektívny prostriedok v liečbe s jednoznačným hepatoprotektívnym účinkom v dávkach 20 mg/kg/24 hod. i.v. s ochrannou hepatocytov a blokádou enterohepatálnej recirkulácie [21]. Včasné po-

danie silymarínu zlepšilo tiež klinické výsledky a prognózu u detí s intoxikáciou muchotrávkou [20]. Podobne aj štúdia na súbore 2 000 pacientov s intoxikáciou muchotrávkou potvrdila, že silymarín signifikantne redukoval mortalitu (5,8 %) oproti 14,1 % u pacientov bez silymarínu [22]. Silybinín inhibuje viaceré systémy podieľajúce sa na transporte xenobiotík vrátane falloidínov, čím bráni ich intracelulárnej toxicite a pôsobí ako vychytávač hydroxylových radikálov [23]. Účinnosť silymarínu preukázala aj dvojitá zaslepená štúdia talianskych autorov na súbore 60 pacientov s chronickou psychiatrickou liečbou (fenotiazíny alebo butyrofenóny). Antioxidačný efekt silymarínu (pri dávke 800 mg/deň) potvrdzovala znížená hladina malondialdehydu oproti kontrolnej skupine s placebom u pacientov s dlhodobou psychotropnou liečbou [24].

Pri ťažkom akútnom hepatálnom zlyhavaní je definitívnym riešením urgentná transplantácia pečene s 5-ročným prežívaním medzi 70 a 80 %.

V niekoľkých nedávnych štúdiách sa potvrdil efekt silymarínu pri DILI indukovanom antituberkulotikami. Multicentrická prospektívna randomizovaná kontrolovaná štúdia na súbore 568 pacientov liečených 4-kombináciou antituberkulotík (izoniazid, rifampicín, pyrazinamid, etambutol, streptomycín) počas 8 týždňov preukázala štatisticky významne nižší výskyt nauzey a anorexie v ramene užívajúcom silymarín (210 mg/deň) a signifikantne vyššiu účinnosť liečby 8 týždňov po liečbe (p < 0,01) [25]. Hodnoty AST boli signifikantne nižšie v silymarínovej skupine oproti kontrolnej v 2. a 4. týždni liečby. Rameno pacientov so silymarínom vykázalo vyššiu compliance (ochotu) k liečbe, nižšiu mieru prerušenia liečby i vyššiu efektívnosť liečby. Incidencia DILI bola nižšia v ramene pacientov so silymarínom, i keď rozdiel nedosiahol štatistickú významnosť. Podobné výsledky preukázala taiwanská dvojitá randomizovaná kontrolovaná štúdia na súbore 55 pacientov so 4-kombináciou antituberkulotickej liečby [26]. Rameno pacientov s protektívnym účinkom si-

lymarínu (420 mg/deň) malo o 28 % nižšiu incidenciu DILI oproti skupine bez silymarínu. Pokles superoxidodismutázy v 4. týždni liečby bol signifikantne nižší v silymarínovej skupine oproti placebo (p < 0,027), čo môže vysvetliť protektívny antioxidačný účinok silymarínu.

Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných štúdií pri silymarínovej profylaxii vzniku DILI pri antituberkulotickej liečbe signifikantne redukovala incidenciu DILI v 4. týždni [26]. Predpokladá sa protektívny účinok silymarínu v zmysle neutralizácie reaktívnych metabolitov, oxidačného stresu, lipidovej peroxidácie, imunitne sprostredkovanej reakcie indukovanej izoniazidom a ochrana glutatiónových rezerv [27]. Podanie silymarínu signifikantne redukovalo hladiny AST a ALP. Štúdia mala obmedzenia v zmysle relatívne malej početnosti súboru, zahŕňala aj dve nezaslepené štúdie a v jednej štúdiu sa namiesto placeba podával vitamín C, čo mohlo viesť k nedostatočnému potvrdeniu efektu silymarínu v 8. týždni [27]. Z toho dôvodu prameni požiadavka na vytvorenie väčších a dobre usporiadaných štúdií na potvrdenie a validáciu preventívneho účinku. Výhodou silymarínu je, že neboli zaznamenané nežiaduce účinky.

Podobne aj prospektívna štúdia na súbore 46 pacientov s antikonvulzívnou terapiou preukázala signifikantný pokles ALT v skupine so silymarínom oproti skupine s UDCA už po jednom mesiaci liečby [28].

V roku 2022 publikovala medzinárodná skupina vedcov zaoberajúcich sa DILI prehľadový článok o možnostiach farmakoterapie [14]. Konštatovali, že silymarín môže udržať fluiditu membrán hepatocytov, ochráni pred lipidovou peroxidáciou a zvýši odolnosť membrán hepatocytov voči rôznym formám poškodenia. Čínska hepatologická spoločnosť odporúča použiť silymarín pri miernom zápale pečene. Rovnako medzinárodný a ruský panel expertov prijal konsenzus odporúčaní, v ktorom konštatuje, že oxidačný stres je hlavným patofyziologickým mechanizmom DILI s odporúčaním a efektívnosťou liečby originálnym sily-

marínom v dávke 140 mg 3-krát denne s cieľom redukovať oxidačný stres [29]. Účinkuje ako vychytávač voľných kyslíkových radikálov, udržiava hladinu glutatiónu v pečeni, inhibuje aktiváciu NF- κ B, čím redukuje proces fibrogenézy, potláča lipidovú peroxidáciu, stimuluje proteosyntézu a syntézu fosfolipidov a regeneruje superoxidodismutázu [29]. Silymarín pôsobí ako inhibítor kaskády receptora pre tumorózne nekrotizujúci faktor α (TNF α), čím zabraňuje apoptóze hepatocytov, inhibuje expresiu adhezívnej molekuly E-selektínu, čím bráni adhézii leukocytov a následnej zápalovej reakcii, inhibuje lipooxygenázu a tvorbu leukotriénov. Dvojtisícročná história používania silymarínu vrátane stoviek štúdií a metaanalýz pri chronických i akútnych ochoreniach pečene (napr. intoxikácia hubou amanita, profylaxia hepatotoxicity pri antituberkulotikách, chemoterapii) odкрýva čoraz novšie poznatky o patomechanizmoch jeho pôsobenia a protektivity. Štúdie u pacientov s DILI potvrdili významnú redukciu transamináz a zlepšenie kvality života, hodnotenej 6-bodovou Likertovou škálou už po dvoch mesiacoch liečby silymarínom oproti placebo [23,30].

Na našom pracovisku máme dobré skúsenosti s včasnou indikáciou silymarínu pri DILI indukovanom rôznymi faktormi (androgénne zmesi, kratóm, čaga, Ceftriaxon, amoxicilínklavulanát, ciprofloxacín, fosfomycín, simvastatín, duloxetín, venlafaxín, sitagliptín, saxagliptín, tamsulosín, Katadolon, femoston, estrofem, etinyloestradiol + drospirenón a ďalšie). Vzhľadom na raritné prípady nebolo možné zostaviť kontrolný súbor, na rekonvalescencii sa vždy podieľa množstvo faktorov od vyvolávajúceho agensa po celý rad ďalších. Odporúčame využiť všetky možnosti za účelom čo najvčasnejšieho a najefektívnejšieho zotavenia vrátane použitia liekovej formy silymarín v dávke 600 mg/deň, v prípade ťažkej cytolyzy aj s krátkodobým navýšením dávky do 900 mg/deň. Soleimani et al. uvádzajú, že silymarín je bezpečný pri dávke 700 mg 3-krát denne počas 24 týždňov [31]. Pri tejto dávke sa

môže vyskytnúť abdominálny diskomfort s nauzeou a hnačkou.

Liekovú formu silymarínu, ktorá podlieha kontrolám ŠÚKL-u na cudzorodé a neoprávnené prímеси, neodporúčame alternovať s výživovými a herbálnymi doplnkami vzhľadom na dokumentované riziká vyplývajúce z často dokázaných prímесí cudzorodých látok, mykotoxínov, pesticídov a ťažkých kovov s mnohorakým toxickým potenciálom pri nesprávnom spôsobe výroby a skladovania [32]. Silymarín v liekovej forme je vhodným doplnkom pri každom DILI bez ohľadu na vyvolávajúci agens vzhľadom na účinok stabilizujúci membrány a tiež vzhľadom na protizápalový, antioxidačný, antifibrotický, regeneračný a imunomodulačný mechanizmus účinku.

Kyselina urzodeoxycholová môže byť prospešná v prípade vyjadrenej cholestázy v zmysle akcelerovanej úpravy bilirubínu, ALP a GMT u pacientov so stredne ťažkým a ťažkým priebehom s predpokladom liečby trvajúcej dlhšie ako 2 týždne [9].

Glukokortikoidy pre silný protizápalový, imunosupresívny, antialergický a protišokový účinok sa odporúčajú u pacientov s ťažkým DILI pri významnej hyperbilirubinémii, hypersenzitívite alebo autoimunitе. Ich použitie je vhodné, ak nedôjde k zlepšeniu laboratórnych parametrov alebo ak dôjde k zhoršeniu aj po vynechaní vyvolávajúceho lieku. Odporúča sa podať Prednison v dávke 15–20 mg/kg/deň s postupnou redukciovou dávkou v 3-dňových intervaloch [15].

ZÁVER

Dôsledne odobraná anamnéza zameraná na užívané lieky, herbálne a výživové produkty je základným predpokladom pre stanovenie správnej diagnózy. Určenie diagnózy zahŕňa postupné vylúčenie všetkých iných možných etiologických faktorov ochorenia pečene. Praktickou pomôckou je škála CIOMS/RUCAM, resp. jej inovovaná revidovaná elektro-nická verzia RECAM [33]. Najčastejšími vyvolávajúcimi činiteľmi sú v západných

krajinách antibiotiká, antituberkulotiká, psychotropné liečivá, nesteroidové antireumatiká a herbálne produkty [34]. V krajinách Východu dominujú antiretrovírusové liečivá, herbálne produkty, antibiotiká, psychotropné látky a nesteroidové antireumatiká [34]. Včasná identifikácia vyvolávajúceho faktora a eliminácia je základom liečby. Skorá diagnostika a liečba sú podstatné pre správny manažment pacienta a optimalizáciu jeho prognózy i dôsledkov. Odstránenie vyvolávajúceho činiteľa je kľúčové. Zotavenie pacienta je možné podporiť podaním liekovej formy silymarínu, ktorú neodporúčame nahradiť výživovými doplnkami vzhľadom na riziká vyplývajúce z neadekvátnej prípravy a možnej kontaminácie cudzorodými látkami.

Literatúra

- Fontana RJ, Liou I, Reuben A et al. AASLD practice guidance on drug, herbal and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology* 2023; 77(3): 1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.
- Bjornsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based on published case reports. *Hepatology* 2016; 63(2): 590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- Bjornsson ES. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 224. doi: 10.3390/ijms17020224.
- Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-induced liver injury- types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381(3): 264–273. doi: 10.1056/NEJMra1816149.
- Szántová M. Hepatotoxicita indukovaná liekmi. *Intern Med* 2017; 10: 1–7.
- Szántová M. Drug and herbal hepatotoxicity: an overview of clinical classifications. *Vnitr Lek* 2018; 64(4): 384–393.
- Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013; 144(7): 1419–1425. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- Andrade R, Aithal GP, Bjornsson ES et al. EASL Clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019; 70(6): 1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Chalasan N, Bonkovsky HI, Fontana RJ et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology* 2015; 148(7): 1340–1352. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- Allard J, Le Guillou D, Begriche K et al. Drug-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Pharmacol* 2019; 85: 75–107. doi: 10.1016/bs.apha.2019.01.003.

11. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci* 2016; 17(1): 14. doi: 10.3390/ijms17010014.
12. Mehta N, Kaufman DA. Drug-induced hepatotoxicity. 2022 [online]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/169814-overview?form=fpf>.
13. Nouredin N, Kaplowitz N. Overview of mechanisms of drug-induced liver injury (DILI) and key challenges in DILI research. In: Will Y, Chen M (eds). *Drug induced liver toxicity, methods in pharmacology and toxicology*. Humana Press 2019: 3–18.
14. Andrade RJ, Chalasani N, Bjornsson ES et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0.
15. Li M, Luo Q, Tao Y et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review. *Front Pharmacol* 2022; 12: 806249. doi: 10.3389/phar.2021.806249.
16. Janičko M. Otrava paracetamolom. *Intern Med* 2019; 19(4): 151–154.
17. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 854–864. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.
18. Patel T, Tarun T, Hudhud D et al. Novel use of N-acetylcysteine in management of tyrosine-kinase inhibitor induced acute liver injury. *Cureus* 2019; 11(11): e6251. doi: 10.7759/cureus.6251.
19. Elliott T, Symes R, Kannourakis G et al. Resolution of norfloxacin-induced acute liver failure after N-acetylcysteine therapy: further support for the use of NAC in drug-induced ALF? *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2015213189. doi: 10.1136/bcr-2015-213189.
20. Dluholucký S, Knapková M, Cibirová M. Otravy muchotrávkou zelenou – amatoxínové intoxikácie, patogenéza, diagnostika a liečba. *Intern Med* 2012; 12(3): 113–119.
21. Grabhorn E, Nielsen D, Hillebrand G et al. Successful outcome of severe *Amanita phalloides* poisoning in children. *Pediatr Transplant* 2013; 17(6): 550–555. doi: 10.1111/ptr.12108.
22. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Clin Toxicol* 2002; 40(6): 715–757. doi: 10.1081/clk-120014646.
23. Abenavoli L, Capasso R, Milic N et al. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res* 2010; 24(10): 1423–1432. doi: 10.1002/ptr.3207.
24. Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V et al. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Curr Ther Res* 1994; 55(5): 537–545. doi: 10.1016/S0011-393X(05)80184-5.
25. Gu J, Tang SJ, Tan SY et al. An open label, randomized and multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of silibinin in preventing drug-induced liver injury. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(3): 4320–4327.
26. Luangchosisri CH, Thakkinstian A, Chitphuk S et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 334. doi: 10.1186/s12906-015-0861-7.
27. Tao L, Qu X, Zhang Y et al. Prophylactic therapy of silymarin (milk thistle) on antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 2019: 3192351. doi: 10.1155/2019/3192351.
28. Masoumeh A, Mamak S, Sabereh M. Comparison between ursodeoxycholic acid and silymarin in anticonvulsive drugs induced hypertransaminasemia. *Inflamm Cell Signal* 2015; 2: e971. doi: 10.14800/ics.971.
29. Aghemo A, Alekseeva OP, Angelico F et al. Role of silymarin as antioxidant in clinical management of chronic liver diseases: a narrative review. *Ann Med* 2022; 54(1): 1548–1560. doi: 10.1080/07853890.2022.2069854.
30. Gillessen A, Schmidt HHJ. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. *Adv Ther* 2020; 37(4): 1279–1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
31. Szántová M, Jakabovičová M. Riziká kontaminácie výživových doplnkov s obsahom silymarínu. *Suc Klin Pr* 2022; 2: 39–44.
32. Soleimani V, Delghandi PS, Moallem SA et al. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: an updated review. *Phytother Res* 2019; 33(6): 1627–1638. doi: 10.1002/ptr.6361.
33. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of drug induced liver injury. *Hepatology* 2022; 76(1): 18–31. doi: 10.1002/hep.32327.
34. Allison R, Guraka A, Shawa IT et al. Drug induced liver injury – a 2023 update. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2023; 26(8): 442–467. doi: 10.1080/10937404.2023.2261848.
35. Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in VigiBase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010; 33(6): 503–522. doi: 10.2165/11535340-000000000-00000.

Autorka článku neдекlarovala žiaden konflikt záujmov.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.
III. interná klinika
LF UK a UN Bratislava
maria.szantova@chello.sk