

Toksyczne i polekowe uszkodzenia wątroby

Toxic and drug-induced liver injury

Irena Jankowska¹, Krzysztof Jankowski², Jakub Kmiotek¹,
Joanna Pawłowska¹, Jerzy Socha¹

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Warszawa

² Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Instytutu Stomatologii Akademii Medycznej w Warszawie

Summary: Drugs cause a variety of forms of liver injury that range in severity from transient, asymptomatic elevations in serum aminotransferase activity to acute hepatic failure. The diagnosis is frequently difficult because of the absence of specific signs in most cases and mainly relies on the exclusion of other causes, especially viral infections. The diagnosis should be considered particularly in older patients who take many drugs together.

In this article we provide information on the detection, evaluation, diagnosis and management of drug-related hepatotoxicity.

Słowa kluczowe: hepatotoksyczność • polekowe uszkodzenie wątroby

Key words: hepatotoxicity • drug-induced liver injury

Adres do korespondencji: Irena Jankowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii IP CZD, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: i.jankowska@czd.pl

Wstęp

Mianem toksycznego uszkodzenia wątroby określamy zmiany powstałe w wątrobie wskutek działania substancji hepatotoksycznych (toksyn lub leków). U osób dorosłych stosunkowo często toksyczne uszkodzenie wątroby jest związane z zastosowaniem leków antyarytmicznych, hipotensyjnych, hipolipemizujących i antydepresyjnych. Dodatkowym czynnikiem potęgującym hepatotoksyczność niektórych leków u chorych w wieku podeszłym jest ich zwolniony metabolizm w wątrobie. Wiele przypadków toksycznego uszkodzenia wątroby nie jest wykrywane i zgłaszane ze względu na trudności w rozpoznaniu, toteż trudno jest ustalić rzeczywistą częstość występowania tego zjawiska [1–3].

We Francji częstość występowania polekowego uszkodzenia wątroby stwierdzono u 14 na 100 000 mieszkańców/na rok, z czego 12% pacjentów było hospitalizowanych, a 6% zmarło [1].

U dzieci rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby nie jest częste. Częściowo może to wynikać z trudności diagnostycznych, zwłaszcza u dzieci małych. U dzieci rzadziej niż u dorosłych stosuje się wymienione powyżej, potencjalnie hepatotoksyczne leki.

Zwiększona wrażliwość wątroby na uszkodzenia czynnikami chemicznymi wynika z jej ważnej roli w metabolizowaniu różnych substancji endo- i egzogennych [4].

Metabolizm wątrobowy różnych substancji chemicznych i leków stanowi istotną funkcję wątroby. Przebiega on w dwóch różnych fazach: aktywacji (faza I) oraz detoksykacji (faza II) [4–6].

- Faza I odpowiada za takie przekształcenie leku, aby z lipofilnego przekształcił się w hydrofilny i mógł zostać wydalony przez nerki. W fazie I zostają także wprowadzone do metabolizowanej substancji grupy funkcjonalne, umożliwiające procesy II fazy.
- Metabolizm II fazy polega na sprzęganiu cząsteczki podlegającej metabolizowaniu z resztami kwasu glukuronowego, siarkowego i z aminokwasami. Ten etap przemian zachodzi w cytoplazmie hepatocyta. Powstałe związki są zwykle dobrze rozpuszczalne w wodzie i nie wchłaniają się zwrótnie w kanaliku nerkowym, co przyspiesza proces wydalania przez nerki.

Powyższe procesy przemian substancji egzo- i endogennych pod wpływem układów enzymatycznych mogą powodować także zmiany nietoksycznych składników do potencjalnie toksycznych poprzez powstawanie np. pośrednich produktów przemiany materii, tzw. metabolitów toksycznych.

Czynnikami, które wpływają na metabolizm są między innymi czynniki genetyczne, wiek, płeć (np. u mężczyzn obserwuje się większą wrażliwość na azathioprynę), stan odżywienia (zwiększoną toksyczność halotanu stwierdza się u otyłych, a paracetamolu u osób niedożywionych), równoczesna ekspozycja na substancje i leki indukujące (np. rifampicyna, isoniazyd) lub hamujące (np. estrogeny) działanie enzymów, choroby ogólnoustrojowe



oraz stan anatomiczny i czynnościowy wątroby, na którą zadziała substancja potencjalnie hepatotoksyczna [1–6].

Typy reakcji toksycznych [1–8]

Niekorzystne reakcje na czynniki toksyczne (w tym hepatotoksyczne) dzieli się na:

- I. Reakcje przewidywalne.
- II. Reakcje nieprzewidywalne.

Reakcje przewidywalne są najczęściej proporcjonalne do dawki toksyny. U większości osób ekspozowanych na daną hepatotoksynę dochodzi do uszkodzenia wątroby. Szczególnie łatwo dzieje się tak u dzieci. Wśród substancji wywołujących reakcje przewidywalne wyróżnia się 2 typy: o działaniu bezpośrednim i o działaniu pośrednim.

Hepatotoksyny o działaniu bezpośrednim wywierają na hepatocyt bezpośredni fizykochemiczny efekt uszkodzający, ze zniszczeniem organelli i struktury hepatocytu, prowadząc w efekcie do jego martwicy lub stłuszczenia. Przykładem hepatotoksyn bezpośrednich jest czterochlorek węgla, fosfor żółty oraz chloroform.

Hepatotoksyny pośrednie wywołują uszkodzenie hepatocytu w wyniku odwrócenia lub zahamowania jego zasadniczych przemian metabolicznych. Reakcje przewidywalne są w większości wywoływane przez hepatotoksyny działające pośrednio. Uszkodzenia powstające w wyniku oddziaływania hepatotoksyn pośrednich można podzielić na typ cytotoksyczny i typ cholestazy.

Hepatotoksyny pośrednie cytotoksyczne działają poprzez zaburzenia procesów metabolicznych istotnych dla integralności komórek hepatocytu. Biochemiczne i fizjologiczne zmiany wywołane przez te czynniki prowadzą w rezultacie końcowym do stłuszczenia, martwicy lub obu tych zmian.

Nie jest wykluczone, że równoległe mogą zachodzić oba mechanizmy uszkodzające: bezpośredni i pośredni.

O hepatotoksycznej **reakcji nieprzewidywalnej** mówimy wówczas, gdy uszkodzenie wątroby pod wpływem czynnika chemicznego lub leku występuje tylko u nielicznej grupy pacjentów, niezależnie od dawki toksyny i w sposób niepowtarzalny w badaniach eksperymentalnych. W ten sposób dochodzi do uszkodzenia wątroby po podaniu niektórych leków.

U części chorych nieprzewidywalna reakcja hepatotoksyczna jest następstwem nadwrażliwości, czyli wrodzonej lub nabytej, gwałtownej i nietypowej reakcji na minimalne nawet dawki leków. O takim zjawisku mówimy, gdy istnieją kliniczne dowody uczulenia na daną substancję. U pozostałych pacjentów, u których do uszkodzenia wątroby dochodzi w sposób nieprzewidywalny i bez objawów alergii, mówi się o idiosynkratycznej reakcji na lek [3–6].

U osób nadwrażliwych objawy uszkodzenia wątroby występują po względnie stałym okresie od 1 do 5 tygodni od ekspozycji na daną substancję i nawracają po kolejnym podaniu leku. Często równoległe występuje gorączka, zaczerwienienie skóry, pokrzywka, plamica, świąd, a w badaniach dodatkowych eozynofilia, limfocytoza i atypowe limfocyty. W obrazie histopatologicznym obserwuje się nacieki złożone z granulocytów kwasochłonnych i drobne ziarniniaki w mięszu wątroby [4–6].

Rozpoznanie nadwrażliwości opiera się na powiązaniu zaburzeń wątrobowych z powtórным podaniem leku, z nawrotami gorączki i skórnych objawów alergii. Prawdopodobnie efektem nadwrażliwości jest uszkodzenie wątroby, które występuje u niektórych chorych po zastosowaniu sulfonamidów, fenytoiny czy halotanu.

Niektóre leki uszkodzają wątrobę po podaniu bardzo małych dawek, bez jawnych klinicznie objawów nadwrażliwości. Takie reakcje określa się mianem idiosynkrazji metabolicznej (np. po podaniu chlorpromazy).

Objawy kliniczne toksycznych uszkodzeń wątroby są odzwierciedleniem zmian morfologicznych zachodzących w tym narządzie. Tak więc wyróżnia się cytotoksyczne (miąższowe) i cholestazyne uszkodzenie wątroby [4–9].

Objawy kliniczne w **cytotoksycznym uszkodzeniu wątroby** przypominają wirusowe zapalenie wątroby. Występuje łatwa męczliwość, jadłowstręt, nudności, żółtaczką, powiększenie wątroby i śledziona. W przypadkach o przebiegu ostrym i podostrym występuje znacznego stopnia zażółcenie skóry, wodobrzusze, pojawiają się zaburzenia świadomości ze śpiączką wątrobową włącznie, mogą wystąpić krwotoki z przewodu pokarmowego. Śmiertelność osiąga 10%.

Do istotnych odchyłeń stwierdzanych w wynikach badań biochemicznych zalicza się znaczny wzrost aktywności aminotransferaz. Typ cytotoksyczny uszkodzenia wątroby wywołują najczęściej: halotan, izoniazyd, czterochlorek węgla, alkohol etylowy, toksyny grzybów (amanityna), niektóre leki przeciwpadaczkowe, rozpuszczalniki organiczne i in.

Objawy kliniczne **cholestazyne uszkodzenia wątroby** są takie same jak w innych postaciach cholestazy: żółtaczką, świąd skóry, powiększenie wątroby a czasem również śledziona. W wynikach badań stwierdza się umiarkowane podwyższenie aktywności aminotransferaz, zwykle ok. 3-krotny wzrost aktywności fosfatazy zasadowej. Nierzadko stwierdza się również podwyższenie leukocytozy z eozynofilią.

Śmiertelność w cholestazyntypie toksycznego uszkodzenia wątroby nie przekracza 1%. Rokowanie jest dobre, pod warunkiem całkowitej eliminacji czynnika wywołującego uszkodzenie wątroby.

Ten typ uszkodzenia wątroby wywołują najczęściej: leki przeciwpadaczkowe i tyreostatyki, leki uspokajające i antydepresyjne, niektóre antybiotyki (penicylina, erytromycyna, chloramfenikol) i chemioterapeutyki (PAS, sulfonamidy), leki hipoglikemizujące z grupy sulfonylomocznika, hormony steroidowe, antymetabolity, cytostatyki, niektóre leki przeciwzakrzepowe, pochodne fenotiazyny i wiele innych.

Pewne leki powodują powstanie mieszanych form uszkodzenia wątroby z cechami charakterystycznymi zarówno dla żółtaczki miąższowej, jak i cholestazyntej.

Rozpoznanie toksycznego uszkodzenia wątroby [6–11]

Rozpoznanie toksycznego uszkodzenia wątroby jest trudne. U chorych z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby należy zebrać dokładny wywiad dotyczący przyjmowanych leków oraz narażenia na toksyny. Szczególnie

trudno jest uzyskać takie dane w przypadku małych dzieci, które spożyły leki przeznaczone dla osób dorosłych, najczęściej domowników.

Rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby ułatwia znajomość zespołu objawów wywoływanych przez poszczególne leki. Jeśli uszkodzeniu wątroby towarzyszy gorączka i eozynofilia, zwiększa to prawdopodobieństwo reakcji polekowej.

Niestety, nie ma specyficznych testów diagnostycznych pozwalających rozpoznać toksyczne uszkodzenie wątroby. Zwykle stwierdza się:

- podwyższoną aktywność aminotransferaz,
- podwyższone stężenie bilirubiny,
- podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej,
- podwyższoną aktywność gammaglutamylotranspeptydazy,
- zaburzenia układu krzepnięcia.

U niektórych chorych konieczne jest wykonanie biopsji wątroby, chociaż nie w każdym przypadku jej wynik jest rozstrzygający. Objawem toksycznego działania leków w badaniu histopatologicznym może być zwyrodnienie lub martwica hepatocytów, pobudzenie komórek gwiaździstych, nacieki w drogach żółciowych, interpretowane nierzadko przez anatomoopatologa jako nieswoiste zapalenie wątroby. Nie zawsze udaje się rozstrzygnąć, czy uszkodzenie wątroby powstało w wyniku toksycznego działania leków, czy jest wynikiem choroby, która była przyczyną ich zastosowania [12–14].

Różnicowanie [1–11]

W diagnostyce różnicowej toksycznego uszkodzenia wątroby należy uwzględnić wirusowe zapalenia wątroby wywołane zarówno przez wirusy hepatotropowe jak i niehepatotropowe. Wywiady epidemiologiczne i wyniki badań serologicznych mogą mieć w tych przypadkach decydujący wpływ na rozpoznanie.

W przypadku wystąpienia cholestazy przed postawieniem rozpoznania toksycznego cholestazy uszkodzenia wątroby należy wykluczyć inne przyczyny cholestazy, zwłaszcza cholestazę powstałą w wyniku mechanicznego utrudnienia odpływu żółci (cholestaza obturacyjna, zaporowa).

W przypadku hiperbilirubinemii w diagnostyce różnicowej należy uwzględnić żółtaczkę hemolityczną wywołaną np. przez fenacetynę, chininę, PAS, ołów.

Wykaz czynników hepatotoksycznych jest ciągle uaktualniany. Ich toksyczne działanie zostało udowodnione eksperymentalnie, obserwowano je również u ludzi.

Charakterystyczne zmiany, spotykane w wyniku hepatotoksycznego działania wybranych leków i czynników chemicznych przedstawiono w Tabeli 1.

Poniżej omówiono hepatotoksyczność wybranych leków:

Paracetamol (acetaminofen) [13–16]

Paracetamol (acetaminofen) jest skutecznym środkiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym, stosowanym w bólu o małym i średnim natężeniu. Efekt przeciwbólowy paracetamolu rozwija się po 15–30 min od podania, a maksymalne stęże-

nie w surowicy osiągnęte jest po 10–60 min. Czas półtrwania wynosi 2–4 godziny, czas działania leku 4–6 godzin.

Paracetamol jest selektywnym lekiem hamującym COX-2 (cyklooksigenaza prostanoidów) odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn prozapalnych. Jest skutecznym, dobrze tolerowanym i bezpiecznym lekiem, jeśli podaje się go w dawkach terapeutycznych, ale po przedawkowaniu wywiera silne działanie hepatotoksyczne.

Hepatotoksyczność wynika z działania toksycznego metabolitu leku, N-acetylo-p-benzochinonu (NAPQI). Metabolit ten jest neutralizowany poprzez sprzężenie z glutationem. W przypadku przedawkowania paracetamolu ustrojowe zapasy glutationu wątrobowego ulegają wyczerpaniu i ujawnia się toksyczne działanie NAPQI powodujące śmierć hepatocytów.

W Wielkiej Brytanii zatrucie paracetamolem jest główną przyczyną ostrej niewydolności wątroby. Znaczną część pacjentów zatrutych paracetamolem stanowią tam dziewczynki, przyjmujące paracetamol w celach samobójczych.

Stopień i zaawansowanie uszkodzenia wątroby w zatruciu paracetamolem zależy od ilości wchłoniętej trucizny (stężenia we krwi), metabolicznej aktywności układu izoform cytochromu P-450 oraz wydolności układu regenerującego glutation wątrobowy. Grupą szczególnego ryzyka uszkodzenia wątroby są pacjenci, u których występuje niedobór glutationu: alkoholicy, osoby głodzone oraz przewlekle otrzymujące leki przeciwpadaczkowe, indukujące cytochrom P-450.

Większość pacjentów w pierwszej dobie po zażyciu toksycznej dawki paracetamolu nie wykazuje żadnych objawów klinicznych. Niewielki odsetek chorych skarży się na nudności, niewielkiego stopnia ból brzucha, czasami występują wymioty. Aktywność enzymów wątrobowych może narastać bardzo szybko w czasie pierwszych 12–24 godzin, osiągając maksymalne wartości zwykle w trzeciej dobie (aktywność aminotransferaz może przekraczać nawet 10 tys U/l). Żółtaczką pojawia się po około 24 godzinach od zatrucia i narasta do 3–4 doby. Dołączają się zaburzenia krzepnięcia i hipoglikemia. U ok. 70% chorych z ciężkim zatruciem, wystąpieniu śpiączki wątrobowej towarzyszy niewydolność nerek.

Podstawą rozpoznania zatrucia jest stwierdzenie obecności paracetamolu we krwi. W przypadku przedawkowania paracetamolu należy jak najszybciej podać prekursor glutationu, N-acetylocysteinę. Wczesne zastosowanie N-acetylocysteininy (do 10–15 godzin od przyjęcia toksycznej dawki) może zapobiec reakcji NAPQI z hepatocytami i całkowicie zapobiega wystąpieniu ostrej niewydolności wątroby. Skuteczność takiego postępowania maleje z upływem czasu, jednak w każdym przypadku potwierdzonym badaniem na obecność paracetamolu we krwi należy zastosować leczenie N-acetylocysteiną.

Rokowanie w wypadku przedawkowania paracetamolu zależy od przyjętej dawki, osoczowego stężenia paracetamolu, czasu podania *antidotum*, obecności innych czynników.

W przypadku wystąpienia ostrej niewydolności wątroby, której przyczyną było zatrucie acetaminofenem, w celu oceny wskazań do przeszczepienia wątroby stosowane są powszechnie kryteria King's College Hospital.



Tabela 1. Charakterystyczne zmiany, spotykane w wyniku hepatotoksycznego działania wybranych leków i czynników chemicznych.

Obraz kliniczny/morfologiczny	Lek/toksyna
Ostre zapalenie wątroby	Alfa – metylodopa, isoniazyd, halotan
Martwica strefowa	Acetaminofen (paracetamol)
Zapalenie wątroby – cholestaza	erytromycyna, chlorpromazyne, azatiopryna, nifurantoine
Cholestaza	Estrogeny, doustne leki antykoncepcyjne, cyklosporyna, haloperidol
Stłuszczenie i /lub martwica (obraz przypominający alkoholowe uszkodzenie wątroby)	Perheksylina, amiodaron.
fosfolipidoza	Amiodaron
Stłuszczenie drobnokropelkowe	Kwas walpronowy, tetracyklina
Stłuszczenie wilkokropelkowe + włóknienie	Metotreksat
ziarninowanie	Sulfonamidy, fenylbutazon, cerbamazepine
Żółciowa marskość wątroby	Praktolol, chlorpropamid
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych	Floksurydyna podawana poprzez tętnicę wątrobową)
Kamica żółciowa	Ceftriakson, dipirydamol
Plamica wątrobowa – peliosis hepatitis	Estrogeny, androgeny
Zakrzepica żyły wątrobowej	Estrogeny, doustne leki antykoncepcyjne,
Veno occlusive disease	Tioguanina, busulfan, alkaloidy pyrrolizydyny
Nadciśnienie wrotne (nie z powodu marskości wątroby)	Chlorek winylu, arsen, azatiopryna
Naczyniaki wątroby	Estrogeny, doustne leki antykoncepcyjne, sterydy anaboliczne
Guzy wątroby	Estrogeny, doustne leki antykoncepcyjne
Porphyria	2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioksyna, chloroquina

Do transplantacji wątroby kwalifikowani są chorzy z uszkodzeniem wątroby po spożyciu acetaminofenu, jeśli:

- pH <7,3 niezależnie od stopnia encefalopatii, po upływie 24 godzin od zatrucia – obecność tego pojedynczego parametru jest wystarczająca do podjęcia decyzji o przeszczepieniu wątroby;

lub muszą być obecne równocześnie trzy inne parametry:

- czas protrombinowy >100 sekund oraz
- stężenie kreatyniny >300 mMol/l (>3,4 mg/dl) oraz
- 3° lub 4° encefalopatii.

Przedawkowanie paracetamolu ma najczęściej charakter jatrogeny.

Fenobarbital i inne leki indukujące enzymy wątrobowe mogą nasilać hepatotoksyczność paracetamolu. Długotrwałe nadużywanie alkoholu również zwiększa ryzyko hepatotoksycznego działania leku, chociaż może ono się wiązać nie tylko z działaniem alkoholu, ale także ze złym stanem odżywienia alkoholików.

Wielokrotne przyjmowanie zwiększonych dawek acetaminofenu prowadzi do hepatotoksyczności. Odnotowywano przypadki hepatotoksyczności i ostrej niewydolności wątroby u chorych przyjmujących paracetamol z powodu bólu zębów.

Amiodaron [5–11]

Amiodaron jest pochodną benzofuranu. Lek ten jest stosowany u pacjentów z komorowymi i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, u których inne leki przeciwaritmiczne są nieskuteczne lub przeciwwskazane. Stosunkowo rzadko lek ten stosowany jest u dzieci. Zaburzenia czynności tarczycy, zwłóknienie płuc, uszkodzenie rogówki i nerwów obwodowych są znanymi objawami niepożądanymi stosowania amiodaronu. U pacjentów leczonych przewlekle amiodaronem może dochodzić do śródmiąższowego lub pęcherzykowego zapalenia płuc oraz wzrostu aktywności aminotransferaz. Hepatotoksyczność charakteryzująca się powiększeniem wątroby i podwyższeniem aktywności aminotransferaz spowodowana stosowaniem amiodaronu może rozwinąć się niezależnie od czasu, jaki upłynął od początku stosowania leku. Uszkodzenie wątroby może pojawić się już po kilku tygodniach terapii. Bezobjawowe podwyższenie aktywności aminotransferaz w trakcie kuracji amiodaronem jest częste i występuje u ¼ do ½ leczonych pacjentów. Wzrost aktywności aminotransferaz może być przemijający, nawet jeśli lek jest nadal podawany. U części chorych stosujących przewlekle amiodaron dochodzi do postępującej przewlekłej choroby wątroby, a u innych do rozwoju marskości wątroby.

Hepatotoksyczne uszkodzenie wątroby po amiodaronie, u dorosłych pacjentów może od strony obrazu klinicznego i prze-

biegu naśladować poalkoholowe zapalenie wątroby (nie obserwuje się tego w grupie pacjentów pediatrycznych).

Istnieją doniesienia o ciężkim uszkodzeniu wątroby po 2 miesiącach stosowania amiodaronu u dzieci, z szybką progresją do niewydolności wątroby, przy podawaniu stosunkowo wysokich dawek leku (9 mg/kg m.c./dzień.)

Mechanizm hepatotoksyczności amiodaronu nie jest do końca wyjaśniony. Może wynikać z nieprawidłowego procesu biotransformacji w wątrobie lub hamowania lizosomalnych fosfolipaz.

Aspiryna [2–6]

Hepatotoksyczność aspiryny i jej nasilenie jest związane z dawką leku. Większość przypadków hepatotoksyczności aspiryny opisana była w grupie pacjentów ze schorzeniami reumatologicznymi. Około 60% chorych, u których opisano hepatotoksyczność poaspirynową to pacjenci pediatryczni z młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów.

W większości przypadków hepatotoksyczności poaspirynowej występuje brak apetytu, nudności, wymioty, bóle brzucha i podwyższenie aktywności aminotransferaz. U ok. 5% pacjentów dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów lub osteoarthritis, stosujących w leczeniu aspirynę podwyższenie aktywności aminotransferaz było jedynym objawem hepatotoksyczności leku. Zwykle stwierdza się również powiększenie wątroby, która może być tkliwa podczas badania palpacyjnego. Rzadko występuje żółtaczka i zaburzenia krzepnięcia. Nawet w przypadkach bezżółtaczkowych i bez zaburzeń krzepnięcia, aktywność aminotransferaz może wynosić powyżej 1000 U/l. W niektórych przypadkach mogą wystąpić zaburzenia świadomości (nie związane z wystąpieniem zespołu Rey'a). Objawy kliniczne ustępują, a wyniki badań laboratoryjnych zwykle wracają do normy po odstawieniu leku. Nie ma specyficznego obrazu histopatologicznego wątroby w uszkodzeniu poaspirynowym, zwykle stwierdza się ostrą martwicę hepatocytów.

Azatiopryna [2–6]

Azatiopryna jest imidazolową pochodną 6-merkaptopuryny, jednego z pierwszych leków immunosupresyjnych stosowanych u człowieka. Działa jak antymetabolit zasad purynowych, powodując zaburzenia w syntezie kwasów nukleinowych i zapobiega podziałom komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej. Do głównych objawów ubocznych stosowania leku zalicza się hamowanie funkcji szpiku, zapalenie trzustki, a także hepatotoksyczność. Działanie leku może się ujawnić dopiero po kilku tygodniach lub nawet miesiącach leczenia. U dorosłych hepatotoksyczność azatiopryny wyraża się głównie uszkodzeniem cholestatycznym wątroby lub martwicą wątroby.

W czasie leczenia, zwłaszcza na jego początku, należy dokładnie monitorować obraz morfologiczny krwi, czynność wątroby (aktywności aminotransferaz, **fosfatazy zasadowej** i stężenie **bilirubiny**).

Ostatnio ukazało się doniesienie o hepatotoksycznym wpływie azatiopryny na przeszczepioną wątrobę. W biopsji przeszczepu stwierdzono zarówno uszkodzenie hepatocytów jak i zastój żółci.

W innej pracy opisano hepatotoksyczność azatiopryny u 4 dzieci leczonych z powodu ostrej limfoblastycznej białaczki. Jedno z opisanych dziecko miało ciężkie cholestatyczne uszkodzenie wątroby.

Cyklosporyna [3–6]

Cyklosporyna jest cyklicznym polipeptydem o właściwościach immunosupresyjnych, izolowanym z grzybów *Tolypocladium inflatum*. Składa się z 11 aminokwasów. Struktura cykliczna leku jest konieczna dla wywołania działania immunosupresyjnego. Cząsteczka cyklosporyny nie posiada ładunku i nie jest rozpuszczalna w wodzie.

Do najczęstszych objawów ubocznych leczenia cyklosporyną zalicza się nefrotoksyczność. Hepatotoksyczność, której częstość występowania określa się na 4–7%, jest wyraźnie zależna od dawki i objawia się łagodnym wzrostem aktywności aminotransferaz i gammaglutamylotranspeptydazy oraz łagodną hiperbilirubinemią, która jest raczej wynikiem zaburzeń w sekrecji bilirubiny do przewodników żółciowych niż uszkodzenia hepatocytów. Najczęściej objawy uszkodzenia wątroby obserwuje się w pierwszym etapie stosowania leku u chorych po przeszczepach narządów, gdy podawane są większe dawki cyklosporyny. Zmniejszenie dawki leku powoduje zwykle cofanie się objawów.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i takich leków, jak allopurinol, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwgrzybicze, estrogeny i androgeny, metoklopramid, werapamil i diltiazem, nikardypina może spowodować podwyższenie stężenia cyklosporyny we krwi poprzez hamujący wpływ na enzymy układu cytochromu p450 3A i zwiększyć ryzyko hepatotoksyczności, a także nefrotoksyczności leku. W przypadku jednoczesnego leczenia cyklosporyną i jednym z wymienionych powyżej leków zaleca się częste monitorowanie stężenia cyklosporyny oraz parametrów wątrobowych.

Leczenie cyklosporyną jest związane z częstszym występowaniem kamicy żółciowej, prawdopodobnie w wyniku zwiększonej litogenności żółci zawierającej cyklosporynę.

Ecstasy [6–8]

Syntetyczna amfetamina (3,4-metylenodioksymetamfetamina) znana powszechnie jako „ekstaza” jest stosowana głównie w niektórych środowiskach młodzieżowych jako środek stymulujący układ nerwowy (podobnie jak amfetamina), z drugiej strony posiada właściwości psychodeliczne (podobnie jak meskalina).

Ecstasy może powodować zaburzenia rytmu serca, znaczne podwyższenie temperatury ciała, rhabdmiolizę i ostrą niewydolność nerek. Głównymi objawami toksyczności ekstazy są bóle brzucha i znaczne zmęczenie. Hepatotoksyczność, opisywana głównie u młodocianych dorosłych może prowadzić do zgonu pacjenta, a w przypadku wystąpienia ostrej niewydolności wątroby jest wskazaniem do wykonania przeszczepienia wątroby. U części pacjentów pod wpływem ekstazy stwierdza się znaczne zaburzenia krzepnięcia i hipoglikemię, bez innych objawów ostrej niewydolności wątroby.

Erytromycyna [4–8]

Erytromycyna i jej pochodne, choć są antybiotykami mało toksycznymi, mają potencjalnie hepatotoksyczne działanie.



Poważnym, choć rzadko występującym powikłaniem stosowania erytromycyny jest żółtaczka cholestatyczna. Towarzyszyć jej może silny świąd skóry, powiększenie wątroby oraz rzadziej śledziony.

W badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby dominuje zastój żółci i ogniskowa martwica wątroby, zwłaszcza strefy 3. Nacieki eozynofilowe występują głównie w przestrzeniach wrotnych i sinusoidach.

Mechanizm hepatotoksyczności erytromycyny pozostaje niejasny. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują związek toksyczności erytromycyny z sekrecją żółci.

W czasie stosowania erytromycyny i innych antybiotyków makrolidowych zaleca się monitorowanie czynności wątroby. W przypadku pojawienia się odchyleń w badaniach biochemicznych, szczególnie zaś cech cholestazy, zaleca się odstawienie tych leków.

W związku z możliwością działania hepatotoksycznego, erytromycyny nie należy podawać w ciąży.

Penicyliny [4–8]

Półsyntetyczne penicyliny, choć powszechnie stosowane i uważane za antybiotyki bezpieczne, mogą prowadzić do uszkodzenia mięszu wątroby. W literaturze opisuje się uszkodzenie wątroby po oksacyklinie, kloksacylinie i flukloksacylinie, które bywają przyczyną ciężkiej cholestazy.

Amoksycylina z kwasem klawulanowym także może być przyczyną cholestazy oraz zapalenia wątroby. Nie opisywano takich przypadków wśród dzieci.

Karbamazepina [4–8]

Karbamazepina jest pochodną dwubenzozepiny. Hepatotoksyczność tego leku nie występuje często. Działania niepożądane zależne są głównie od dawki leku lub występują pod postacią idiosynkrazji lub uczulenia.

U osób dorosłych hepatopatia po karbamazepinie związana jest najczęściej z reakcją hiperalergiczną przebiegającą z gorączką i żółtaczką, sugerując ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych.

U dzieci obraz choroby może sugerować ostre zapalenie wątroby, ale także może przybierać obraz reakcji hiperalergicznej z gorączką, wysypką, eozynofilią, limfadenopatią i żółtaczką, sugerując rozpoznanie mononukleozy.

Opisano również przypadki wystąpienia ostrej niewydolności wątroby u dzieci otrzymujących karbamazepinę. U części chorych uzyskano wyzdrowienie po odstawieniu leku i zastosowaniu kortykosteroidów, niektórzy wymagali przeszczepienia wątroby, u części przebieg był niekorzystny i zakończył się zgonem.

Fenytoina [6–8]

Fenytoina jest eliminowana z organizmu na drodze parahydroksylacji z udziałem systemu cytochromu P450 2C9. Eliminacja leku u dzieci jest znacznie szybsza niż u dorosłych.

W literaturze opisywano zarówno przypadki ostrego uszkodzenia wątroby, wynikającego z reakcji nadwrażliwości, jak też przewlekłe zapalenie wątroby.

Najprawdopodobniej uszkodzenie wątroby po zastosowaniu fenytoiny jest związane z defektem detoksykacji metabolitów fenytoiny przez hydrolazę epoksydową. Metabolity leku, łącząc się z białkami hepatocytów, mają indukować reakcję immunologiczną.

Zapalenie wątroby pofenytoinowe jest zwykle beżółtaczkowe. Może pojawić się hepatomegalia, czasami współistniejąca ze splenomegalia. Obserwuje się bardzo wysoką aktywność transaminaz (w tysiącach jednostek), która może narastać nawet po odstawieniu leku.

W bioptatach wątroby obserwuje się ogniskową martwicę hepatocytów. W niektórych przypadkach obserwowano cechy typowe dla mononukleozy lub wirusowego zapalenia wątroby. W przypadku znacznego uszkodzenia mięszu wątroby opisywano cechy cholestazy i nacieki granulocytarne.

O przewlekłym leczeniu fenytoiną powinien być poinformowany anestezjolog w przypadku konieczności zastosowania takich anestetyków, jak halotan, enfluran czy metoksyfluran. Fenytoina wpływa bowiem na metabolizm wymienionych leków anestetycznych, zwiększając ryzyko ich hepatotoksyczności.

Witamina A (retinol) [6–8]

Witamina A jest magazynowana w wątrobie jako ester tłuszczowy retinolu, ma bardzo długi okres wydalania połowicznego, wynoszący aż 200–300 dni.

W ostrym zatruciu witaminą A, oprócz wzmoczonego ciśnienia śródczaszkowego, osłabienia i zaburzeń widzenia obserwuje się również hepatosplenomegalię, mdłości, wymioty i jadłowstręt.

Najczęstszą postacią toksycznego uszkodzenia wątroby pozostaje jednak przewlekłe przyjmowanie retinolu. Objawia się ono najczęściej poprzez bezobjawowe podwyższenie aminotransferaz. Może wystąpić także hepatomegalia i splenomegalia. Syntetyczne retinoidy (np. etretinate, preparat stosowany w leczeniu łuszczycy) ze względu na swoje cechy fizyczne – większą lipofilność niż klasyczne retinoidy, znacznie bardziej akumulują się w wątrobie i wykazują większą hepatotoksyczność.

W przypadkach przewlekłego podawania dużych dawek witaminy A może dojść do wystąpienia toksycznego uszkodzenia wątroby, związanego głównie ze zmianami w komórkach Ito, co wyraża się zmianami w wątrobie pod postacią stłuszczenia i włóknienia oraz martwicy hepatocytów.

W czasie prowadzenia przewlekłej kuracji witaminą A korzystne byłoby oznaczenie jej stężenia w osoczu krwi. Objawy hipervitaminozy A są odwracalne, ustępują po pewnym czasie od jej odstawienia.

Kwas walproinowy [8,17]

Kwas walproinowy i jego pochodne (np. walproinian sodu) są stosowane jako leki przeciwdrgawkowe w leczeniu padaczki.

Jest możliwa osobnicza nadwrażliwość na kwas walproinowy i jego toksyczne metabolity w mechanizmie idiosynkrazji.

Kwas walproinowy jest od strony chemicznej kwasem tłuszczowym. Jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu P-450.

Hepatotoksyczność kwasu walproinowego może się objawiać w postaci ostrej lub przewlekłej niewydolności wątroby. Szacuje się, że u około 11% pacjentów stosujących kwas walproinowy występuje przejściowa hipertransaminazemia, która ujawnia się w krótkim czasie od rozpoczęcia podawania leku i normalizuje się po zmniejszeniu dawki.

Dużo rzadziej spotykane jest w czasie stosowania leku postępujące uszkodzenie wątroby. Występuje ono częściej u dzieci niż u dorosłych.

Szczególnie duże ryzyko niewydolności wątroby istnieje u noworodków i dzieci do 2–3 roku życia z uszkodzeniem organicznym ośrodkowego układu nerwowego i genetycznie uwarunkowanymi defektami metabolicznymi (np. z chorobami mitochondrialnymi, zaburzeniami oksydacji kwasów tłuszczowych i zaburzeniami ketogenezą).

W większości przypadków do uszkodzenia wątroby dochodzi podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia kwasem walproinowym, zwłaszcza podczas równoczesnego podawania kilku leków przeciwpadaczkowych. Objawami klinicznymi toksycznego uszkodzenia wątroby są tu: wyniszczenie, jadłowstręt, nudności i wymioty, senność aż do narastających zaburzeń świadomości, drgawki. Objawy opisywane są jako zespół podobny do zespołu Reye'a (Rey'e-like syndrome). Zaburzenia krzepnięcia pojawiają się we wczesnej postaci choroby, natomiast żółtaczka występuje późno i świadczy o złym rokowaniu.

W związku z powyższym wydaje się celowe, aby u małych dzieci przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia wykluczyć choroby mitochondrialne i inne choroby metaboliczne w celu uniknięcia ryzyka ciężkiego uszkodzenia wątroby.

W bioptatach wątroby pobranych od osób z uszkodzeniem wątroby po leczeniu kwasem walproinowym stwierdza się obrzęk hepatocytów, drobnokropelkowe stłuszczenie wątroby (najczęściej spotykana cecha), strefową martwicę hepatocytów, balonowato rozdęte hepatocyty z nasilonymi zmianami wstecznymi oraz proliferację przewodów żółciowych. Obserwuje się też nieprawidłową budowę mitochondriów.

Ketokonazol [5–8]

Ketokonazol jest pochodną imidazolu, stosowaną jako lek przeciwgrzybiczy.

Doniesienia o hepatotoksyczności ketokonazolu pojawiły się w krótkim czasie od momentu wprowadzenia tego leku do użycia. W literaturze można znaleźć opisy toksycznych reakcji po zastosowaniu ketokonazolu, objawiające się często różnego stopnia uszkodzeniem mięszu wątroby.

Patomechanizm uszkodzenia wątroby nie jest szczegółowo poznany, najprawdopodobniej jest to idiosynkrazja.

Stosunkowo dużą grupę chorych leczonych ketokonazolem opisali autorzy amerykańscy. Stwierdzili oni wystąpie-

nie żółtaczki u 33 (61%) spośród 54 chorych otrzymujących ketokonazol.

Do czynników ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności ketokonazolu zalicza się płeć żeńską oraz długi okres terapii. Wśród objawów niepożądanych ketokonazolu, jak jadłowstręt, nudności, wymioty i utrata masy ciała wymienia się także, choć nieco rzadziej żółtaczkę i biochemiczne cechy zapalenia wątroby. Opisywana jest też bezobjawowa hipertransaminazemia, ustępująca po odstawieniu leku.

W obrazie histopatologicznym bioptatu wątroby, pobrane go od chorych z ostrą niewydolnością wątroby po ketokonazolu, dominują: martwica hepatocytów, często zlokalizowana centralnie oraz zastój żółci.

W przypadku pojawienia się niepokojących objawów, sugerujących uszkodzenie wątroby, lek należy odstawić. Jeśli objawy sugerują ciężkie uszkodzenie wątroby, wskazana jest opieka wyspecjalistycznego ośrodka posiadającego doświadczenie w leczeniu ostrej niewydolności wątroby i możliwość przeprowadzenia przeszczepienia wątroby.

Metotreksat [6–8]

Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, cytostatykiem z grupy antymetabolitów, stosowanym w onkologii oraz jako lek immunosupresyjny. Wśród licznych działań niepożądanych (między innymi jadłowstręt, nudności i wymioty, zapalenie błon śluzowych, nefrotoksyczność, neurotoksyczność, mielosupresja) wymieniana jest hepatotoksyczność leku.

Wyróżnia się dwa typy uszkodzenia wątroby w wyniku leczenia metotreksatem: przewlekłe i ostre. Jak się wydaje, do przewlekłego uszkodzenia wątroby dochodzi pod wpływem pośredniego metabolitu metotreksatu – 7-hydroksy-metotreksatu, przyczyna ostrego zapalenia wątroby po metotreksacie jest nieznana.

Objawy uszkodzenia wątroby, pojawiające się w czasie stosowania metotreksatu, takie jak podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny, są najczęściej odwracalne. Może jednak dojść do zwłóknienia lub marskości wątroby, zwłaszcza przy długotrwałym leczeniu, a szczególnie u osób z zakażeniem wirusami wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Podczas leczenia metotreksatem, często stwierdza się patologiczny wynik oceny bioptatu wątroby jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. Pomimo to budzi wątpliwości zalecenie wykonywania kontrolnych biopsji wątroby u chorych przewlekłe otrzymujących metotreksat.

U pacjentów przewlekłe leczonych metotreksatem zaleca się kontrolę aktywności aminotransferaz w surowicy przynajmniej raz w miesiącu. U wszystkich pacjentów z podwyższoną aktywnością aminotransferaz wskazane jest wykonanie biopsji wątroby raz w roku. Przerwanie leczenia metotreksatem po wykryciu zmian w bioptacie wątroby nie zawsze jest uzasadnione, gdyż mogą one być związane z chorobą podstawową, co wymaga każdorazowo szczegółowej analizy.

Metotreksat przyjmowany w dużych dawkach może wywołać ostre zapalenie wątroby. Zdarza się to jednak rzadko. Opisano dotychczas pojedyncze przypadki takich chorych, będących w zaawansowanym wieku, z alkoholizmem, otyłość-



cią, cukrzycą, niewydolnością nerek lub schorzeniami hematologicznymi, w trakcie wielolekowej terapii.

U dzieci za główny czynnik ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności metotreksatu uważana jest otyłość.

Hepatotoksyczność metotreksatu wiąże się z wielkością dawki, ale nawet przy małych dawkach w niektórych przypadkach obserwowano uszkodzenie wątroby.

Obraz histopatologiczny uszkodzenia wątroby po metotreksacie jest podobny do poalkoholowego stłuszczenia wątroby. U części pacjentów otrzymujących przewlekle metotreksat stwierdza się włóknienie wątroby lub obecność ogniskowej martwicy.

Isoniazyd (INH) [18]

Isoniazyd (INH) jest chemioterapeutyką o działaniu tuberkulostatycznym.

Metabolizm leku jest uwarunkowany genetycznie: pacjentów można podzielić na tych, u których metabolizm leku przebiega szybko oraz na metabolizujących wolno.

Najbardziej prawdopodobnym patomechanizmem uszkodzenia wątroby po INH jest zniszczenie hepatocytów poprzez wiązanie się metabolitów leku z białkami błony cytoplazmatycznej.

Najczęstszą postacią kliniczną toksycznego uszkodzenia wątroby w wyniku stosowania INH jest bezobjawowy wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

Obecność takich objawów jak ogólne zmęczenie, nudności, wymioty, jadłowstręt, które towarzyszą laboratoryjnym wykładnikom uszkodzenia wątroby, przemawia za znacznym uszkodzeniem miększu wątroby i wraz z wystąpieniem żółtaczki wiąże się z ponad 10% śmiertelnością. Sugerowano, że złe rokowanie w następstwie ujawnienia się hepatotoksyczności isoniazydu dotyczy głównie szybkich metabolizatorów, ale liczne badania nie potwierdziły tej tezy.

Obraz histopatologiczny uszkodzenia wątroby po INH jest podobny do obrazu ostrej infekcji wirusowej. W biopsjach wątroby w przypadku ciężkiego zatrucia INH często stwierdza się martwicę narządu. Do czynników ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności INH należy płeć żeńska, wiek powyżej 35 roku życia, równoczesne stosowanie innych leków metabolizowanych z udziałem cytochromu P-450, współistniejące choroby wątroby. Stopień ciężkości uszkodzenia wątroby w wyniku stosowania INH nie zależy od dawki leku.

W jednym z badań dotyczących profilaktycznego podawania INH u 239 chorych pediatrycznych, wzrost aktywności aminotransferaz do wartości przekraczającej 100 U/l stwierdzono u około 2% pacjentów – u tych dzieci lek odstawiono. U innych chorych obserwowano jedynie nieznaczne podwyższenie aktywności aminotransferaz, które uległo normalizacji po ukończeniu leczenia.

W innym badaniu, przeprowadzonym w grupie 160 dzieci z gruźlicą, otrzymujących INH, u żadnego chorego nie przerwano leczenia. U wszystkich tych pacjentów doszło do niewielkiego wzrostu aktywności aminotransferaz i ich normalizacji w czasie od 6 do 20 tygodni po zakończenia leczenia.

Halotan [6–10]

Halotan jest niewybuchowym, niepalnym, silnym środkiem do znieczulenia wziewnego z grupy chlorowcopochodnych węglowodorów.

Metabolizm halotanu przebiega z udziałem różnych typów cytochromu P-450. Wyróżniamy dwie główne drogi metabolizmu leku w wątrobie: redukcję i utlenianie.

W wyniku reakcji redukcji dochodzi do wytworzenia chlorotrójfluoroetylu.

W reakcji utleniania, która może być uwarunkowana genetycznie, dochodzi do biotransformacji halotanu do kwasu trójfluorooctowego. Metabolit pośredni tej reakcji (chlorek trójfluoroacetylu) wiąże się z białkami wątroby, rozpoczynając proces prowadzący do uszkodzenia narządu.

Mimo powszechnego stosowania halotanu w czasie znieczuleń u dzieci, zapalenie wątroby w tej grupie wiekowej, związane z tym anestetykiem, nie jest częste (oceniane na ok. 1:80000 do 1:200000). Mimo to istnieją doniesienia o wystąpieniu u dziecka zgonu w wyniku pohaletanowej ostrej niewydolności wątroby. Zdecydowanie częściej zapalenia wątroby po halotanie występują w grupie osób dorosłych (1:4000 do 1:30000).

Wśród czynników ryzyka uszkodzenia wątroby na tle ekspozycji na halotan u pacjentów dorosłych wymienia się: podeszły wiek, płeć żeńska, otyłość, wielokrotne stosowanie tego anestetyku oraz predyspozycje genetyczne. Choroba wątroby jako taka nie należy do czynników ryzyka wystąpienia powikłań po zastosowaniu halotanu, ale równoczesne stosowanie niektórych leków, np. barbituranów lub nadużywanie alkoholu należy uznać za czynnik obciążający i zwiększający ryzyko.

Głównym czynnikiem ryzyka pozostaje wielokrotna ekspozycja na anestetyk i obciążenie genetyczne.

Wyróżnia się dwa główne typy toksycznego uszkodzenia wątroby wyindukowanego przez halotan:

- typ I – bezobjawowe zapalenie wątroby, wiążące się z izolowanym podwyższeniem aktywności aminotransferaz, obserwowanym już po kilku godzinach od ekspozycji i utrzymującym się do 2 tygodni. Rokowanie w typie I jest dobre i nie wymaga leczenia, wskazana jest jedynie kontrola aktywności aminotransferaz, ewentualne wykluczenie innych przyczyn hipertransaminazemii oraz zaprzestanie w najbliższym okresie znieczulania z zastosowaniem halotanu.
- typ II – ciężkie zapalenie wątroby, zwane w piśmiennictwie pod nazwą *halotanowego zapalenia wątroby* przebiega często z rozległą martwicą narządu. Związane jest ono ściśle z reakcją utleniania leku i powstania metabolitu pośredniego – trójfluoroacetylu. Patomechanizm uszkodzenia polega na wiązaniu się tego metabolitu z białkami *retikulum endoplazmatycznego* hepatocytów i wywoływaniu reakcji immunologicznej z produkcją przeciwciał. Pierwsze objawy występują najczęściej po 5–6 dniach od ekspozycji, ale opisywane były także przypadki pojawienia się pierwszych cech choroby dopiero po miesiącu. Klinicznie *halotanowe zapalenie wątroby* objawia się gorączką, żółtaczką, znacznie podwyższoną aktywnością aminotransferaz w surowicy, leukocytozą, eozynofilią. Może także wystąpić niewielka hepatomegalia. Śmiertelność sięga nawet 50%. Nie ma charakterystycznych

cech *halotanowego zapalenia wątroby* w obrazie histopatologicznym wątroby. Rokowanie jest bardzo poważne, w przypadku niepomysłnych efektów leczenia zachowawczego postępowaniem z wyboru pozostaje przeszczepienie wątroby, toteż chory wymaga wysokospecjalistycznej opieki.

Leczenie polekowych i toksycznych uszkodzeń wątroby [18–27]

Nie ma swoistego postępowania terapeutycznego, które można byłoby stosować w zależności od czynnika uszkadzającego wątrobę. Warunkiem koniecznym powodzenia leczenia jest eliminacja zarówno czynnika podejrzanego o działanie hepatotoksyczne jak i wszystkich innych czynników potencjalnie hepatotoksycznych (miedzy innymi konserwantów stosowanych w przemyśle spożywczym, alkoholu) do czasu pełnej normalizacji biochemicznych wykładników czynności wątroby.

Zakres postępowania leczniczego w przypadku toksycznych uszkodzeń wątroby zależy od stopnia uszkodzenia narządu i szybkości narastania zmian.

Szczególnego postępowania wymagają uszkodzenia wątroby powodujące niewydolność narządu. Należy wówczas podjąć postępowanie zgodne ze standardami leczenia ostrej niewydolności wątroby.

W skrajnych przypadkach rozważa się wykonanie przeszczepienia wątroby. Toksyczne (polekowe) uszkodzenie wątroby wymieniane jest jako jeden z trzech koniecznych warunków kwalifikujących pacjenta do transplantacji.

Aktualnie najczęściej stosowanymi **kryteriami kwalifikacji do przeszczepienia wątroby** są kryteria grupy londyńskiej z King's College Hospital [22].

Kryteria z King's College Hospital zostały opracowane na podstawie wieloczynnikowej analizy opartej na obserwacji przebiegu ostrej niewydolności wątroby (o.n.w.) u 588 pacjentów. Opracowano je oddzielnie dla chorych z o.n.w. wywołaną zatruciem acetaminofenem oraz oddzielnie dla pacjentów z o.n.w. o innej etiologii. Zastosowanie tych kryteriów pozwala wyodrębnić grupę chorych, w której leczenie zachowawcze jest zagrożone wysoką, dochodzącą do 90% śmiertelnością. Właśnie tacy chorzy są kwalifikowani do transplantacji wątroby. W grupie chorych nie spełniających kryteriów King's College Hospital śmiertelność jest znacznie niższa i wynosi ok. 10%.

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji do przeszczepienia wątroby u chorych z o.n.w. według King's College

Hospital w przypadku, gdy przyczyną było zatrucie o innej etiologii niż zatrucie acetaminofenem (kryteria dotyczące chorych z o.n.w. o innej etiologii podano powyżej, przy omawianiu hepatotoksyczności paracetamolu):

- czas protrombinowy >100 s niezależnie od stopnia encefalopatii

lub

3 z następujących parametrów (niezależnie od stopnia encefalopatii):

- wiek <10 r.ż. lub >40 r.ż.,
- przyczyna o.n.w. nieznaną, **polekowa** lub zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby typu nie-A nie-B,
- czas protrombinowy >50 s,
- stężenie bilirubiny >300 mMol/l (17,6 mg/dl),
- czas trwania żółtaczki do wystąpienia encefalopatii >7 dni.

Kryteria King's College Hospital (inaczej określane jako kryteria O'Gradego), zostały opracowane dla grupy chorych, wśród których były również dzieci, ale nie był to materiał wyłącznie pediatryczny.

Ostatnio wyróżniono kryteria złego rokowania u dzieci z o.n.w. do których zaliczono:

1. wiek <2 r. ż.,
2. INR > 4,
3. maksymalne stężenie bilirubiny >235 mmol/l (13,8 mg/dl),
4. leukocytozę >9×10⁹ /l.

W przypadku, gdy jest obecny jeden z w/w czynników, śmiertelność jest oceniana na 76%, w przypadku dwóch – 93%, trzech – 96% i wszystkich – 100%.

Wg Kell do czynników złego rokowania u dzieci zalicza się:

- czas protrombinowy >60 sek.,
- obniżającą się aktywność aminotransferaz,
- wzrastające stężenie bilirubiny >300 umol/l (>17,6 mg/dl),
- pH krwi <7,3,
- hipoglikemię < 4 mmol/l ze zwiększonym zapotrzebowaniem na podaż dożylną glukozy,
- śpiączkę wątrobową 2^o lub 3^o,
- zmniejszającą się wielkość wątroby.

W przypadku hepatotoksycznego działania niektórych substancji może zająć konieczność zastosowania pozaustrojowych metod oczyszczania krwi z substancji toksycznych lub metabolitów np. MARS, plazmafereza.

Piśmiennictwo:

1. de Abajo FJ, Montero D, Madura M, Rodríguez LAG: Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 58: 71–80
2. Larey D: Drug-induced liver diseases. *J Hepatol*, 2000; 32(Suppl.1): 77–88
3. Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2003; 349: 474–85
4. Kaplowitz N: Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis*, 2002; 22: 137–44
5. Martinez C, Garcia-Martin E, Blanco G i wsp: The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of ®-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2004; 59: 62–68
6. Lacaille F: Toksyczne uszkodzenia wątroby. *Standardy Medyczne*, 2003; 7/8: 1162–64
7. Krząścik P: Leki i dieta a cytochrom P450. *Standardy Medyczne*, 2002; 9: 539–45
8. Hoofnagle JH: Drug-Induced Liver Injury Network (DILN). *Hepatology*. 2004; 40: 773
9. Navarro VJ, Senior JR: Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2006; 354: 731–39
10. Russo MW, Watkins PB: Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology*, 2004; 126: 1477–79
11. McPhillips HA, Stille ChJ, Smith D: Potential medication dosing errors in outpatient pediatrics. *J Pediatr*, 2005; 147: 761–77



12. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC i wsp: Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*, 2005; 129: 512–21
13. Sgro C, Clinard F, Ouazir K i wsp: Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population – based study. *Hepatology*, 2002; 36
14. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*, 2002; 346: 1221–31
15. Miles FK, Kamath R, Doney SF i wsp: Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Australia*, 1999; 171(9): 472–75
16. Gupta S, Gerrek M, Czinn S i wsp: N- acetylcysteine in non-acetaminophen induced acute liver failure in children. *AJG*, 2002; 97(Suppl): 586 abstract
17. Kelly DA: Managing acute liver failure. *Current Pediatrics*, 2001; 11: 96–101
18. Lobato MN, Reyes RR, Jasmer RM i wsp: Adverse events and treatment completion for latent tuberculosis in Jail inmates and homeless persons. *Chest*, 2005; 127: 1296–303
19. Buller H, Baker RD, Rosenthal P, Sherman PM: Medical therapy of brain edema in fulminant hepatic failure? Are we there yet? *JPGN*, 2001; 32: 235–36
20. Larsen FS, Strauss G, Knudsen GM i wsp: Cerebral perfusion, cardiac output, and arterial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *Critical Care Medicine*, 2000; 28(4): 996–1000
21. Jankowska I, Ryżko J: Ostra niewydolność wątroby w: „Intensywna terapia dzieci” red. Szreter T. PZWL, 2002; 193–201
22. O’Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989; 97(2): 439–45
23. Paddar U, Thapa BR, Prasad A i wsp: Natural history and risk factors in fulminant hepatic failure. *Arch Dis Child*, 2002; 87: 54–56
24. Marcos A, Ham JM, Fisher RA i wsp: Emergency adult to adult liver donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*, 2000; 69(10): 2202–5
25. Nulez-Martinez O, de la Cruz G, de Diego A i wsp: Liver transplantation for fulminant and subfulminant hepatic failure. *Transplantation Proc*, 2003; 35: 1855–56
26. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C: Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. A systemic review. *JAMA*, 2003; 289: 217–22
27. Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P i wsp: Clinical practise of nutrition in acute liver failure – a European survey. *Clinical Nutrition*, 2004; 23: 975–82