

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima

Drug-Induced Liver Injury

REJHANA SIJAMHODŽIĆ¹, NATALI ROŽA¹, MATEA IGLIĆ DEBELIĆ², IRENA HRSTIĆ^{1,3}

¹ Odjel gastroenterologije, Služba za internu medicinu, Opća bolnica Pula, Pula, Hrvatska; ² Psihijatrijska bolnica Rab, Rab, Hrvatska; ³ Sveučilište u Puli, Pula, Hrvatska

SAŽETAK ____ Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima unatoč niskoj incidenciji treba uzeti u obzir u slučajevima jetrenog oštećenja kada su isključeni svi drugi etiološki čimbenici. Više od tisuću različitih agensa evidentirano je kao potencijalni uzrok. Životna dob rizični je faktor za razvoj oštećenja jetre uzrokovano lijekovima i u većini slučajeva starija dob nosi veći rizik za razvoj, ali i težinu kliničke slike oštećenja jetre.

Bolest se može prezentirati kao hepatocelularno, kolestatsko ili kombinirano oštećenje. O hepatocelularnom oštećenju govorimo kada je ALT izolirano povećan pet puta iznad gornje granice normale ili ako je omjer ALT/ALP veći od 5. Nadalje, kolestatsko oštećenje karakterizira izolirano povišen ALP dva puta iznad gornje granice normalne vrijednosti ili kada je omjer ALT/ALP manji od 2. Kombinirano oštećenje karakterizira omjer ALT/ALP veći od 2, a manji od 5. Prisutnost žutice uz povišenje vrijednosti aminotransferaza povezano je s lošijom prognozom bolesti. Fenotipovi bolesti uključuju porast jetrenih enzima bez žutice, blagu kolestazu, masnu jetru, akutnu nekrozu jetre, akutni-kolestatski-miješani ili kronični hepatitis, sindrom sinusne opstrukcije, nodularnu regenerativnu hiperplaziju, jetreni adenom i hepatocelularni karcinom.

Postavljanje dijagnoze veoma je teško jer ne postoji specifičan dijagnostički test i uglavnom se temelji na metodi isključivanja drugih mogućih uzroka. U bolesnika sa sumnjom na oštećenje jetre lijekovima potencijalno hepatotoksičan lijek treba odmah ukinuti, a bolesnike s teškom koagulopatijom ili encefalopatijom uputiti u centar za liječenje transplantacijom jetre. Brzina oporavka jetrene funkcije po ukidanju lijeka je varijabilna. U većine pacijenata do oporavka jetrenog oštećenja dolazi u nekoliko sati ili dana nakon prestanka uzimanja potencijalno hepatotoksičnoga lijeka, ali pojedinci mogu razviti i kronično oštećenje jetrene funkcije.

KLJUČNE RIJEČI: oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, oštećenje, hepatotoksičnost

SUMMARY ____ Despite its low incidence, drug-induced liver injury should be considered in cases of liver injury when all other etiologic factors have been excluded. Over 1,000 different agents have been reported as potential cause. Age is one of the risk factors for the development of drug-induced liver injury, and in most cases old age means increased risk of developing liver injury, but also greater severity of its clinical features.

The disease can manifest itself as hepatocellular, cholestatic or mixed injury. Hepatocellular injury is referred to when the isolated ALT elevation is 5-fold above the upper limit of normal or when the ALT/ALP ratio is greater than 5. Likewise, cholestatic injury is characterized by an isolated ALP elevation 2-fold above the upper limit of normal or by the ALT/ALP ratio lower than 2. Mixed injury is characterized by an ALT/ALP ratio between 2 and 5. The presence of jaundice with elevated aminotransferases is associated with poor prognosis. Disease phenotypes include liver enzyme elevations without jaundice, mild cholestasis, fatty liver, acute hepatic necrosis, acute, cholestatic, mixed or chronic hepatitis, sinusoidal obstruction syndrome, nodular regenerative hyperplasia, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma.

As there is no specific diagnostic test, diagnosing is very difficult and based mainly on excluding other possible causes.

In patients with suspected drug-induced liver injury the potentially hepatotoxic drug should be discontinued immediately, and patients with severe coagulopathy or encephalopathy should be referred to a liver transplant centre. The rate of recovery of hepatic function upon withdrawal is variable. In many patients, improvement is seen within several hours or days of discontinuing the potentially hepatotoxic drug; however, some individuals can develop a chronic injury.

KEY WORDS: drug-induced liver injury, impairment, hepatotoxicity

Uvod

U suvremenom svijetu pojedinci svakodnevno uzimaju brojne lijekove, pet do šest različitih lijekova u jednom danu nije rijetkost, osobito kod starijih kroničnih pacijenata. Veliki je problem današnjice i taj što se u ljekarnama sve više mogu kupiti i tzv. bezreceptni lijekovi ili dodatci prehrani. Imajući u vidu da je jetra glavni organ metabolizma lijekova, izuzetno je osjetljiva na toksičnost metabolita pojedinačnih ili kombinacije lijekova.

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) širokog je kliničkog spektra, od blagog i prolaznog povišenja jetrenih enzima, koje može čak biti i

klinički neprepoznato pa sve do akutnog zatajenja jetre s potrebom liječenja hitnom transplantacijom. Problem prepoznavanja DILI-ja javlja se i zbog sličnosti patološkog profila jetrenih enzima s cijelim nizom poznatih bolesti hepatobilijarnog sustava, primjerice virusnoga hepatitisa (1).

Epidemiologija

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima unatoč niskoj incidenciji treba uzeti u obzir u slučajevima jetrenog oštećenja kada su isključeni svi drugi etiološki čimbenici. Više od tisuću različitih lijekova, biljnih pripravaka i nadomjestaka prehrani evidentirano je kao potencijalni uzrok oštećenju jetre (2).

DILI je odgovoran za oko 10 % slučajeva svih akutnih hepatitisa, najčešći je uzrok akutnog zatajenja jetre u SAD-u, smatra se da je uzrokom oko 50 % novonastalih žutica i najčešći je uzrok povlačenja lijekova s tržišta (3). Godišnja incidencija diljem svijeta iznosi od 1,3 do 19 na 100.000 ljudi, a prevalencija i uzroci variraju ovisno o geografskom području (4).

Prema podacima DILI Network-a, ali i podacima iz registra oboljelih u Španjolskoj i Islandu, antibiotici su uzročnici u 46 % DILI-ja (5 – 7). Registrirane su i etničke razlike pa su tako u Indiji antituberkulotici najčešći uzrok DILI-ja (58 %), a mortalitet udružen s uzimanjem antituberkulotika dva puta je veći nego kod uzimanja drugih lijekova (8). Uzročna veza DILI-ja i zemljopisno je različita jer se neki lijekovi učestalije propisuju u pojedinim dijelovima svijeta u odnosu na druge (9). Iz baze podataka obiteljskih liječnika Ujedinjenog Kraljevstva (*General Practice Research Database*, GPRD) koja obuhvaća veliku populaciju pojedinaca izloženih lijekovima, u razdoblju od 1994. do 1999. godine rizik nastanka DILI-ja je 100 na 100.000 slučajeva kod uzimanja izoniazida i klorpromazina; više od deset slučajeva na 100.000 kod uzimanja amoksicilin klavulanske kiseline i cimetidina i manje od deset slučajeva na 100.000 kod uzimanja drugih lijekova (10). Nacionalni instituti za zdravlje (*The National Institutes of Health*, NIH) na internetskim stranicama LiverTox (<https://livertox.nih.gov/>) održavaju opsežnu bazu podataka s pretraživačem na kojem se mogu naći detaljni podatci o svim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima, biljnim pripravcima i nadomjescima prehrani.

Rizični čimbenici

Životna dob rizični je faktor za razvoj DILI-ja i u većini slučajeva starija dob nosi veći rizik za razvoj, ali i težinu kliničke slike oštećenja jetre. Izuzetak je DILI zbog uzimanja valproične kiseline te Reyeov sindrom zbog uzimanja salicilata, što je češće u mlađih pojedinaca (11, 12). S porašću dobi, raste i rizik hepatotoksičnosti pri uzimanju eritromicina, halotana, izoniazida, nitrofurantoina i flukloksacilina (11 – 13). Klinička slika donekle se razlikuje u odnosu na dob. Naime, u starijoj životnoj dobi oštećenje jetre češće je po kolestatskom tipu, dok je ono u mlađih osoba češće po hepatocelularnom tipu (6, 13).

Izgleda da **spol** ne predstavlja rizični faktor, već postoji veća osjetljivost za razvoj oštećenja jetre u ženskog spola posebno tijekom liječenja halotanom, flukloksacilinom, izoniazidom, nitrofurantoinom, klorpromazinom i eritromicinom (11, 12, 14, 15), dok muški spol ima povećanu osjetljivost prilikom uzimanja azatioprina (11, 12). Autoimuni tip DILI-ja pojavljuje se gotovo isključivo kod žena (16). Smatra se da je ekscesivna konzumacija **alkohola** dodatan faktor rizika koji povećava težinu kliničke slike uzrokovanog paracetamolom, izoniazidom, niacinom i metotreksatom (17). U stadiju **trudnoće** bitno je razlikovati DILI od intrahepatičke

kolestaze u trudnoći koje mogu imati vrlo sličnu kliničku sliku, a za taj stadij podatci su ograničeni uglavnom na hepatotoksično djelovanje antihipertenziva, antibiotika i propiltiouracila (18 – 20). **Predležća bolest jetre** može utjecati na farmakokinetiku lijekova i ona nije kontraindikacija za primjenu velike većine lijekova, ali, ako se razvije DILI, za očekivati je težu kliničku sliku. Nealkoholna masna bolest jetre povećava rizik za razvoj DILI-ja, dok je veći rizik i kod bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C koji uzimaju rifampicin, pirazinamid, izonijazid i paracetamol (17). Poznato je i da bolesnici s povišenim vrijednostima aminotransferaza imaju povećan rizik od hepatotoksičnosti uzrokovane statinima (21). **HLA fenotip** također igra ulogu u razvoju idiosinkratske, imunološki posredovane reakcije na lijek pa se rizik povećava s povećanjem doze određenoga lijeka, pogotovo ako je dnevna doza veća od 50 mg (22, 23), a ovisna je i o lipofilnosti lijeka. Mnogi **genetski polimorfizmi izoenzima CYP** važan su čimbenik rizika za razvoj DILI-ja, a najbolje je ispitan CYP2D6 odgovoran za razgradnju nekih antidepresiva i biljnih preparata (24). **Istodobno uzimanje više lijekova** također povećava rizik za razvoj hepatotoksičnosti. Treba imati na umu i da prethodno oštećenje jetre lijekom tijekom svake sljedeće izloženosti povećava rizik za razvoj težeg kliničkog tijeka (17).

Klinička slika i dijagnoza

Bolest se može manifestirati kao hepatocelularno, kolestatsko ili kombinirano oštećenje (25). O hepatocelularnom oštećenju govorimo kada je ALT izolirano povećan pet puta iznad gornje granice normale ili ako je omjer ALT/ALP veći od 5. Nadalje, kolestatsko oštećenje karakterizira izolirano povišen ALP dva puta iznad gornje granice normalne vrijednosti ili kada je omjer ALT/ALP manji od 2. Kombinirano oštećenje karakterizira omjer ALT/ALP veći od 2, a manji od 5. Prisutnost žutice uz povišenje vrijednosti aminotransferaza povezano je s lošijom prognozom bolesti.

Fenotipovi bolesti uključuju porast jetrenih enzima bez žutice, blagu kolestazu, steatozu jetre, bolest nealkoholne masne jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), akutnu nekrozu jetre, akutni hepatitis, kolestatski hepatitis, mješoviti hepatocelularni-kolestatski hepatitis, kronični hepatitis, sindrom sinusne opstrukcije (veno-okluzivna bolest), nodularnu regenerativnu hiperplaziju, jetreni adenom i hepatocelularni karcinom (26).

Postavljanje dijagnoze DILI-ja vrlo je teško jer ne postoji specifičan dijagnostički test i uglavnom se temelji na metodi isključivanja drugih mogućih uzroka. U većine oboljelih bolest se manifestira u akutnom obliku prvenstveno patološkim vrijednostima jetrenih enzima, a klinička slika se mijenja od asimptomatičnog bolesnika pa sve do razvoja akutnog zatajenja jetre sa žuticom uz posljedičnu koagulopatiju i encefalopatiju. Prilikom postavljanja sumnje na

DILI prvenstveno je potrebno potvrditi uzročnu povezanost uzimanja određenog lijeka s pojavom znakova i simptoma jetrene bolesti (25). DILI u bolesnika s predstojećom bolesti jetre može se pogrešno tumačiti kao pogoršanje osnovne bolesti jetre (27).

U isključivanju drugih uzroka oštećenja jetre važnu ulogu imaju slikovne metode poput ultrazvuka, CT-a ili MR-a te endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, primarno za razlikovanje kolestatskog DILI-ja od drugih uzroka bilijarne opstrukcije (25).

S obzirom da nijedan pojedinačan lijek ne dovodi do specifičnoga patohistološkog oštećenja, uloga biopsije jetre ograničena je i još uvijek nejasna. Patohistološki nalaz, kao što je obilna infiltracija eozinofilima i neutrofilima, granulomatozni hepatitis i perivenularna nekroza hepatocita čest je, no ne i patognomoničan nalaz za DILI. Biopsiju jetre treba razmotriti u slučaju kada (27):

- dijagnoza DILI-ja ostaje neizvjesna nakon što odgovarajućim laboratorijskim testovima nije utvrđena etiologija, a posebno kada se autoimuni hepatitis (AIH) ne može isključiti,
- unatoč prestanku uzimanja lijeka jetrena funkcija se nastavlja pogoršavati ili se pojavljuju drugi znakovi pogoršanja funkcije jetre,
- razina jetrenih enzima ne padne na $\leq 50\%$ vrijednosti nakon prestanka uzimanja potencijalno hepatotoksičnoga lijeka unutar jednog do tri mjeseca,
- postoji sumnja na kroničan DILI ili druge prateće kronične bolesti jetre,
- je potrebna duga uporaba određenih lijekova koji mogu izazvati fibrozu jetre, npr. metotreksata.

Najpouzdaniji način utvrđivanja povezanosti lijeka i njegovog toksičnog djelovanja je izlaganje pacijenta ponovnom djelovanju lijeka. S obzirom da je taj način etički neprihvatljiv, razvijeno je nekoliko modela za procjenu uzročne povezanosti uzimanja lijeka i toksičnog oštećenja jetre (27).

Najviše upotrebljavan model je bodovni sustav RUCAM (engl. *Roussel Uclaf Assesment Method*). Riječ je o strukturiranom, standardiziranom i validiranom dijagnostičkom pristupu u kojem se pojedinim kliničkim stavkama dodjeljuju bodovi, a konačan rezultat daje kvantitativnu ocjenu uzročnosti za svaki sumnjivi lijek (28). Boduje se sedam kliničkih karakteristika i dostupan je u formi formulara (<https://liver-tox.nih.gov/livertoxrucamv5.pdf>):

1. razdoblje od početka uzimanja lijeka do pojave bolesti,
2. klinički tijek,
3. rizični čimbenici,
4. uzimanje drugih lijekova,
5. drugi mogući uzroci oštećenja jetre,
6. prethodno poznate informacije o lijeku,
7. odgovor na ponovnu izloženost, ako postoji.

Za svaki ispitivani parametar dodjeljuju se bodovi, između -3 i 3, a ukupan zbroj može biti između -5 i 14. Zbroj veći od 8 ukazuje na veliku vjerojatnost postojanja uzročne povezanosti ispitivanog lijeka i nastanka DILI-ja, 6 – 8 znači vjerojatnu povezanost, 3 – 5 moguću, 1 – 2 malo vjerojatnu, a zbroj manji od 0 isključuje mogućnost uzročne povezanosti.

Klinička dijagnostička skala (engl. *Clinical Diagnostic Scale*, CDS) pojednostavljena je verzija bodovnoga sustava RUCAM. Povezanost između lijeka i nastanka DILI-ja kategorizira se kao sigurna, vjerojatna, moguća, malo vjerojatna i isključena (29). Ne koristi se često budući da je uvjet za vjerodostojni rezultat ponovna primjena potencijalno štetnoga lijeka.

Navedene metode imaju svoja ograničenja te se i dalje ulažu naponi u razvoj novih biomarkera koji bi bili od velike pomoći (25). Neki od novih biomarkera koji se istražuju jesu serumski markeri oštećenja jetre: glutation S-transferaza (GST) i sorbitol dehidrogenaza (SDH) te markeri disfunkcije hepatocitnih mitohondrija, glutamat dehidrogenaza. Kao potencijalno specifični markeri oštećenja jetrenog tkiva u istraživanju su i cirkulirajuće serumske mikroRNA (miR-122 i miR-192) te biomarkeri u plazmi, poput fragmenata K-18 (keratin-18) i HMGB-1 (engl. *high-mobility group box protein 1*) (30).

Terapija

U bolesnika sa sumnjom na DILI potencijalno hepatotoksičan lijek treba odmah ukinuti, a bolesnike s teškom koagulopatijom ili encefalopatijom uputiti u referalni centar za liječenje transplantacijom jetre (31). Brzina oporavka jetrene funkcije po ukidanju lijeka je varijabilna. Poboljšanje kliničkoga stanja sporije je u pacijenata s miješanim ili kolestatskim oblikom oštećenja u odnosu na bolesnike s hepatocelularnim oštećenjem (32). U mnogih pacijenata kliničko poboljšanje primjećuje se već u roku od nekoliko sati ili dana od prestanka uzimanja potencijalno hepatotoksičnoga lijeka, no pojedinci razviju kroničnu ozljedu. Tek manji broj oboljelih razvija akutno oštećenje jetre sa smrtnim ishodom (32). Specifično medikamentozno liječenje moguće je u pojedinim slučajevima. U slučaju paracetamola kao antidot se koristi N-acetilcistein, a najučinkovitiji je ako se primijeni unutar 8 sati. Jednako je učinkovit kada se daje intravenski u kontinuiranoj infuziji ili peroralno. Nakon saturacijske doze od 150 mg/kg (u 200 ml 5 % glukoze) koja se primjenjuje tijekom 15 minuta slijedi doza održavanja od 50 mg/kg u 500 ml 5 % glukoze kroz 4 sata i potom 100 mg/kg u 1000 ml 5 % glukoze kroz sljedećih 16 sati. U djece je dozu potrebno prilagoditi radi smanjenja ukupnoga volumena tekućine koju mora dobiti (33). U jednoj randomiziranoj dvostruko slijepoj studiji u kojoj su bolesnici s akutnim DILI-jem, bez jasnog dokaza da je paracetamol uzrok, liječeni intravenskom primjenom N-acetilcisteina, pojedinci s blažim oblikom jetrenog oštećenja povećano su preživjeli bez potrebe za tran-

splancijom, dok su oni sa značajnim jetrenim oštećenjem bili bez adekvatnog kliničkog odgovora i zahtijevali su hitnu transplantaciju jetre (34). Kolestiramin apsorbira žučne kiseline i sprječava njihovu enterohepatičnu apsorpciju zbog čega se može koristiti u kliničkim slučajevima kolestatskog oblika DILI-ja uzrokovanog leflunomidom i uobičajeno se daje kroz 2 tjedna u dozi od 4 g svakih 6 sati.

Kombinacija kolestiramina i antihistaminika koristi se u liječenju DILI-ja uzrokovanog terbinafinom koji uzrokuje kroničnu kolestazu (35). Valproična kiselina (VPA) jedan je od antiepileptika, ali se koristi i u liječenju nekih psihijatrijskih poremećaja te se uobičajeno dobro podnosi. No, njegovom primjenom mogući je razvoj teških komplikacija kao što su hepatotoksičnost i hepatalna encefalopatija. Neki eksperimentalni i klinički podaci sugeriraju da rana intravenska primjena L-karnitina može poboljšati preživljavanje u teškoj hepatotoksičnosti izazvanoj VPA-om na način da ubrzava smanjenje hiperamonijanemije u bolesnika s encefalopatijom iako nije uvijek primijećena povezanost između koncentracije amonijaka i kliničkog stanja (36).

U slučaju razvoja akutnog jetrenog zatajenja (engl. *acute liver failure*, ALF) uzrokovanog lijekovima, liječenje je simptomatsko uz suportivne mjere. U prvom redu liječenje se svodi na već spomenuto isključivanje potencijalnoga štetnog agensa, te nadomještanje jetrene funkcije i detoksikaciju organizma. Plazmafereza nije konačni ili potvrđeni postupak liječenja, ali se pokazalo da razmjena plazme poboljšava kliničke ishode, osobito u bolesnika s jetrenom encefalopatijom (37). Kortikosteroidi se primjenjuju ako ranije poduzete simptomatske mjere nisu pokazale učinka. U nedavnoj retrospektivnoj studiji ispitivan je učinak prednizona u teškom obliku DILI-ja. Analiza podgrupe otkrila je da je skupina s visokim dozama kortikosteroida (prednizon > 40 mg/dan) povezana s izrazito nižim stopama smanjenja stupnja bolesti u usporedbi sa skupinom s malim dozama (prednizon ≤ 40 mg/dan) ili kontrolnom skupinom što upućuje da prednizon u visokoj dozi može biti štetan za bolesnike s teškim DILI-jem. Budući da je prednizon lijek koji je biološki aktivan tek nakon što ga jetra pretvori u prednizon, moguće objašnjenje nedostatka koristi može biti to što pacijenti s teškim DILI-jem ili ALF-om nisu bili u stanju pretvoriti prednizon u prednizon zbog teške disfunkcije jetre (38). Kao posljednja mjera u liječenju ALF-a je transplantacija jetre s jednogodišnjim preživljenjem 80 % (39).

Prevenција

Prevenција DILI-ja uključuje oprez, prepoznavanje rizičnih faktora, laboratorijsko praćenje i nadzor lijekova nakon stavljanja na tržište. Gotovo svi lijekovi koji izazivaju imunološku ili neimunološku idiosinkratsku hepatotoksičnost bili su popraćeni povećanom učestalošću povišenja ALT-a

u kliničkim ispitivanjima, iako je vjerojatnost za nastanak ALF-a 1:1.000.000 (40).

Posebna pažnja u prevenciji i praćenju DILI-ja pridaje se lijekovima za liječenje infekcije tuberkuloze koji imaju izrazitu hepatotoksičnost. Tako je Američko torakalno društvo (ATD) 2006. godine izdalo upute za sistemnu prevenciju i postupanje u slučaju pojave DILI-ja izazvanog antituberkuloticima. Preporuke uključuju pažljiv odabir pacijenata i protokola liječenja radi optimizacije prednosti u odnosu na rizike, edukaciju osoblja i pacijenata, pristup skrbi o pacijentima, te kliničko i laboratorijsko praćenje. Tijekom liječenja latentne tuberkulozne infekcije (LTBI) preporučuje se praćenje ALT-a kod onih pojedinaca koji kronično konzumiraju alkohol, koji istodobno uzimaju druge hepatotoksične lijekove, kod pojedinaca s virusnim hepatitisom ili drugom postojećom bolesti jetre ili abnormalnom vrijednosti ALT-a, ili su prethodno imali izoniazidni hepatitis, u trudnica ili žena unutar 3 mjeseca postpartalno te u bolesnika s infekcijom HIV-om. Liječenje treba prekinuti, modificirati ili primijeniti drugi protokol u pojedinaca s povišenjem ALT-a više od tri puta iznad gornje granice normale uz prisutnost simptoma hepatitisa i/ili žutice, ili u pojedinaca s povišenjem ALT-a pet puta iznad gornje granice normale bez simptoma (41).

Ako je potreba za uzimanjem određenih hepatotoksičnih lijekova neophodna, moguće je istovremeno primijeniti lijekove koji smanjuju njihovu hepatotoksičnost, primjerice nadoknada folne kiseline koja se rutinski daje za smanjenje toksičnosti metotreksata.

Životinjski modeli pokazali su potencijalnu ulogu bosentana, antagonista receptora endotelina-1, kao prevenciju oštećenja uzrokovanog paracetamolom, ali potrebna su daljnja ispitivanja za potvrdu učinkovitosti (42). Montelukast (MNK) ima istaknuto protuupalno i antioksidativno djelovanje, dok je simvastatin (SMV) jedan od lijekova za liječenje hiperlipidemije, no ima nuspojave poput miopatije i hepatotoksičnosti. Istodobna primjena MNK i SMV smanjila je njegovu toksičnost na jetru, skeletne mišiće i bubrege. Njihovo sinergističko djelovanje ima antioksidativno djelovanje te zaštitne učinke na jetru, mišiće i bubrege (43).

U kliničkim ispitivanjima treba posumnjati na oštećenje jetre uzrokovano lijekovima ako su vrijednosti ALT-a na početku ispitivanja bile uredne, a nakon određenog vremena vrijednosti su povećane tri puta iznad gornje granice normale. Tada se preporučuje primjena Hyevog zakona koji je senzitivn i specifičan prediktor potencijalne hepatotoksičnosti ispitivanoga lijeka te je njegovo daljnje ispitivanje potrebno procijeniti u ovisnosti o budućim rizicima i koristi primjene lijeka (44). Naime, ako je DILI prisutan, ukazuje da je hepatocelularno oštećenje toliko izraženo da će uzrokovati potencijalno fatalnu insuficijenciju jetre ili potrebu za transplantacijom jetre u minimalno 10 % slučajeva (45).

LITERATURA

- Teoh NC i Farrell GC. Liver disease caused by drugs. U: Sleisenger and Fordtran's, ur.. Gastrointestinal and Liver Disease 9. izd. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2006:1807–52.
- Larson AM. Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury.. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury>. Datum pristupa: 19. 8. 2019.
- Larson AM. Drug-induced liver injury. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury> Datum pristupa: 19. 8. 2019.
- Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019;39:31–41. DOI: 10.1111/liv.13931.
- Chalasanani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL i sur. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008;135:1924–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC i sur; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to Spanish registry over a 10 years period. *Gastroenterology* 2005;129: 512–21. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* 2013;144:1419–25. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK i sur. Single center experience with drug induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2396–404. DOI: 10.1038/ajg.2010.287.
- Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481–9. DOI: 10.1002/hep.20800
- Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA. The increased at risk of hospitalizations for acute liver injury in a population with exposure to multiple drugs. *Epidemiology* 1993;4:496–501.
- Bell LN, Chalasanani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:337–47. DOI: 10.1055/s-0029-1240002.
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145–55. DOI: 10.1055/s-2002-30105.
- Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Jick H. A review of epidemiologic research on drug-induced acute liver injury using the general practice research data base in the United Kingdom. *Pharmacotherapy* 1997;17:721–8.
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N i sur. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and gender. *Hepatology* 2009;49:2001–9. DOI: 10.1002/hep.22895.
- de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71–80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
- Zimmerman H. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 1999.
- Teoh CN, Chitturi S, Farrell GC. Liver Disease Caused by Drugs. U: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. ur. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9. izd. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010, str. 1413–46.
- Slim R, Ben Saem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:361–3. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01078.x.
- Hod M, Friedman S, Schoenfeld A, Theodor E, Ovadia J. Hydralazine-induced hepatitis in pregnancy. *Int J Fertil* 1986;31:352–5.
- Rodman JS, Deutsch DJ, Gutman SI. Methyldopa hepatitis. A report of six cases and review of the literature. *Am J Med* 1976;60:941–8. DOI: 10.1016/0002-9343(76)90564-7.
- Chalasanani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD . Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.015.
- Walgren JL, Mitchell MD, Thompson DC. Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 2005;35:325–61.
- Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology, and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine, and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit* 2004;26:127–31. DOI: 10.1097/00007691-200404000-00007.
- Stepan F, Walker DP, Bauman J i sur. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. *Chem Res Toxicol* 2011;24:1345–410. DOI: 10.1021/tx200168d.
- EASL Clinical practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- LiverTox®, Dostupno na: <http://livertox.nih.gov/>. Datum pristupa: 19. 8. 2019.
- Yu YC, Mao YM, Chen CW i sur. Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Chinese Society of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int* 2017;11(3):221–41. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
- Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver

- Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2015;17:pii:E14. DOI: 10.3390/ijms17010014.
29. Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664–9. DOI: 10.1002/hep.510260319
 30. Robles-Díaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Front Pharmacol* 2016;7:267. DOI: 10.3389/fphar.2016.00267.
 31. Björnsson E. The natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009;29:357–63. DOI: 10.1055/s-0029-1240004.
 32. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ i sur. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:73–42. DOI: 10.1002/hep.23696.
 33. MSD priručnici (2014.) Otrovanje paracetamolom Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ozljede-i-trovanja/otrovanja/otrovanje-paracetamolom>. Datum pristupa: 19. 8. 2019.
 34. Lee WM1, Hynan LS, Rossaro L i sur. Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.
 35. Mallat A, Zafrani ES, Metreau JM, Dhumeaux D. Terbinafine-induced prolonged cholestasis with reduction of interlobular bile ducts. *Dig Dis Sci* 1997;42:1486–8. DOI: 10.1023/a:1018870828038.
 36. Lheureux PE1, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:101–11. DOI: 10.1080/15563650902752376.
 37. Philips C, Paramaguru R, Mahadevan P, Ravindranath J, Augustine P. Metoprolol-induced Severe Liver Injury and Successful Management with Therapeutic Plasma Exchange. *Cureus* 2017;9:e1209. DOI: 10.7759/cureus.1209.
 38. Wan YM, Wu JF, Li JH i sur. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury. An observational study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15886. DOI: 10.1097/MD.00000000000015886.
 39. Fontana RJ, Bari K. Acute liver failure. U: Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR, ur. Schiff's diseases of the liver. John Wiley & Sons; 2017. str. 411–31.
 40. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut* 2009;58:1555–64. DOI: 10.1136/gut.2008.163675.
 41. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM i sur. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935–52. DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST.
 42. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:517–36. DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756.
 43. Hareedy MS, Ahmed EA, Ali MF. Montelukast modifies simvastatin-induced myopathy and hepatotoxicity. *Drug Dev Res* 2019;80:1000–9. DOI: 10.1002/ddr.21581.
 44. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:241–3. DOI: 10.1002/pds.1211.
 45. U.S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation 2009. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/116737/download>. Datum pristupa: 19. 8. 2019.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Irena Hrštić, dr. med.
 Odjel gastroenterologije
 Služba za internu medicinu
 Opća bolnica Pula
 Aldo Negri 6, 52 100 Pula
 e-mail: irena.hrstic@obpula.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

20. 8. 2019./August 20, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

