

Polékové poškození jater

Petr Červený

Ústavní lékárna FN Plzeň, Bory

Játra jsou největším orgánem v lidském organismu. Hrají nezastupitelnou roli v metabolismu, syntéze a uchovávání endogenních sloučenin, stejně jako v detoxikaci a exkreci exogenních sloučenin. Hepatotoxicitou rozumíme poškození jater v důsledku expozice chemické sloučenině, iatrogenním poškozením takové, které je navozené léčivými přípravky. Léčivé přípravky mohou mít hepatotoxické účinky nejen při předávkování, ale v mnoha případech i při užití v dávkách terapeutických. Článek se zabývá jednotlivými mechanismy poškození jater a konkrétními skupinami léčiv.

Klíčová slova: játra, iatrogenní poškození, hepatotoxicita, paracetamol, antituberkulotika.

Drug-induced liver injury

The liver is the largest organ in the human body. It plays an essential role in the metabolism, synthesis, and storage of endogenous compounds as well as in detoxication and excretion of exogenous compounds. Hepatotoxicity refers to liver injury due to exposure to a chemical substance; iatrogenic injury is that which is induced by medicinal products. Medicinal products may have hepatotoxic effects not only as a result of overdose but, in many cases, even when used in therapeutic doses. The article deals with individual mechanisms of liver injury and particular drug groups.

Key words: liver, iatrogenic injury, hepatotoxicity, paracetamol, antituberculotics.

Prakt. lékař. 2013; 9(3): 123–126

Úvod

Játra jsou hlavním místem metabolismu léčivých přípravků a jiných exogenních sloučenin. Hlavními funkcemi jater je metabolismus cukrů, tuků a bílkovin, sekrece žluči a depotizace vitaminů.

Léčivé přípravky přijímané *per os* jsou absorbovány z gastrointestinálního traktu a portální žilou se dostávají do jater. Z jater se pak v různé míře metabolizované sloučeniny dostávají do systémového oběhu. Játra jsou tedy vystavena jak mateřské nemetabolizované látce, tak jejím metabolitům. Doposud bylo popsáno přes 900 léčivých přípravků, které mají potenciál způsobit v různé míře poškození jater. Polékové poškození jater způsobuje až 5 % ročních příjmů k hospitalizaci a je příčinou až 50 % akutních selhání jater. Zjištěná hepatotoxicita je též velmi častou příčinou stažení nových léčivých přípravků z trhu (1–6).

Léčivé přípravky mohou poškozovat játra více mechanismy. Ve většině případů je poškození jater předvídatelné a závislé na dávce, což je problém např. předávkování paracetamolem, které je zodpovědné až za 40 % akutních jaterních selhání v USA, zejména u dětí (1).

Typy iatrogenního poškození jater

Ovlivnění transportu, exkrece a konjugace bilirubinu

Některé léčivé přípravky ovlivňují transport bilirubinu a vedou k jeho zvýšeným plazmatic-

kým koncentracím. Z této skupiny je nejznámější rifampicin, antituberkulotikum, inhibující jak vychytávání, tak exkreci bilirubinu a vedoucí tak ke zvýšeným plazmatickým koncentracím konjugovaného i nekonjugovaného bilirubinu. Předpokládaným mechanismem je blokáda vychytávání bilirubinu plazmatickou membránou hepatocytu, která je závislá na dávce rifampicinu (4, 7).

Cytotoxické poškození

Přímé poškození jaterního parenchymu může způsobovat velké množství léčivých přípravků. Např. paracetamol způsobuje předvídatelnou centrilobulární nekrózu hepatocytů při předávkování, jak bylo prokázáno na zvířecích modelech i u člověka (1–4). Mechanismus tohoto poškození je dobře prostudován a je připisován přímému cytotoxickému působení metabolitu paracetamolu. Paracetamol je metabolizován třemi cestami, dvě z nich jsou konjugací reakce, odstraňující rychle většinový podíl mateřské látky. Minoritní cesta, kterou je zpracováno cca 5 % dávky paracetamolu, katalyzovaná mikrozomálními enzymy, vede ke vzniku reaktivního metabolitu N-acetyl-p-benzoquinon-iminu (NAPQI). Při příjmu nepřesahujícím doporučenou terapeutickou dávku je tento metabolit inaktivován konjugací s glutathionem a vyloučen močí. V případě předávkování paracetamolem jsou jaterní zásoby glutathionu k inaktivaci NAPQI nedostačující a tento reaktivní metabolit se kovalentně váže na makromolekuly

hepatocytu a způsobuje jejich přímé poškození. Paracetamol je velmi rozšířený a oblíbený analgetikum a antipyretikum, dostupný ve formě mnoha volně prodejných léčivých přípravků buď samotný, nebo v nejrůznějších kombinacích. Na riziko jaterního poškození musíme pomyslet nejen při možném předávkování, ale i u pacientů léčených enzymovými induktoři (epileptici), popř. u dalších rizikových skupin (alkoholici).

Paracetamol je bezpečný v dávce do 3 g/den (max. denní dávka u zdravého člověka je 4 g/den, max. jednotlivá dávka 1 g), při dlouhodobém podávání v dávce do 2,5 g/den. Má relativně krátký biologický poločas (cca 3 h) (6).

Klinický obraz předávkování se rozvíjí postupně, v prvních 12 hodinách se objevuje nauzea, zvracení a bolesti břicha. Za 24 h dochází obvykle ke zvýšení hodnot transamináz a ke koagulačním poruchám. Obvykle po 48 h dochází opět k nástupu nauzey a zvracení, ale zde již obvykle se známkami jaterního selhání (ikterus, koagulopatie, hypoglykemie, encefalopatie) (8).

Terapie spočívá ve výplachu žaludku a podání specifického antidota N-acetylcysteinu, jehož podání má smysl do 24 h po požití dávky paracetamolu. N-acetylcystein je podáván buď *per os* 40–300 mg/kg 3x denně, nebo i.v. 150–300 mg/kg. Podání aktivního uhlí je účinné do 6–8 hodin po požití paracetamolu, snižuje však účinnost N-acetylcysteinu, pokud je podán *per os*. Vylučování paracetamolu zvyšuje forsírovaná diuréza. Je třeba upravovat vodní a elektrolytovou rovnováhu a sledovat koagu-

lační parametry. Snížení protrombinového času na 30 % je považováno za velmi závažné. Při rozvoji metabolické acidózy, koagulopatie, renálního selhávání, nebo encefalopatie je nutné včasné zvážení transplantace jater (6, 8).

Podobným způsobem může cytotoxicky na hepatocyt působit i antituberkulotikum isoniazid (4, 7).

Cholestatické poškození

Cholestáza je porucha vylučování žluče, může být způsobena poškozením hepatocytů nebo žlučových cest nebo kombinací obojího. Typická je cholestáza při užívání steroidních léčivých přípravků, jako jsou androgeny a orální kontraceptiva. Toto poškození je obvykle mírného a po vysazení léčiva reverzibilního charakteru. Poškození je závislé na dávce a objevuje se obvykle v krátké době po nasazení léčivého přípravku.

Dalším typem cholestatického poškození je poškození na základě spuštěného imunitního procesu, kdy je přítomna zánětlivá infiltrace. Tento typ je spojován s užíváním fenothiazinů (chlorpromazin, trifluoperazin – u nás neregistrován atd.). Postižení není závislé na dávce a vyvíjí se po 1–4týdenní expozici léčivému přípravku. Objevuje se horečka, vyrážky, svědění a eozinofilie. Prognóza je dobrá, poškození je po vysazení reverzibilní (1, 2, 6).

Fibráty mohou svou zvýšenou exkrecí cholesterolu zvyšovat výskyt cholesterolemických žlučových kamenů. Při jejich podávání je nutno dbát zvýšené opatrnosti a periodicky monitorovat hladiny jaterních transamináz (6).

Amoxicilin + klavulanát je vzhledem k rozšířenosti použití antibiotikem nejčastěji způsobujícím hepatotoxický účinek. Typické je cholestatické poškození, které se vyvíjí v rozmezí 1–4 týdnů po ukončení terapie a projevuje se ve většině případů jen asymptomatickým zvýšením jaterních transamináz. Výskyt symptomatické hepatitidy se odhaduje na méně jak 1 případ na 100 000 pacientů (1, 4).

Steatóza

Po podání vysokých dávek i.v. tetracyklinových antibiotik byl popsán příležitostný výskyt jaterní steatózy. Tento účinek je uváděn jako velmi vzácný po perorálním podání a vyskytuje se více u žen než u mužů. Mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v inhibici transportu lipidů z hepatocytu. Tetracyklinová antibiotika inhibují syntézu proteinů v hepatocytu a tím i syntézu apolipoproteinového komplexu, který je zodpovědný za transport lipoproteinů z jaterní buňky (9, 10).

Hepatitida, cirhóza, jaterní nekróza

Chronická hepatitida, v některých případech spojená s cirhózou, je například spojována s užíváním methyldopy, nitrofurantoinu a isoniazidu (1–4). Dlouhodobé užívání isoniazidu vede k poškození jaterních funkcí u 10–20 % pacientů. To má většinou mírný průběh bez klinických příznaků, projevuje se jen laboratorně zvýšenými hladinami transamináz. Nicméně až u 1 % pacientů se může vyvinout závažné jaterní poškození. Preexistující postižení jater, např. alkoholická cirhóza, zvyšují citlivost jater k tomuto postižení. Příčinou hepatotoxicity isoniazidu je tvorba reaktivního metabolitu acetylhydrazinu, který způsobuje centrilobulární nekrózu (7).

Jaterní adenomy

S používáním (zejm. dlouhodobým) anabolických steroidů a hormonálních kontraceptiv je spojen zvýšený výskyt jaterních adenomů. Mechanismus je neznámý, v současné době jejich výskyt klesá, se stále se zvyšující převahou nízké estrogenových antikoncepčních přípravků (11).

Přehled léčivých přípravků rozdělených podle mechanismů poškození jater ukazuje tabulka 1 (6).

Skupiny hepatotoxických léčiv

Antituberkulotika

Antituberkulotika první volby rifampicin, isoniazid a pyrazinamid jsou metabolizovány v játrech a způsobují jejich poškození. Jejich hepatotoxické účinky se často násobí, neboť tato antituberkulotika jsou v různých režimech kombinována. Poškození jater se vyskytuje až u třetiny pacientů léčených těmito antituberkulotiky nebo jejich kombinacemi (1, 2, 3, 7).

Pacienti léčení rifampicinem mají zvýšený výskyt hepatitidy. Rifampicin indukuje jaterní cytochromový systém, což vede ke zvýšené tvor-

bě toxického metabolitu, příčinou hepatotoxicity isoniazidu je tvorba reaktivního metabolitu, mechanismus hepatotoxicity pyrazinamidu je neznámý (7).

Ze skupiny antituberkulotik nebyla hepatotoxicita popsána u ethambutolu a streptomycinu (4, 7).

Nesteroidní antiflogistika

Až 15 % pacientů, užívajících pravidelně diklofenak, má zvýšené hladiny jaterních transamináz, u 5 % dojde až k jejich trojnásobnému zvýšení. Předpokládá se kombinace cytotoxického a cholestatického poškození, které se připisuje reaktivním metabolitům diklofenaku (12).

Hepatotoxicita nimesulidu zahrnuje projevy akutní hepatitidy, nekrózy hepatocytů a kombinovaných forem postižení. Konkrétní mechanismus toxicity je neznámý, předpokládá se opět tvorba reaktivního metabolitu (12, 13).

V roce 2002 bylo obchodování nimesulidu pozastaveno ve Finsku pro několik desítek jaterních poškození, z nichž několik skončilo transplantací. V květnu téhož roku byl stažen i ze španělského trhu. Toto spustilo proces přehodnocování poměru riziko/prospěšnost. Závěrem přehodnocení z roku 2003 bylo, že benefit podávání nimesulidu převažuje nad jeho riziky, pokud je podáván krátkodobě v diagnózách osteoartrózy a dysmenorrhoe, při max. denní dávce 200 mg a kontraindikaci při snížených jaterních funkcích. V roce 2007 se problematika nimesulidu opět otevřela po sérii jaterních selhání v Irsku. Druhé přehodnocení bezpečnosti potvrdilo stále převažující benefit nimesulidu nad jeho riziky, za předpokladu krátkodobé léčby, která byla stanovena na 15 dní (14).

Dle současného doporučení z roku 2011 je nimesulid indikován pouze ke krátkodobé léčbě

Tabulka 1. Rozdělení léčivých přípravků podle nejčastějších mechanismů poškození jater

Cytotoxické poškození	Cholestatické poškození	Smíšené poškození
Paracetamol	Amoxicilin/klavulanát	Amitriptylin
Allopurinol	Anabolické steroidy	Azathioprin
Diklofenak	Azathioprin	Karbamazepin
Fluoxetin	Chlorpromazin	Ibuprofen
Isoniazid	Erytromycin	Nitrofurantoin
Ketokonazol	Deriváty estrogenu	Fenobarbital
Nevirapin	Tricyklická antidepresiva	Fenytoin
Paroxetin		Sulfonamidy
Pyrazinamid		Trazodon
Rifampicin		Amiodaron
Risperidon		Methotrexat
Ritonavir		
Sertralin		
Statiny		
Trazodon		
Valproová kyselina		

(15 dní) akutní bolesti a primární dysmenorrhoe. V léčbě bolestivé osteoartrózy již nimesulid indikován není (15).

Antiretrovirotika

Antiretrovirotika nejčastěji způsobují asymptomatické zvýšení jaterních transamináz, v několika případech ale byla popsána fatální akutní hepatitida. Hepatotoxicitu se častěji projevuje u pacientů s chronickou hepatitidou B a/nebo C a u pacientů léčených kombinací antiretrovirotik v režimu HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy), kdy se hepatotoxické účinky jednotlivých léčivých přípravků navzájem potencují. Mechanismus jaterního poškození není jednotný a v mnoha případech ne zcela jasný. Předpokládá se přímé poškození hepatocytů, hypersenzitivní reakce a mitochondriální toxicita, stejně jako kombinace těchto uvedených mechanismů (16–18).

Ze skupiny inhibitorů proteázy (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir) je ritonavir považován za látku s největším hepatotoxickým potenciálem, je popsáno několik případů fatální akutní hepatitidy. Naopak nelfinavir má z této skupiny tyto účinky nejméně vyjádřené.

Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy způsobují mitochondriální poškození. Při použití zidovudinu a stavudinu byly popsány případy jaterního selhání. Ve studiích byla nižší míra hepatotoxicity prokázána u lamivudinu a tenofoviru. Abacavir a tenofovir s nízkým potenciálem mitochondriálních poškození jsou pravděpodobně z celé skupiny nejbezpečnější co se týče poškození jater (17, 18).

Hepatotoxicita byla popsána i ve skupině nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (nevirapin, emtricitabin, efavirenz) (17, 18).

Hypolipidemika

Předpokládaným mechanismem hepatotoxicity této skupiny léčiv je kombinace vlivu na cytochromový jaterní systém, poškození transportních proteinů žlučových kyselin, zánětlivá reakce a oxidativní stres. Největší potenciál k poškození jater mají lékové formy niacinu s řízeným uvolňováním. Nástup hepatotoxicity nastává od 1 týdne do 48 měsíců po nasazení niacinu, po vysazení se stav normalizuje. Typická je elevace transamináz a smíšené cytotoxické/cholestatické poškození (19, 20).

Statiny velmi často způsobují asymptomatickou elevaci transamináz, poškození funkce jater je ale vzácné. Nekróza hepatocytů byla prokázána na zvířecích modelech při podávání vysokých dávek, při použití běžných terapeutických dá-

vek statinů u lidí je toto postižení velmi vzácné. Objevovala se doporučení, na základě nichž by pacienti s preexistujícím poškozením jater neměli dostávat léčbu statiny, právě z důvodu zvýšeného rizika hepatotoxicity. Současnou kontraindikací použití statinů je dekompenzovaná jaterní cirhóza a akutní jaterní selhání. V případě kompenzovaného jaterního onemocnění (za rutinního monitorování jaterního biochemizmu) benefit statinů jednoznačně převyšuje riziko jejich velmi zřídka jaterního poškození (21).

Ezetimib může v ojedinělých případech způsobovat závažnou cholestatickou hepatitidu. Mechanismus pravděpodobně spočívá v metabolismu této látky, rychle se absorbuje a glukuroniduje za vzniku aktivního metabolitu, který podléhá enterohepatální cirkulaci (22).

Inhalační anestetika

Z této skupiny léčiv je nejznámější akutní toxická hepatitida po halothanu, která se považuje za projev hypersenzitivity. Pokud se po prvním použití u pacienta objevilo zvýšení aminotransferáz nebo ikterus, je další použití kontraindikováno (6). V ČR žádný přípravek s obsahem halothanu registrován není.

Pooperační poškození jater bylo v několika případech prokázáno i u modernějších inhalačních anestetik, které nahradily halothan – isofluranu, sevofluranu, enfluranu a desfluranu. I zde se předpokládá poškození hepatocytů na základě hypersenzitivity spouštěné trifluoroacetylovanými metabolity účinných látek (23).

Antirevmatika

Sulfasalazin, který je indikován k léčbě střevních zánětů a revmatoidní artritidy u dospělých, může způsobovat akutní hepatitidu, jejíž nástup většinou nastává do jednoho měsíce po nasazení tohoto léčivého přípravku. Mechanismem je kombinace cytotoxického a cholestatického poškození. Udává se, že příznaky jaterního poškození po sulfasalazinu jsou přítomny až u čtvrtiny léčených (24, 25).

Imunosupresiva

Hepatotoxicita indukovaná imunosupresivou je někdy obtížně stanovitelná, neboť tyto látky jsou používány k léčbě jaterních chorob v kombinaci s ostatními hepatotoxickými látkami nebo při transplantaci samotných jater. K tomu se přidává fakt, že imunosuprimovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku infekčních onemocnění, která sama o sobě mohou poškodit játra, nebo např. reaktivovat chronickou latentní hepatitidu. Kortikosteroidy a kalcineurinové inhibitory

způsobují jaterní poškození jen velmi zřídka. Methotrexat vy vyšších dávkách způsobuje chronické poškození jater ve formě fibrózy a cirhózy. Mechanismus je nejasný, předpokládá se přímé cytotoxické poškození (24, 25).

Azathioprin způsobuje široké spektrum jaterních poškození, od cytotoxického poškození po cholestázu, proto je třeba pravidelně kontrolovat laboratorní ukazatele funkce jater. Zejména po dlouhodobějším podávání se mohou objevit závažné, život ohrožující komplikace (nodulární regenerativní hyperplazie, venookluzivní nemoc a peliosis hepatis) (24, 25).

Leflunomid má velký hepatotoxický potenciál, zejména pokud je kombinován s methotrexatem. Z pohledu poškození jater je tato kombinace velmi riziková a nedoporučuje se (25, 26).

Inhibitory TNF-α

Při podávání těchto látek se objevuje zvýšení jaterních transamináz. Specifickou komplikací biologické léčby ve vztahu k játrům je možná reaktivace latentní hepatitis B. Pacienti by před zahájením léčby měli být vyšetřeni na HBV infekci. V případě positivity jsou nutné pravidelné kontroly (i po ukončení léčby) a při průkazu rekurence, resp. při prvním vzestupu transamináz, okamžité zahájení antivirové léčby (25, 26).

Antiepileptika

Hepatotoxický potenciál má i tato skupina léčiv, přestože výskyt jaterního poškození není častý. Předpokládá se opět působení reaktivních metabolitů a imunoalergických reakcí na ně. Karbamazepin zvyšuje hodnoty jaterních enzymů díky svému indukčnímu působení na cytochromový systém, smíšené cytotoxické a cholestatické poškození je připisováno reaktivním metabolitům (27).

Zvýšené hodnoty jaterních enzymů jsou pozorovány až u pětiny pacientů užívajících valproovou kyselinu a její deriváty (27).

V případě fenytoinu se v méně než jednom procentu případů může vyskytnout závažná idiosynkrazie, kdy dochází k elevaci transamináz, bilirubinu a protrombinového času. Předpokládaným mechanismem je hypersenzitivní reakce (27).

Ostatní léčiva

Antihypertenzivum methylidopa, používané převážně v terapii hypertenze gravidních žen, způsobuje jednak mírné, přechodné zvýšení jaterních transamináz, které je popisováno u cca 10 % pacientek, ale i závažné jaterní poškození ve formě akutní hepatitidy nebo cholestázy,

bez vztahu k délce užívání. Předpokládá se opět působení reaktivního metabolitu (28).

Přechodné mírné zvýšení transamináz je občasným průvodním jevem při používání antipsychotik první a druhé generace a u tricyklických antidepresiv (4).

V případě dalších běžně užívaných a rozšířených léčivých přípravků je nutno mít na paměti, že přechodné reverzibilní zvýšení aminotransferáz na základě cholestatického poškození je typické při užívání antibiotika amoxicilinu potencovaného klavulanátem (1, 4).

Terapie poškození jater

Prioritní je zvážení nezbytnosti terapie hepatotoxickým léčivem a jeho případné vysazení. Pokud je známo antidotum, je na místě jeho okamžité použití (intoxikace paracetamolem) (6).

V případě nezbytnosti podávání léčivého přípravku s hepatotoxickým potenciálem je na zvážení podávání hepatoprotektivních léčiv. V našich podmínkách se jedná o esenciální fosfolipidy, silymarin, kyselinu ursodeoxycholovou a S-adenosyl-methionin. Účinnost hepatoprotektiv je ale obecně diskutabilní (29).

Symptomaticky řešíme hlavně dyspepsii (prokinetika, spasmolytika, trávicí enzymy) a pruritus (6).

Důležitá jsou režimová a dietní opatření, lehká dieta s dostatkem bílkovin, vitaminů, minerálů a esenciálních aminokyselin, založená na individuální snášenlivosti. V případě fulminantního jaterního poškození s již rozvinutou nebo hrozící encefalopatií je na místě podávání esenciálních aminokyselin parenterálně (6).

Krajním řešením jaterního selhání je transplantace.

Závěr

Hepatotoxicita léčivých přípravků se manifestuje mnoha různými mechanismy, ať již jsou léčiva používána v dávkách terapeutických nebo

se jedná o případy předávkování. Článek shrnuje nejčastější mechanismy jaterního poškození a detailněji se zabývá jednotlivými skupinami potenciálně hepatotoxických léčiv.

Při použití těchto léčiv by měli být pacienti pod zvýšeným dohledem, zvláště jedná-li se o pacienty např. s preexistujícím jaterním onemocněním. Zvláštní pozornost by též měly zasluhovat případy, kdy je současně užíváno více potenciálně hepatotoxických léčiv.

Literatura

1. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2003; 349(5): 474–485.
2. Grant LM, Rockey DC. Drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(3): 198–202.
3. Assis DN, Navarro VJ. Human drug hepatotoxicity: a contemporary clinical perspective. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009; 5(5): 463–473.
4. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(10): 1135–1151.
5. Brodanová M. Toxické poškození jater – I. díl. *Interní Med*. 2002; 12: 590–594.
6. Brodanová M. Toxické poškození jater – II. díl. *Interní Med*. 2003; 1: 19–23.
7. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23(2): 192–202.
8. Hladík M, et al. Akutní poškození jater paracetamolem. *Pediatr. pro Praxi* 2005; 4: 212–214.
9. Breen L, Schenker S, Heimberg M. The effect of tetracycline on the hepatic secretion of triglyceride. *Biochem Biophys Acta*. 1972; 270: 74–80.
10. Leitner JM, Graninger W, Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: Pathomechanisms and clinical. *Infecton*. 2010; 38(1): 3–11.
11. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut*. 2011; 60(1): 85–89.
12. Aithal GP, Day CP. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(3): 563–575.
13. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol*. 2010; 16(45): 5651–5661.
14. Nimesulid – čekání na Godota. *Farmakoterapeutické informace*. Číslo 6/2008.
15. <http://www.sukl.cz/nimesulid-a-zruseni-indikace-pro-symptomatickou-lecibu>. Navštíveno 10. 4. 2013.
16. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *J Am Med Assoc*. 2000; 283: 74–80.
17. Sulkowski M, Thomas D, Mehta S, Chaisson R. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002; 35: 182–189.
18. Sulkowski M. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis*. 2003; 23: 183–194.
19. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 77–81.
20. Reimund E, Ramos A. Niacin-induced hepatitis and thrombocytopenia after 10 years of niacin use. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 18: 270–271.
21. Tandra S, Vuppalandi R. Use of statins in patients with liver disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009; 11(4): 272–278.
22. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(3): 597–613.
23. Singhal S, Gray T, Guzman G, Verma A, Anand K. Sevoflurane hepatotoxicity: a case report of sevoflurane hepatic necrosis and review of the literature. *Am J Ther*. 2010; 17(2): 219–222.
24. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(3): 139–150.
25. Anelli MG, Scioscia C, Grattagliano I, Lapadula G. Old and new antirheumatic drugs and the risk of hepatotoxicity. *Ther Drug Monit*. 2012; 34(6): 622–628.
26. Toscano E, Cotta J, Robles M, Lucena MA, Andrade RJ. Hepatotoxicity induced by new immunosuppressants. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33(1): 54–65.
27. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure*. 2006; 15(3): 156–164.
28. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyl dopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther*. 2010; 35(3): 361–363.
29. Brůha R. Hepatoprotektiva. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 154–157.

Článek přijat redakcí: 19. 4. 2013

Článek přijat k publikaci: 26. 4. 2013

PharmDr. Petr Červený, Ph.D.

Ústavní lékárna FN-Plzeň, Bory
Dr. Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory
cervenyp@fnplzen.cz

