

Poškození jater vyvolané léky

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu, 1. LF UK a VFN, Praha

Nejčastějšími hepatotoxickými léky u dětí jsou antibiotika a antiepileptika. Poškození vykazuje většinou 2 vzory: hepatocelulární nebo cholestatický. Diagnózu lze provést pomocí Roussel Uclaf Causality Assessment Method. Základem léčby je okamžité vysazení podezřelého léku.

Klíčová slova: lékové poškození jater, děti.

Drug-induced liver injury (DILI)

The most common hepatotoxic drugs in children are antibiotics and antiepileptics. DILI is presents mostly with 2 patterns of injury: hepatocellular or cholestatic. Diagnosis can be done with help of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). The mainstay of treatment is prompt withdrawal of the suspect drug.

Key words: drug-induced liver injury, children.

Úvod

Léky vyvolané poškození jater (DILI) u dětí je vzácné. Může vést k akutnímu selhání jater vyžadující až v 5 % případů transplantaci nebo způsobit chronické poškození jater, přibližně u 17 % případů. DILI může být způsobeno i rostlinnými toxiny (1).

Klinické příznaky

Klinické příznaky jsou pro DILI nespecifické. U dětí jsou nejčastějšími příznaky žloutenka (57 %), horečka (37 %) a exantém (25 %). 82 % dětí se manifestuje hepatocelulárním postižením, 10 % je smíšených a 8 % cholestatických (2).

Klasifikace

R skóre se používá k určení typu poškození jater, které se vypočítá poměrem $R = \text{ALT}/\text{norma pro ALT} / \text{ALP}/\text{norma pro ALP}$, nejlépe na začátku poškození jater, protože se může v průběhu času měnit (3, 4).

Bylo navrženo použití GGT místo ALP pro výpočet poměru R u dětí, protože vysoké hor-

Tab. 1. Výpočet R skóre

ALT/norma ALT ALP/norma ALP				
hepatocelulární (≥ 5)	smíšené (2–5)	cholestatické (≤ 2)		
paracetamol NSAIDs isoniazid makrolidy minocyklin nitrofurantoin fluorochinolony fenytoin karbamazepin valproát amiodaron tricyklická antidepresiva	azathioprin sulfasalazin fenytoin karbamazepin allopurinol amiodaron methotrexát	amoxicilin/klavulanát trimethoprim/ sulfamethoxazol fluorochinolony anabolické steroidy chlorpromazin azathioprin fenytoin, karbamazepin perorální antikoncepce		
Vyloučit alternativní příčiny				
heptocelulární (≥ 5)	cholestatické (≤ 2)			
infekce: H(A, B, C, E) V, HSV, EBV, CMV, adenovirus jaterní ischemie autoimunitní hepatitis hemochromatóza	biliární malformace pankreatobiliární onemocnění primární sklerózující cholangitis metabolická onemocnění jater			
RUCAM				
(Roussel Uclaf Causality Assessment Method)				
vysoce pravděpodobné > 8	pravděpodobné 6–8	možné 3–5	nepravděpodobné 1–2	vyloučené ≤ 0

ní hranice normální ALP u dětí v důsledku vyšších hladin ALP odvozené z kostní frakce ALP

mohou zkreslit výsledky. Užitečnost GGT při nahrazování ALP je však omezená (5).



MUDr. Pavel Frühauf, CSc.
Klinika pediatrie a dědičných poruch metabolismu 1. LF a VFN, Praha
fruhauf.pavel@vfn.cz

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2023;24(3):217-218
Článek přijat redakcí: 14. 3. 2023

Tab. 2. Určení RUCAM skóre (Roussel Uclaf Causality Assessment)

RUCAM						
enzymy	hepatocelulární		body	cholestatické/smíšené		body
čas do začátku elevace	iniciální expozice	reexpozice		iniciální expozice	reexpozice	
start podávání (dny)	5–90	1–15	+2	5–90	1–15	+2
stop	< 5, > 90	15	+1	< 5, > 90	15	+1
ALT/ALP po vysazení	% rozdílu mezi vrcholem ALT a normou			% rozdílu mezi vrcholem ALP a normou		
	↓ > 50% za 8 dní		+3	↓ > 50% za 180 d		+2
	↓ > 50% za 30 dní		+2	↓		+1
	nejdou informace nebo pokračuje podávání		0	nejdou informace nebo pokračuje podávání		0
	klesání 30 dní nebo opětovný vzestup		-2			
rizikové faktory	alkohol/den (> 2 drinky ženy, > 3 muži)		+1	alkohol/den (> 2 drinky ženy, > 3 muži)		+1
	alkohol/den (< 2 drinky ženy, < 3 muži)		0	alkohol/den (< 2 drinky ženy, < 3 muži)		0
	věk > 55		+1	věk > 55		+1
	věk < 55		0	věk < 55		0
současné podávané léky	žádné, není informace		0	žádné, není informace		0
	kompatibilní čas začátku podávání		-1	kompatibilní čas začátku podávání		-1
	hepatotoxický lék kompatibilní čas začátku podávání		-2	hepatotoxický lék kompatibilní čas začátku podávání		-2
	lék s průkazem jeho vlivu (pozitivní reexpozice)		-3	lék s průkazem jeho vlivu (pozitivní reexpozice)		-3
alternativní příčiny elevace enzymů	vyloučit I† a II‡		+2	vyloučit I† a II‡		+2
	skupina I vyloučena		+1	skupina I vyloučena		+1
	5–6 příčin skupiny I vyloučeno		0	5–6 příčin skupiny I vyloučeno		0
	< 5 příčin skupiny I vyloučeno		-2	< 5 příčin skupiny I vyloučeno		-2
	alternativní příčiny vysoce pravděpodobné		-3	alternativní příčiny vysoce pravděpodobné		-3
předchozí toxicita léků	lék označen jako hepatotoxický		+2	lék označen jako hepatotoxický		+2
	reakce popsána ale není označena jako hepatotoxická		+1	reakce popsána ale není označena jako hepatotoxická		+1
	nejasné		0	nejasné		0
reakce na neúmyslnou opětovnou expozici	zdvojnásobení ALT, za předpokladu, že ALT je menší než pětinašobek normy před expozicí		+3	zdvojnásobení ALP, za předpokladu, že ALP je menší než dvojnásobek normy před expozicí		+3
	zdvojnásobení ALT		+1	zdvojnásobení ALP		+1
	zvýšení ALT, ale méně než norma		-2	zvýšení ALP, ale méně než norma		-2
	neprovedeno nebo nelze interpretovat		0	neprovedeno nebo nelze interpretovat		0

† I: HAV, HBV, HEV, HCV (akutní), biliární obstrukce, alkoholismus, anamnéza recentní akutní hypotenze.

‡ II: sepsa, maligní metastáza, autoimunní hepatitida, chronická hepatitida B nebo C, primární biliární cholangitida nebo primární sklerotizující cholangitida, genetické onemocnění jater, CMV, EBV, HSV infekce

Prognóza

Včasné vysazení léku je klíčové a obvykle následuje ústup poškození jater přibližně za 3–4 měsíce. Menšina pacientů (15–17 %) může mít přetrvávající abnormální jaterní testy delší než 6 měsíců a může progredovat buď do závažného

poškození jater nebo do jaterního selhání (6).

Závěr

DILI je důležitou příčinou morbidit u dětí a mělo by být diferenciálně diagnosticky vzato v úvahu při akutním zvýšení jaterních

enzymů bez jiné zjevné příčiny. Jeho diagnóza vyžaduje metodický postup hodnocení a klíčovou roli hraje důkladné zkoumání lékové anamnézy. Nejčastější příčinou u dětí jsou antibiotika a antiepileptika. Základem léčby DILI je okamžité vysazení podezřelého léku (7).

LITERATURA

1. Watkins PB. Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: detection, severity assessment, and regulatory implications. *Advances in Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2019(85):165–193.
2. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children - results from the DILI prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:182–189.

3. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2015;17:1–33.
4. Danan G, Teschke R. Roussel UCLAF causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future. *Front Pharmacol*. 2019;10:1–8.
5. Robles-Díaz M, García-Cortés M, Medina-Caliz I, et al. The value of serum aspartate aminotransferase and gamma-glu-

tamyl transpeptidase as biomarkers in hepatotoxicity. *Liver Int*. 2015;35:2474–2482.
6. Andrade RJ, Robles-Díaz M. Diagnostic and prognostic assessment of suspected drug-induced liver injury in clinical practice. *Liver Int*. 2020;40:6–17.
7. Monge-Urrea F, Montijo-Barrios E. Drug-induced Liver Injury in Pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(4):391–395.