

Hepatotoxicita léčiv se zaměřením na paracetamol a NSA

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Játra jsou nejdůležitější biotransformačně působící orgán našeho organismu. Látka s potenciálně hepatotoxickým působením je celá řada (halotan, troglitazon, hormonální kontraceptiva aj.). Článek je zaměřen na toto riziko ve vztahu k užívání paracetamolu a nesteroidních antiflogistik.

Klíčová slova: hepatotoxicita, nesteroidní antiflogistika, NSA, paracetamol, analgetika.

Iatrogenic hepatotoxicity focused on paracetamol and NSAIDs

The liver is the most important metabolizing organ of our body. There are a myriad of substances potentially acting hepatotoxically (halotan, troglitazone, hormonal contraceptives etc.). This article focuses on the risk of hepatotoxicity in relation with the use of paracetamol and non-steroidal antiinflammatory drugs.

Key words: liver toxicity, non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs, paracetamol, analgesics.

Med. praxi 2013; 10(1): 26–27

Epidemiologie

Hovoříme-li o hepatotoxicitě léčiv, pak se rozlišuje hepatocelulární postižení charakterizované více než pětinasobným zvýšením hodnoty ALT, cholestatické postižení s více než dvojnásobným zvýšením hladiny alkalické fosfatázy (AP) a smíšené postižení, kdy je hodnota ALT a AP alespoň 2x vyšší nežli norma (1).

Léky navozené poškození jater je ve Spojených státech vedoucí příčinou akutního jaterního selhání a současně je i nejčastější příčinou stažení registrovaných léčivých přípravků z trhu. Ve Francii je roční incidence jaterních nežádoucích účinků odhadována na 14 případů na 100 tisíc obyvatel; riziko idiosynkratické hepatotoxicity se pohybuje v rozmezí od 1:10 000 až 1:100 000 obyvatel. Předpokládá se, že léčiva jsou příčinou 4–10 % veškerých případů žloutenky. U hospitalizovaných pacientů je riziko hepatotoxicity uváděno mezi 0,7–1,4 % (2).

Rizikové faktory iatrogení hepatotoxicity

Třebaže u mnohých léčiv byla mezi jejich podáním a hepatotoxicitou jasně prokázána kauzalita, finální klinický obraz se rovněž odvíjí od řady dalších faktorů. Např. při léčbě antituberkuloticky působícím isoniazidem lze pozorovat vyšší riziko úměrné věku, v případě Reyova syndromu (tj. těžká hepatopatie s následně se rozvinuvší encefalopatií) vyvolaného kyselinou acetylsalicylovou je naopak vyšší riziko u mladších jedinců, zejména pak u dětí. Souvislost s pohlavím, ač se předpokládalo poněkud vyšší riziko u žen, dosud nebyla jasně prokázána. Z hlediska rasové příslušnosti bylo

např. popsáno vyšší riziko u černošské populace užívající antiepileptika či u kavkazské populace (pozn. tedy zdejší většiny) při léčbě flucloxacilinem. Právě u posledně uvedené látky a obdobně též u abacaviru byl též prokázán vztah mezi vyšším rizikem hepatotoxicity a podáním u osob s genotypem HLA-B5701 (tj. přibližně 4 % kavkazské populace). Estrogeny indukovaná cholestáza je asociována s mutací v genu ABC B11 kódujícím buněčnou pumpu pro žlučové kyseliny. U valproátu byla pozorována souvislost s mutacemi v genu mitochondriální DNA polymerázy gamma, POLG1.

Současně lze na straně druhé předpokládat, že deficitní tvorba glutathionu, tedy klíčové endogenní molekuly s antioxidačními účinky, povede ke zvýšení rizika pro jinak relativně málo toxická léčiva, případně jejich metabolity – jde např. o delecii genu pro glutathion transferázu GST M1 T1 (2, 3).

Paracetamol

Typickým představitelem potenciálně hepatotoxicky působících léčiv je jinak bezpečný a běžně užívaný paracetamol, jemuž je připisována až polovina veškerých (tedy nikoliv pouze iatrogeních) případů akutního jaterního selhání. Připomeňme, že toxický je až jeho metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzochinonimin) vznikající prostřednictvím cytochromu P450 2E1 (alkohol zde působí jako induktor a zvyšuje tak jeho koncentraci) či 3A4. U zdravých osob se síce tvoří z přibližně 10 % podaného celkového množství paracetamolu, ovšem tento vznikající produkt je záhy inaktivován cestou konjugace s glutathionem. U chronických alkoholiků či

např. u akutních intoxikací paracetamolem je množství glutathionu nedostatečné a toxicita NAPQI se tak zvyšuje. Vznikající chinonimin se kovalentně váže na buněčné struktury a v závažnějších případech vyvolává hepatocelulární nekrózu (na subcelulární úrovni jde o poškození mitochondrií a fragmentaci jaderné DNA). Její rozsah je však interindividuálně variabilní a rovněž závisí na přítomnosti komorbidit či dalších látek. Nově je též poukazováno na negativní vliv přítomných mediátorů zánětu, o čemž svědčí např. zvýšená toxicita v přítomnosti bakteriálního lipopolysacharidu či některých virů (3–7).

Kyselina acetylsalicylová

Výše rizika hepatotoxicity kyseliny acetylsalicylové (ASA) je uváděna jako závislá na velikosti podané dávky. Nicméně možným zkrslujícím faktorem je i určitá inklinace nemocných k poškození jater, jestliže trpí revmatickým onemocněním (zejm. systémový lupus erythematosus či juvenilní revmatoidní artritida), tedy stavem, kdy jsou právě vyšší dávky ASA užívány. Na klinické úrovni se jen zřídka projevuje ikterem, v histologickém nálezu bývají zjišťovány fokální nekrózy či hepatocelulární degenerace a na subcelulární úrovni je popisována dysfunkce mitochondrií vedoucí k hromadění nenasycených mastných kyselin až k mikrosteatóze. Tento stav je známý jako Reyův syndrom, jemuž v klinickém obraze dominuje metabolická acidóza, jaterní encefalopatie, hypoglykemie, koagulopatie a azotemie (8).

Nesteroidní antiflogistika

U nesteroidních antiflogistik lze směle hovořit o skupinovém účinku („class effect“),

příčemž dané riziko se pohybuje v různých studiích napříč různými látkami od 0,29 do cca 9 případů/100 000 osob. NSA jsou příčinou přinejmenším 10 % všech případů léky navozené hepatotoxicity (8). Hepatotoxicita přitom může probíhat asymptomaticky a transientně, nicméně stejně tak může mít i fulminantní průběh a skončit fatálně. Takto dle australské regulační autority působil např. v ČR nikdy neregistrovaný lumiracoxib, který pod obchodním označením Prexige byl jenom v Austrálii v období od jara do srpna roku 2007 příčinou osmi případů jaterního selhání (2 úmrtí, 2 transplantace).

Nejčastěji užívaný zástupce NSA je ibuprofen, neselektivně působící inhibitor cyklooxygenázy, jehož riziko hepatotoxicity je však velmi nízké (9). Podobně i druhý nejčastěji užívaný zástupce, diklofenak, je relativně velmi bezpečný. Při jeho podávání je však popisováno jak přímo hepatocelulárně toxické, tak i cholestatické poškození jater. S odkazem na rozsáhlou studii MEDAL porovnávající jeho účinnost a bezpečnost s etorikoxibem je však riziko hepatotoxických nežádoucích účinků velmi nízké (10, 11).

Jednoznačně k nejdiskutovanějším v poslední době patří preferenční COX-2 inhibitor, nimesulid, poprvé uvedený na trh v Itálii již v roce 1985. Otázka jeho možné hepatotoxicity byla otevřena již v roce 2002 finskou a posléze i španělskou regulační autoritou, které uváděly častější výskyt poškození jater v souvislosti s jeho užíváním. Z tohoto důvodu ostatně na svých územích zakázaly jeho užívání. Téhož roku byl nimesulid Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) zařazen na tzv. „Černý trojúhelník“, tedy seznam léčiv se zintenzivněným dozorem z hlediska bezpečnosti. O dva roky později pak vědecká Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) vydává své vyjádření, ve kterém uvádí, že po posouzení všech dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti je poměr přínosu a rizika přípravků obsahujících nimesulid pro systémové a lokální užití příznivý a frekvence závažných hepatálních nežádoucích účinků nimesulidu je považována za velmi nízkou. Opírala se přitom především o závěry rozsáhlé italské studie se 400 000 uživateli NSA (téměř 2 miliony vydaných receptů v letech 1997–2001). Závěrem bylo obecně konstatováno, že NSA riziko hepatopatie zvyšují

přibližně 1,4násobně. Nimesulid zvyšoval riziko jakýchkoliv hepatopatií 1,3násobně a těžkého poškození jater 1,9násobně (9). V roce 2011 je však všem přípravkům s obsahem nimesulidu na popud EMA odebrána indikace léčby bolestivé osteoartrózy; důvodem jsou výsledky novějších metaanalýz (8, 12) a počet hlášení nežádoucích účinků. V lednu letošního roku pak EMA (CHMP/382884) vydala závazné opatření, na základě kterého je možné nimesulid předepisovat jen v rámci krátkodobé léčby akutní bolesti (nanejvýš 15 dní) či u primární dysmenorey, a to pouze jako lék 2. linie.

I zde se jedná nejspíš o idiosynkratickou reakci, ovšem do souvislosti bývají dávány jaterní komorbiditidy či závažná systémová onemocnění a současná komedikace s potenciálně hepatotoxicky působícími látkami. Vzhledem ke své lipofilitě nimesulid výborně přestupuje skrz buněčnou membránu a posléze vstupuje do mitochondrií, kde může negativně interferovat s řadou elementárních buněčných procesů (buněčné dýchání, beta-oxidace mastných kyselin apod.) nebo urychlit programovanou buněčnou smrt, apoptózu (13).

Možnosti léčby

Obecně platí, že základem léčby je okamžitě vysazení toxicky působícího léku (v případě neznámé kauzality pak všech pro nemocného zbytných léků), observace a zahájení symptomatické léčby v případě potřeby. Užívání kortikosteroidů obvykle nepřináší výraznější účinek, nicméně mohou být užitečné u pacientů s doprovodnou hypersenzitivní reakcí. S výjimkou paracetamolu nemáme k dispozici žádná specifická antidota.

V souvislosti s intoxikací paracetamolem připomeňme též jeho maximální denní dávku (pro adultis: 4 g) a jeho antidotum, kterým je N-acetylcystein. Jelikož tato látka slouží především jako donátor sulfhydrylových skupin obsažených v aminokyselině cysteinu, která je následně využívána při syntéze endogenního glutathionu, jeho běžné užívání v expektoranciích nikterak neinterferuje s farmakologickým účinkem paracetamolu. Antidotum Fluimucil 20 % je navíc podáváno parenterálně a v řádově násobně vyšších dávkách. Indikováno je mj. rovněž při intoxikaci halogenovanými uhlovodíky či hepatotoxicky působícími houbami.

Literatura

1. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89: 806–815.
2. Lozano-Lanagran M, Robles M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity in 2011-advancing resolutely. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2011; 103: 472–479.
3. Jones DP, Lemasters JJ, Han D, Boelsterli UA, Kaplowitz N. Mechanisms of pathogenesis in drug hepatotoxicity putting the stress on mitochondria. *Mol. Interv.* 2010; 10: 98–111.
4. McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 1574–1583.
5. Roth RA, Ganey PE. Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity—two villains or one? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 332: 692–697.
6. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2012; 44: 88–106.
7. Singh BK, Tripathi M, Chaudhari BP, Pandey PK, Kakkar P. Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS. One.* 2012; 7: e34200.
8. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 5651–5661.
9. Traversa G, Bianchi C, Da CR, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003; 327: 18–22.
10. Combe B, Swergold G, McLay J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology. (Oxford)* 2009; 48: 425–432.
11. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, Connors LG, Yanqiong Z, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 356–362.
12. Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacopeidemiol. Drug Saf* 2008; 17: 1108–1112.
13. Monteiro JP, Martins AF, Lucio M, et al. Nimesulide interaction with membrane model systems: are membrane physical effects involved in nimesulide mitochondrial toxicity? *Toxicol. In Vitro* 2011; 25: 1215–1223.

Článek přijat redakcí: 10. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2012

MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz

