

10 Polekowe i toksyczne choroby wątroby

Większość leków, niezależnie od drogi podania, jest metabolizowana i/lub eliminowana przez wątrobę. Zwykle procesy te przebiegają bez zakłóceń, jednak w niektórych okolicznościach leki, a zwłaszcza ich metabolity, stają się przyczyną uszkodzenia wątroby. Uszkodzenie wątroby wywołane przez leki (*drug-induced liver injury* – DILI) jest zespołem objawów klinicznych, zaburzeń biochemicznych oraz zmian w obrazie histologicznym wątroby spowodowanych toksycznym oddziaływaniem leku głównie na hepatocyty, ale czasem także na komórki nabłonka dróg żółciowych, komórki gwiaździste, Browicza-Kupffera lub śródbłonka naczyń zatokowych.

DILI mogą naśladować każdą chorobę wątroby, włącznie ze zmianami ogniskowymi. Rozpoznanie stanowi poważne wyzwanie, nawet dla doświadczonych hepatologów, a powodem są nie tylko liczne fenotypy kliniczne, ale także brak swoistych testów diagnostycznych, konieczność wykluczenia wielu innych chorób wątroby i precyzyjna analiza czasu stosowania leków w kontekście wystąpienia pierwszych objawów chorobowych. Kliniczne spektrum DILI rozciąga się od bezobjawowych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych do rzadziej występujących, lecz potencjalnie śmiertelnych chorób, takich jak ostra niewydolność wątroby, marskość lub pierwotny rak wątroby. DILI stanowią duże obciążenie ekonomiczne, ponieważ czasowo uniemożliwiają wykonywanie pracy zawodowej, są częstą przyczyną hospitalizacji, a w najcięższych przypadkach wymagają wykonania transplantacji wątroby lub prowadzą do zgonu. DILI stanowią u dorosłych przyczynę 2-5% hospitalizacji z powodu żółtaczk i ok. 10% hospitalizacji z powodu ostrych zapaleń wątroby.

Znane są przypadki przerywania badań klinicznych nad dobrze zapowiadającymi się lekami z powodu DILI. Analizy pochodzące z wielu krajów dowodzą, że DILI są

najczęstszą przyczyną wycofywania z rynku już zarejestrowanych leków. Pomimo ustawicznego zaostrzania kryteriów dopuszczających leki do obrotu, nadal należy oczekiwać pojawiania się na rynku preparatów o wysokim potencjale hepatotoksycznym. Wynika to z faktu, iż wykrycie zdolności leku do poważnego uszkodzenia wątroby wymaga jego przebadania na populacji wielokrotnie większej od częstości występowania niepożądanego reakcji na dany lek. Tego warunku nie można spełnić w trakcie prób przedklinicznych. W tabeli 10.1 przedstawiono 30 leków najczęściej wywołujących DILI. Jeśli częstość występowania DILI odniesie się do liczby osób leczonych danym lekiem, to największe ryzyko hepatotoksyczności związane jest ze stosowaniem azatiopryny, chloropromazyny i infliksymabu. W krajach azjatyckich ostre uszkodzenie wątroby wywoływane jest najczęściej przez preparaty pochodzenia roślinnego. Zdecydowana większość przypadków DILI pojawia się nieoczekiwanie, ponieważ powstaje w mechanizmie idiosynkrazji, która nie jest cechą leku, lecz stanem nadwrażliwości pacjenta zależnym od czynników genetycznych i środowiskowych. Ciężkie uszkodzenia wątroby odnotowuje się nie tylko po lekach, których potencjalne działanie hepatotoksyczne jest dobrze znane, ale także po preparatach powszechnie uznawanych za bezpieczne, takich jak suplementy diety, produkty pochodzenia roślinnego lub leki dostępne bez recepty, jak ibuprofen czy metamizol.

Leki odpowiadają za ponad 50% przypadków ostrej niewydolności wątroby (ONW), które w 75% kończą się transplantacją wątroby lub zgonem. Poza acetaminofenem ostre uszkodzenie wątroby mogą wywoływać: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), amoksycyklina z lub bez kwasu klawulanowego, makrolidy, flukloksacylina, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwgruźlicze, sulfonamidy,

Tabela 10.1. Lista 30 leków najczęściej powodujących DILI przedstawionych w kolejności malejącej (spośród 3312 zgłoszonych przypadków zweryfikowanych w systemie RUCAM pochodzących z 6 międzynarodowych rejestrów)

Amoksycylina + kwas klawulanowy (333 przypadki)
Flukloksacylina
Atorwastatyna
Disulfiram
Diklofenak
Simwastatyna
Karbamazepina
Ibuprofen
Erytromycyna
Anaboliczne steroidy
Fenytoina
Sulfametoksazol + trimetoprim
Izoniazyd
Tiklopidyna
Azatiopryna/6-merkaptopuryna
Leki antykoncepcyjne
Flutamid
Halotan
Nimesulid
Walpronian sodu
Chlorpromazyna
Nitrofurantoina
Metotreksat
Rifampicyna
Sulfasalazyna
Pyrazynamid
Sole złota
Sulindak
Amiodaron
Interferon beta

sulfasalazyna, fenotiazyna, azatiopryna i chlorpromazyna.

Częstość występowania DILI jest trudna do określenia z powodu braku jednolitych kryteriów diagnostycznych i nieraportowania przez lekarzy niepożądanych działań leków, które nie pociągają za sobą poważnych konsekwencji. Według danych szwajcarskich 52-68% przypadków DILI nie było

uwzględnianych wśród rozpoznań widniejących na szpitalnych kartach informacyjnych. Inną przyczyną niedoszacowanej częstości DILI jest retrospektywny charakter większości badań, w których wiele przypadków DILI zostaje przeoczonych z powodu błędnej interpretacji wyników badań bądź objawów. Należy więc sądzić, że dane, którymi dysponujemy, stanowią zaledwie szczyt góry lodowej rzeczywistej częstości występowania DILI. W niewielu krajach prowadzi się regularne rejestracje przypadków DILI, a przykładami takich rejestrów są sieć DILIN w USA, rejestr RRHSS w Hiszpanii czy rejestr SADRAC we Francji.

Częstość DILI jest coraz większa, mimo syntetyzowania leków o mniejszym potencjale hepatotoksycznym niż ich prototypy. Przyczyną tego zjawiska jest wzrost preskrypcji leków i znaczne poszerzenie asortymentu lekowego. Zwiększenie częstości występowania DILI wiąże się także z wchodzeniem na rynek nowych terapii, czego najlepszym przykładem są leki biologiczne i inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (*immune checkpoint inhibitors* – ICI), które stwarzają istotne ryzyko uszkodzeń wątroby. Od 1997 do 2016 r. wycofano z rynku 8 leków z powodu występowania groźnych dla życia zdarzeń wątrobowych. Lekami tymi były: tolkapon, troglitazon, trowafloksacyna, bromfenak, nefazodon, ksimezagatran, lumirakoksyb i sitaksentan. W tabeli 10.2 wymieniono leki wycofane z rynku z powodu hepatotoksyczności oraz leki opatrzone etykietą ostrzegającą o potencjalnym niebezpieczeństwie dla wątroby.

Związkami toksycznymi dla wątroby mogą okazać się także liczne ksenobiotyki, obecne w szeroko rozumianym środowisku zewnętrznym, czyli miejscu wykonywania pracy zawodowej, gospodarstwie domowym i jego otoczeniu oraz w pożywieniu lub wodzie pitnej. Toksyny wątrobowe mogą wnikać do organizmu drogą pokarmową, przez płuca lub skórę.

Leki o bezpośredniej hepatotoksyczności i uszkodzające wątrobę w mechanizmie idiosynkrazji

W uproszczonej klasyfikacji DILI dzielą się na 2 kategorie, tj. powstające w wyniku

Tabela 10.2. Lista leków wycofanych z użycia z powodu hepatotoksyczności lub opatrzonych etykietą ostrzegawczą „niebezpieczne dla wątroby” i stosowanych ze szczególnych wskazań

Leki wycofane	Leki niebezpieczne dla wątroby	Leki do zastrzeżonego stosowania
Bromfenak	Acetaminofen	Trowofloksacyna
Troglitazon	Nefazodon	Felbamat
Pemolina	Pyrazynamid/ryfampicyna	Tolkapon
Ksimelgatran	Kwas walproinowy	
Lumarikoksyb	Bosentan	
Ketokonazol	Erlotynib	
Sitaksentan	Atomoksetyna	
	Sakwinawir	

bezpośredniej toksyczności leku (reakcje chemiczne) i w mechanizmie tzw. idiosynkrazji (nadwrażliwość immunologiczna). W praktyce klinicznej znacznie częściej mamy do czynienia z przypadkami DILI powstałego w mechanizmie idiosynkrazji.

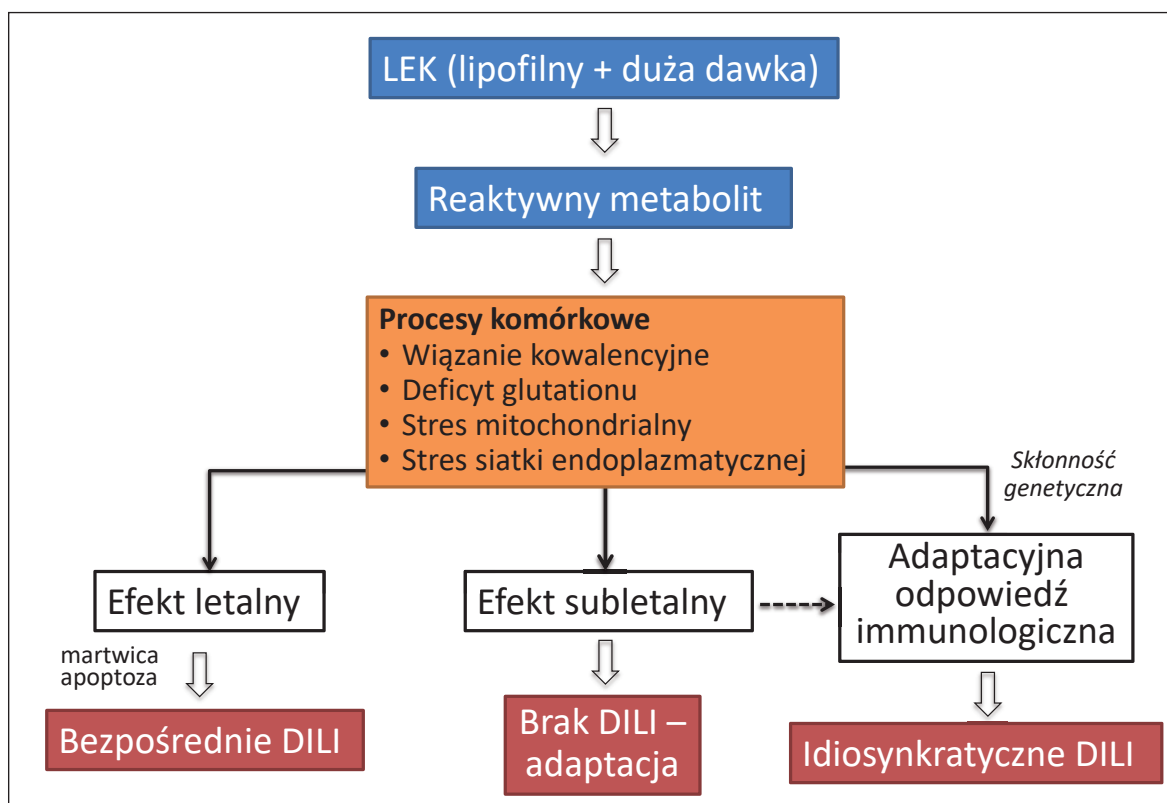
Warunkiem wystąpienia DILI jest metabolizm wątrobowy lipofilnego leku z wytworzeniem reaktywnego metabolitu (haptenu), który, tworząc kowalencyjne wiązania z różnymi cząsteczkami, zakłóca funkcjonowanie najważniejszych organelli komórkowych. Konsekwencją obecności związków chemicznych o takim charakterze jest z jednej strony utrata czynności lub zmiana wewnątrzkomórkowej lokalizacji białka, z drugiej zaś indukowanie odpowiedzi immunologicznej przez nowo powstały kompleks metabolitu lekowego z białkiem. Tak powstające reaktywne chemicznie związki indukują stres siatki endoplazmatycznej i stres mitochondrialny, z wytworzeniem wolnych rodników tlenowych, które są odpowiedzialne za martwicę komórki z powodu deficytu ATP i wzrostu przepuszczalności błon mitochondrialnych dla białek uszkadzających jądro DNA. Są to zjawiska wspólne dla bezpośredniej i idiosynkratycznej hepatotoksyczności leku. Dla manifestacji klinicznej DILI istotne są mechanizmy adaptacyjne, przeciwdziałające stresowi oksydacyjnemu. Jeśli mechanizmy te zawiodą, dochodzi do martwicy lub apoptozy hepatocytów (działanie bezpośrednie). W przypadku wydolnych mechanizmów antyoksydacyjnych ekspresja DILI jest hamowana, lecz u genetycznie predysponowanych osób może rozwijać się adaptacyjna odpowiedź immunologiczna wobec lekowych haptenu, typowa dla mechanizmu idiosynkrazji (ryc. 10.1).

Bezpośrednia hepatotoksyczność

Reakcje tego typu są przewidywalne, bowiem pojawiają się w sposób powtarzalny u większości osób, które zażyły wysoką, nieterapeutyczną dawkę leku. Przedział czasowy pomiędzy zastosowaniem leku a wystąpieniem objawów uszkodzenia wątroby jest zazwyczaj krótki, mierzony w godzinach lub dniach. Aktywność aminotransferaz w surowicy krwi rośnie od kilku do kilkuset razy ponad górną granicę normy (GGN), natomiast aktywność fosfatazy zasadowej przekracza tę granicę maksymalnie kilkukrotnie. W gwałtownie przebiegających reakcjach chemicznych śmiertelność jest wysoka, a w obrazie klinicznym mogą pojawić się także objawy uszkodzenia innych narządów, np. nerek lub szpiku kostnego. Niektóre leki mają zdolność kumulacji wątrobowej i uszkadzają narząd dopiero po osiągnięciu krytycznego stężenia toksycznego (np. amiodaron, metotreksat). Leki znane z bezpośredniej hepatotoksyczności zostały wymienione w tabeli 10.3.

Większość leków wykazujących bezpośrednią hepatotoksyczność nie jest obecnie stosowana (np. kwas taninowy). Niektóre preparaty ze względu na skuteczność terapeutyczną pozostają w użyciu, lecz w przypadku ich stosowania zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności, polegającej na przestrzeganiu dawek i systematycznym monitorowaniu funkcji wątroby (np. metotreksat, acetaminofen, L-asparaginaza, tetracyklina).

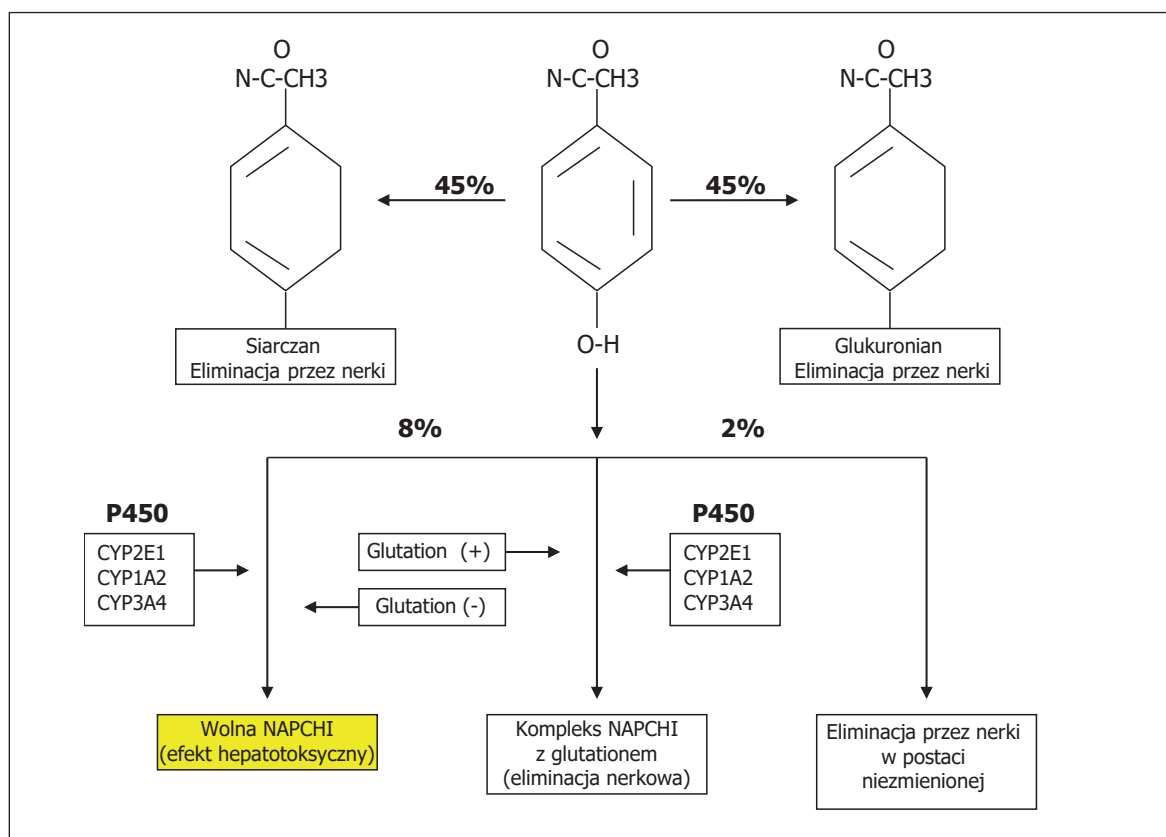
Najlepiej poznanym lekiem o bezpośredniej hepatotoksyczności jest acetaminofen (paracetamol). W niektórych krajach jest on najczęstszym czynnikiem etiologicznym ONW. W Wielkiej Brytanii z powodu przedawkowania acetaminofenu umiera rocznie od 200 do 500 osób, a przeszczepieniu



Ryc. 10.1. Schemat mechanizmu bezpośredniego i pośredniego (idiosynkrazja) uszkodzenia wątroby przez leki. Wspólną cechą bezpośredniej i idiosynkratycznej hepatotoksyczności jest produkcja w trakcie wątrobowego metabolizmu lipofilnego leku reaktywnych metabolitów tworzących wiązania kowalencyjne z białkami komórkowymi. Procesowi temu towarzyszy stres oksydacyjny siatki endoplazmatycznej i mitochondriów. Przetłumienie komórkowych mechanizmów obronnych prowadzi do martwicy lub apoptozy hepatocytów, natomiast powstrzymanie efektów stresu oksydacyjnego przez mechanizmy adaptacyjne prowadzi u genetycznie predysponowanych osób do immunologicznego uszkodzenia wątroby z lub bez objawów pozawątrobowych

Tabela 10.3. Leki bezpośrednio uszkadzające wątrobę

Lek	Komentarz
Acetaminofen (paracetamol)	W wielu krajach najczęstsza przyczyna ostrej niewydolności wątroby
Steroidy anaboliczne	Cholestatyczne uszkodzenie wątroby
Amiodaron	Mechanizm bezpośredni i idiosynkrazja
Azatiopryna Merkaptopuryna	Zwykle cholestatyczne zapalenie wątroby
Cyklosporyna	Cholestatyczne uszkodzenie wątroby
Kwas walproinowy	Toksyczne są duże dawki Zwiększona wrażliwość małych dzieci
Terapia HAART	Umiarkowany wzrost aktywności aminotransferaz bez żółtaczki
Heparyny	Umiarkowana hipertransaminazemia. Częściej w przypadku heparyny niefrakcjonowanej niż drobnocząsteczkowej
Kwas nikotynowy	Z powodu hepatotoksyczności rzadko stosowany w leczeniu hipertriglicydemii
Takryna	Stosowana w terapii choroby Alzheimera. Umiarkowany wzrost ALT bez żółtaczki u 20-30% leczonych
Statyny	Mechanizm bezpośredni i idiosynkrazja



Ryc. 10.2. Metabolizm wątrobowy acetaminofenu. Objaśnienie skrótu: NAPCHI – N-acetylo-p-benzochinoimina

wątroby poddanych zostaje z tego powodu 20-30 osób.

W wątrobie ok. 90% dawki acetaminofenu podlega sprzężeniu z kwasem glukuronowym i siarczanami, a następnie wydaleniu z moczem. Pozostała część leku metabolizują cytochromy P450, głównie CYP2E1 (w mniejszym stopniu CYP1A2 i CYP3A4). Ich produktem jest toksyczny metabolit N-acetylo-p-benzochinoimina (NAPCHI), który natychmiast łączy się z wątrobowym glutationem. Powstały koniugat nie wykazuje właściwości hepatotoksycznych i jest eliminowany przez nerki, natomiast wolny NAPCHI wiąże się kowalencyjnie z białkami mitochondrialnymi. Metabolizm acetaminofenu przedstawia rycina 10.2. W przypadku zażycia acetaminofenu w dawce uznawanej za toksyczną szlaki metaboliczne odpowiedzialne za glukuronizację i sulfonowanie zostają wysyczone. W warunkach tych znaczna ilość leku jest metabolizowana za pośrednictwem CYP2E1, co prowadzi do szybkiego wyczerpania zapasów wątrobowych glutationu i uszkodzenia hepatocytów przez NAPCHI. W warunkach fizjologicznych udział CYP2E1 w metabolizmie acetaminofenu nie przekracza 10%,

jednak w niektórych okolicznościach może być znacznie większy, np. u alkoholików lub osób stosujących leki o właściwościach induktorów enzymatycznych.

Pierwsze doniesienia potwierdzające hepatotoksyczne działanie tego leku zostały opublikowane w 1966 r. Uszkodzenie wątroby po acetaminofenie zwykle obserwuje się u osób zażywających ten lek przez kilka dni w dawkach dobowych powyżej 6-8 g. Zdarzają się jednak uszkodzenia wątroby już po dawkach na poziomie 2-4 g, lecz dotyczą one osób pijących regularnie alkohol, z innymi chorobami (np. nadczynnością tarczycy), zażywających jednocześnie inne leki, kobiet w ciąży lub osób wyniszczonych (deficyt glutationu!).

Idiosynkrazja

Idiosynkrazję charakteryzuje nieprzewidywalność, bez zależności wystąpienia i ciężkości uszkodzenia wątroby od wielkości dawki leku, niemniej DILI występuje rzadko, jeśli dobową dawką leku jest mniejsza od 50 mg. Przedział czasowy pomiędzy ciągłą ekspozycją na lek

Tabela 10.4. Leki powodujące DILI w mechanizmie idiosynkrazji (w porządku alfabetycznym)

Allopurinol	Leflunomid ^e
Amiodaron	Lizynopryl
Amoksylicyna/kwas klawulanowy	Metyldopa
Bosentan ^a	Minocyklina ^f
Dantrolen	Nitrofurantoina
Diklofenak	Pazopanib ^g
Disulfiram	Propylotiouracyl
Felbamat ^b	Pyrazynamid
Fenofibrat	Statyny
Fenytoina	Sulfonamidy
Flukloksacylina	Terbinafina
Flutamid ^c	Tiklopidyna
Halotan	Tolcapon ^h
Izoniazyd	Tolwaptan ⁱ
Lapatynib ^d	Trowafloksacyna ^j

^a Antagonista receptora endotelinowego – stosowany w nadciśnieniu płucnym.

^b Lek przeciwpadaczkowy.

^c Niesteroidowy lek o działaniu antyandrogennym – stosowany w leczeniu raka gruczołu krokowego.

^d Inhibitor kinazy tyrozynowej – stosowany w raku piersi i raku płuc.

^e Lek immunosupresyjny – stosowany m.in. w łuszczykowym zapaleniu stawów.

^f Antybiotyk z grupy tetracyklin.

^g Inhibitor kinazy tyrozynowej – stosowany w przerzutowym raku nerki i niektórych mięsakach tkanek miękkich.

^h Stosowany w leczeniu choroby Parkinsona.

ⁱ Antagonista receptora wazopresynowego – stosowany w niewydolności serca.

^j Antybiotyk z grupy chinolonów.

a pojawieniem się objawów toksycznych (tzw. okres utajenia lub latencji) jest zróżnicowany, wynoszący zazwyczaj od 1 do 8 tygodni, a w rzadkich przypadkach nawet 12 miesięcy. W razie ponownego zastosowania leku, który w przeszłości wywołał DILI w mechanizmie idiosynkrazji, ryzyko reakcji hepatotoksycznej jest duże, a uszkodzenie wątroby pojawia się szybko po kontakcie z lekiem i często przybiera cięższą od poprzedniej postać kliniczną.

W mechanizmie uszkodzenia wątroby główną rolę odgrywają „addukty” – kompleksy metabolitu lekowego z białkiem, którym najczęściej jest cytochrom metabolizujący dany lek. Są one transportowane z wnętrza na powierzchnię hepatocytu lub nabłonka przewodów żółciowych, gdzie uruchamiają odpowiedź immunologiczną typu komórkowego (rekrutacja limfocytów T i B), a po przeniknięciu do krwiobiegu pobudzają humoralną odpowiedź immunologiczną. Mechanizm ten powoduje pojawienie się we krwi

nieswoistych przeciwciał, skierowanych przeciwko zmodyfikowanym epitopom białkowym. Istotnym czynnikiem warunkującym rozwój idiosynkrazji jest polimorfizm częstotek głównego układu zgodności tkankowej (*human leucocyte antigen system* – HLA). Niektóre antygeny układu HLA mogą w sposób szczególny ułatwiać prezentację leku lub jego metabolitów komórkom immunokompetentnym. Dowiedziono, że chorzy z zapaleniem wątroby rozwijającym się w przebiegu leczenia chloropromazyną są w przeważającej większości nosicielami HLA-DR6, natomiast uszkodzeniu wątroby przez trójcykliczne leki przeciwdepresyjne sprzyja obecność HLA-A11. W silnie zróżnicowanym obrazie histologicznym wątroby stwierdza się nacieki z limfocytów i granulocytów kwasochłonnych, ziarniaki, ogniskową martwicę hepatocytów oraz komórkowy zastój żółci.

DILI w mechanizmie idiosynkrazji występują rzadko w stosunku do częstości zastosowań danego leku (0,1-0,01%), jednak lista leków odpowiedzialnych za takie reakcje jest długa i wciąż uzupełniana. Aktualnie w badaniach nad nowymi lekami ocenia się *in vitro* zdolność do tworzenia wiązań kowalencyjnych przez ich metabolity. Leki najczęściej obwiniane za DILI w tym mechanizmie przedstawiono w tabeli 10.4.

Wiele leków wywołujących immunologiczne uszkodzenie wątroby nie powoduje jednocześnie alergicznych reakcji układowych, co wiąże się z włączeniem mechanizmów adaptacyjnych odpowiedzialnych za tolerancję immunologiczną. Sprawność tych mechanizmów jest czynnikiem łagodzącym nasilenie DILI, a ich niewydolność prowadzi do rozległego uszkodzenia wątroby z objawami pozawątrobowymi. Należą do nich zmiany skórne, najczęściej pod postacią zwiewnej wysypki. W niektórych przypadkach obserwuje się zmiany martwiczo-złuszczające typowe dla zespołu Stevens-Johnsona lub Lyella. Innymi objawami alergicznymi są: gorączka, zapalenie ściegien, powiększenie węzłów chłonnych, eozynofilia obwodowa, trombocytopenia lub leukopenia (tzw. zespół DRESS – *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Leki, którym często towarzyszą uogólnione reakcje alergiczne, przedstawiono w tabeli 10.5.

Przyczyny pojawiania się DILI w mechanizmie idiosynkrazji są nadal słabo poznane.

Tabela 10.5. DILI z obecnością objawów pozawątrobowych

Fenotyp	Objawy/biochemia/histologia	Lek
DILI z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)	Objawy alergiczne dotyczące wielu narządów (wątroba, skóra, węzły chłonne, nerki, przewód pokarmowy, szpik kostny)	Leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) Allopurinol Diklofenak Fluorochinolony Halotan Sulfonamidy Leki przeciwwirusowe (newirapina, abakawir)

Spektrum czynników warunkujących ich występowanie jest zależne od pacjenta i stosowanego leku (zob. tab. 10.6).

Najgłośniejsze sensacje związane z DILI

Fialurydyna była pierwszym lekiem z grupy analogów nukleozydowych, który stworzono w celu leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Lek w badaniach na zwierzętach nie powodował uszkodzenia wątroby. W badaniu klinicznym przeprowadzonym w 1993 r. nieoczekiwanie doszło do zgonu 5 z 15 uczestników tego badania. Dwóch innych wymagało wykonania transplantacji wątroby. Przyczyną zgonów i transplantacji była niewydolność wątroby z towarzyszącą kwasicą mleczanową i hipoglikemią. Innymi obserwowanymi objawami były bóle i osłabienie mięśni, ostre zapalenie trzustki i neuropatie. Badania histologiczne wątrób ujawniły rozlane, drobnokropłowe stłuszczenie, deficyt glikogenu, cholestazę i proliferację przewodników żółciowych (uszkodzenie mitochondrialne). U części chorych uszkodzenie wątroby wystąpiło dopiero po zakończeniu stosowania leku.

Z powodu tych zdarzeń dalsze badania nad lekami przeciwwirusowymi z grupy analogów nukleozydowych zostały na długi okres wstrzymane. Pierwszym dopuszczonym do stosowania preparatem była lamiwudyna, która okazała się ważnym lekiem nie tylko w leczeniu infekcji HBV, ale także zakażenia HIV. Lamiwudyna i kolejne analogi nukleozydowe były już testowane na świstakach amerykańskich, bowiem są one jedynym modelem

zwierzęcym, który ujawniłby hepatotoksyczność fialurydyny. Od „katastrofy” związanej z fialurydyną obowiązkiem stało się wykonywanie testów *in vitro* ukierunkowanych na wykrywanie toksyczności mitochondrialnej. W badaniach klinicznych zwraca się też znacznie większą uwagę na wczesne objawy upośledzenia procesów metabolicznych, takie jak ogólne osłabienie i nudności, nie tylko podczas stosowania badanego leku, ale także do 3. miesiąca po zakończeniu terapii.

Troglitazon był pierwszym lekiem z grupy tiazolidinedionów, który zmniejszał zjawisko insulinooporności w wyniku pobudzania receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów typu gamma (PPAR- γ). Troglitazon w swojej strukturze chemicznej zawierał również resztę alfa-tokoferolu, która nadawała cząsteczce właściwości antyoksydacyjne. Z lekiem tym wiązano wielkie nadzieje w leczeniu cukrzycy, bowiem troglitazon nie stwarzał ryzyka hipoglikemii towarzyszącego stosowaniu insuliny lub tradycyjnych doustnych leków przeciwcukrzycowych. Sądzono też, że troglitazon będzie eliminował zaburzenia metaboliczne wywołane insulinoopornością, włącznie z prewencją powikłań sercowo-naczyniowych. John Gueriguian, przedstawiciel medyczny amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), wyraził opinię, zgodnie z którą troglitazon nie powinien być dopuszczony do szerokiego stosowania, powołując się na przypadki polekowego zapalenia wątroby i słaby efekt hipoglikemizujący leku. Firma Parke-Davis złożyła odwołanie od tej opinii do FDA, twierdząc, że w uzupełniających badaniach częstość występowania niepożądanych objawów podczas stosowania troglitazonu nie

Tabela 10.6. Czynniki wpływające na ryzyko rozwoju DILI

Czynnik	Przykłady leków	Komentarz
Geny	Fenytoina, sulfonamidy, halotan	Częste występowanie rodzinne
	Amoksycylina/kwas klawulanowy	Silna zależność od genotypu HLA
	Flukloksacylina, abakawir kwas walproinowy	Rodzinne występowanie; związek z niedoborem enzymów mitochondrialnych
Wiek	Izoniazyd, nitrofurantoina, halotan	Zwiększona częstość i większe nasilenie w wieku > 60 lat
	Kwas walproinowy, salicylany	Częściej u dzieci
Płeć	Halotan, minocyklina, nitrofurantoina	Częściej u kobiet
	Azatiopryna, amoksycylina/kwas klawulanowy	Częściej u mężczyzn
Dawka	Acetaminofen, aspiryna, niektóre leki ziołowe	Toksyczność zależna od stężenia leku we krwi
	Tetracyklina, takryna	Częściowa zależność od dawki
	Metotreksat, witamina A	Ryzyko włóknienia związane z wielkością dawki, częstotliwością dawkowania i czasem terapii
Inne leki	Acetaminofen	Wzrost toksyczności podczas stosowania izoniazydu, zidowudyny i fenytoiny
	Kwas walproinowy	Podczas stosowania innych leków przeciwdrgawkowych
Obecność przewlekłej choroby wątroby (WZW-B lub C)	Leki przeciwprótkowe, izoniazyd, pemolina, hykanton	Zwiększone ryzyko DILI
Stan odżywienia	Halotan, tamoksyfen, metotreksat	Zwiększone ryzyko DILI u osób otyłych
	Acetaminofen	Zwiększone ryzyko DILI u osób niedożywionych
Alkohol	Acetaminofen	DILI po mniejszej dawce, gorszy przebieg kliniczny
	Izoniazyd, metotreksat	Zwiększone ryzyko DILI
Wystąpienie DILI w przeszłości z innym lekiem niż obecnie zażywany	Izofluran, halotan, enfluran erytromycyna Diklofenak, ibuprofen, kwas tiaprofenowy Sulfonamidy, inhibitory COX-2	Opisano reakcje krzyżowe między tymi grupami leków; występują rzadko
Choroby współistniejące		
Cukrzyca	Metotreksat	Zwiększone ryzyko włóknienia
Infekcja HIV/AIDS	Sulfonamidy	Zwiększone ryzyko DILI
Niewydolność nerek	Tetracyklina, metotreksat	Zwiększone ryzyko DILI
Po transplantacji narządów	Azatiopryna, busulfan	Zwiększone ryzyko uszkodzenia naczyń

odbiegała od rejestrowanej u chorych otrzymujących placebo. Odwołanie to zostało rozstrzygnięte w styczniu 1997 r. przez panel złożony z 11 ekspertów na korzyść firmy farmaceutycznej, a J. Gueriguiana zwolniono ze stanowiska. Lek po zakończeniu badań przedrejestracyjnych został wprowadzony na rynek USA w marcu 1997 r. pod nazwą Rezulin®. Dr Solomon Sobel, ówczesny dyrektor FDA, w wywiadzie dla gazety „New York Times” twierdził, że objawy niepożądane związane ze stosowaniem troglitazonu są rzadkie i relatywnie łagodne. Również w Wielkiej Brytanii firma Glaxo Wellcome w lipcu 1997 r. otrzymała „zielone światło” od Medicines Control Agency (MCA) na sprzedaż leku pod nazwą Romozin®. Po pierwszych raportach o przypadkach ONW u pacjentów otrzymujących troglitazon zamieszczono na ulotce ostrzeżenie o niebezpieczeństwie poważnego uszkodzenia wątroby przez lek i nałożono na lekarzy stosujących ten preparat wymóg monitorowania aktywności enzymów wątrobowych w odstępach jednomiesięcznych. W maju 1998 r. zmarła z powodu ONW 55-letnia pacjentka, która była monitorowana zgodnie z zaleceniami FDA. Brak skuteczności monitorowania laboratoryjnego był tematem wystąpienia epidemiologa FDA – dr. Davida J. Grahama (marzec 1999 r.), w którym obwinił troglitazon za 430 przypadków niewydolności wątroby występujących w krajach, w których ten lek stosowano. Rok później (marzec 2000 r.) endokrynolog dr Janet B. McGill, która brała udział w badaniach Rezuliny®, napisała list otwarty do senatora Edwarda Kennedy’ego, oskarżając firmę farmaceutyczną o celowe pomijanie raportów dotyczących hepatotoksyczności troglitazonu i złą interpretację działań niepożądanych leku na etapie badań klinicznych. W tym samym miesiącu FDA wycofała troglitazon z rynku. Efektem stosowania troglitazonu były przynajmniej 63 zgony z powodu ONW. Zysk firmy Warner-Lambert ze sprzedaży leku wyniósł 2,1 mld dolarów. Pfizer, który wykupił udziały Warner-Lambert, ocenił koszty wycofania Rezuliny® na 136 mln dolarów, a w 2004 r. firma zdeponowała kwotę 955 mln dolarów z przeznaczeniem rekompensat dla poszkodowanych lub ich rodzin. Do 2009 r. zostały zaspokojone roszczenia sądowe w liczbie 35 tys. na ogólną kwotę ok. 750 mln dolarów. Po wycofaniu leku rozpoczęto intensywne

badania nad mechanizmami hepatotoksyczności troglitazonu. Ustalono, że lek uszkadzał wątrobę w wyniku produkcji toksycznych metabolitów, zawierających ulegający szybkiej oksydacji pierścień chromanu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) wraz z antybiotykami znajdują się na szczycie listy przyczyn DILI. NLPZ odpowiada za ok. 10% wszystkich przypadków DILI. Poszczególne NLPZ wykazują zróżnicowaną skłonność do generowania DILI i powikłanie to może wystąpić po długim okresie bezproblemowego zażywania leku (okres latencji może być dłuższy od 6 miesięcy). Niektóre leki z grupy NLPZ zostały wycofane z rynku ze względu na szczególną hepatotoksyczność ze skłonnością do generowania ONW z powodu produkcji wysoce reaktywnych metabolitów. Należą do nich bromfenak, ibufenak i benoksaprofen. Diklofenak jest najczęściej przepisywanym lekiem z grupy NLPZ, a istotny wzrost aktywności aminotransferaz podczas stosowania tego leku występuje u 3% leczonej populacji. Najmniejsze ryzyko uszkodzenia wątroby wydaje się towarzyszyć stosowaniu ibuprofenu. Celekoksyby są grupą leków stwarzających zagrożenia sercowe, jednak przedstawiciel tej grupy – lumirakoksyb – został wycofany z powodu hepatotoksyczności. Zagrożenia wątrobowe ze strony NLPZ podsumowano w tabeli 10.7.

Bromfenak został zaakceptowany przez FDA w 1997 r., lecz już rok później został wycofany z powodu groźnych uszkodzeń wątroby. Retrospektywna analiza 1195 chorych zażywających bromfenak wskazywała, że wzrost aktywności ALT wraz z wystąpieniem objawów grypopodobnych zwiastował ciężkie miąższowe DILI. Ryzyko rozwoju ONW u pacjentów zażywających bromfenak oszacowano na 1 : 10 tys. Bromfenak jest obecnie stosowany wyłącznie w postaci kropli do oczu.

Nimesulid z powodu hepatotoksyczności nie został wprowadzony na rynek w niektórych krajach, a w innych (również w Polsce) jest stosowany pod szczególnym nadzorem. Nie zaleca się stosowania tego leku dłużej niż 15 dni i w dawce nie większej niż 100 mg. Podobny los spotkał **sulindak**, z którym wiązano duże nadzieje w leczeniu polipów jelita grubego w związku z jego zdolnością do pobudzania