Lieková a herbálna hepatotoxicita: prehľad klinických klasifikácií

Mária Szántová, Jozef Sedlačko, Martina Jakabovičová

III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika Ladislava Dérera, Bratislava

Súhrn

Lieková hepatotoxicita (LHT) je dnes často podhodnotenou chorobnou jednotkou s významne narastajúcim výskytom. V ekonomicky rozvinutých krajinách patrí medzi najčastejšie príčiny akútneho hepatálneho zlyhania. Najviac ohrozenou skupinou sú ženy a osoby staršie ako 50 rokov. Práca sumarizuje diagnostiku a najčastejšie klasifikácie pri hodnotení liekovej hepatotoxicity (LHT) s dôrazom na inovovanú RUCAM klasifikáciu predstavujúcu zlatý štandard v diagnostike. Základný pilier diagnostiky LHT sa opiera o dôslednú liekovú anamnézu (časový súvis s podaním lieku), klinický a laboratórny obraz hepatocelulárneho, cholestatického alebo zmiešaného poškodenia s kvantifikáciou jednotlivých položiek vrátane diferenciálno-diagnostického vylúčenia iných chorôb pečene. Laboratórne testy na dôkaz imunopatologickej genézy LHT môžu napomôcť diagnóze, ich negatíva však LHT nevyklučuje. Určenie diagnózy vyžaduje vylúčiť všetky ostatné možné etiologické faktory.

Kľúčové slová: DILI network – LHT/lieková hepatotoxicita – RUCAM klasifikácia

Drug and herbal hepatotoxicity: an overview of clinical classifications

Summary

Drug induced liver injury (DILI) is often underdiagnosed disease with increasing incidence. In developed countries it belongs to the leading causes of acute liver failure. Risk groups are women and persons older than 60 years. The work summarizes the up to date information on diagnosis and mostly used classifications on DILI. It is quite often and serious complication of medicament therapy. DILI belongs to the most often cause of acute hepatic failure in the old age in developed countries. Diagnostic procedure includes medical history (time correlation with drug intake), clinical symptoms and blood tests. Laboratory tests may be helpful to specify immunopathogenetic origin, but negative results does not exclude diagnosis. The exclusion of other possible etiological factors is the crucial condition of diagnosis statement.

Key words: DILI/drug induced liver toxicity – DILI network – RUCAM classification

Úvod

Lieková hepatotoxicita (LHT) je pomerne častou a ne- zriedka závažnou komplikáciou medikamentózne- j liečby. Ešte stále je podhodnotenou chorobnou jednotkou, avšak s významne narastajúcim výskytom. Vo vyspe- lých západných krajinách (USA, Švédsko) je LHT najčas- tejšou príčinou akútneho zlyhania pečene. Vzhľadom na rozmanitú etiopatogenézu ako i klinickú manifestá- ciu zahŕňa široké spektrum klinických stavov a ochorení pečene, ktorých spoločným menovateľom je etiopato- genetický vzťah k podávanému lieku. Z výsledkov kli- nických databáz (DILI network, švédska, francúzska, španielska, islandská a pod) za posledné desaťročie je evidentné, že incidencia LHT významne vzrastá. Podľa súčasných literárnych údajov stúpla z 1–10/100 000 na 14–24/100 000 [1,2]. Počas hospitalizácie toto riziko vzrastá na 1/100 pacientov na interných oddeleniach.

Definícia

Lieková hepatotoxicita (LHT, tiež DILI – drug indu- ced liver injury) je definovaná ako poškodenie pečene spôsobené liekmi, bylinami alebo inými xenobioti- kami, príp. výživovými doplnkami (HILI – herbal indu- ced liver injury), ktoré vedie k abnormalitám pečeno- vých testov alebo k pečenej dysfunkcii po vylúčení inej etiológie. Podľa definície z roku 1990 boli za pra- hové hodnoty považované: zvýšenie transamináz (buď AST alebo ALT) alebo bilirubínu alebo ALP > 2 HHN (horná hranica normy) [3]. Keďže vyššie hodnoty ami- notransferáz sa vyskytovali u viac ako 20 % liekov, pra- hové hodnoty AST a ALT boli v neskorších klasifikáciách posunuté na hranicu 5-krát HHN. Súčasne platná definí- cia zahŕňa zvýšenie ALT alebo AST > 5-krát HHN bez prí- tomnosti príznakov, alebo vzostup alkalickéj fosfatázy > 2-krát HHN alebo zvýšenie hladiny bilirubínu > 2-krát

HHN spolu s akoukoľvek eleváciou ALT, AST. V prípade prítomných symptómov postačujú hodnoty AST alebo ALT < 5-krát HHN pre diagnózu LHT [4].

Etiopatogenéza a rizikové faktory

Z hľadiska vyvolávajúcich faktorov pozorujeme historicko-geograficky určité rozdiely, ktoré s pribúdajúcim časom strácajú na intenzite. Kým v USA a západnej Európe dominujú antibiotiká, antiepileptiká a psychofarmaká, v Ázii prevažujú bylinné produkty a výživové doplnky [5,6]. Jedným z najväčších rizikových faktorov je polyfarmácia s rizikom liekových interakcií, ktorá dosahuje najvyššiu mieru u osôb nad 60 rokov. Na základe metaanalýzy liekových interakcií u hospitalizovaných pacientov sa zistilo 0,3 fatálnych nežiaducich reakcií na 100 pacientov a 6,7 závažných nežiaducich reakcií na 100 pacientov [7]. Podľa odhadov nežiaduce účinky liekov vedú v USA k smrti 100 000 osôb ročne [8]. To stavia nežiaduce účinky liekov na 4.–6. miesto v príčinách mortality [9].

Podľa **mechanizmu poškodenia** rozdeľujeme lieky/toxíny na 2 skupiny:

- s **predpovedateľnou** (obligatórnou, priamou) hepatotoxicitou (HT) – poškodenie je závislé od dávky, manifestuje sa zvyčajne v priebehu niekoľkých dní
- s **nepredpovedateľnou** (fakultatívnou) HT, ktorá vzniká u predisponovaných jedincov (napr. špecifické varianty génov, alergia, komorbidita, malnutícia, alterácia imunitného statusu, lieková interakcia) a poškodenie nie je priamo závislé od podanej dávky a časový odstup môže kolísť od 1–8 týždňov až po 1 rok

Etiopatogenetické mechanizmy sú prevažne toxického (poškodenie vyvolané liekom alebo jeho metabolitmi) alebo imunopatologického charakteru (najčastejšie alergia, autoimunita).

Poškodenie spôsobuje buď samotný liek priamo alebo prostredníctvom **metabolitov** vznikajúcich pri biotransformácii v pečeni. Hlavné mechanizmy poškodenia sú: vyčerpanie redukovaného glutatiónu; kovalentná väzba na proteíny, lipidy alebo nukleové kyseliny, alebo indukcia peroxidácie lipidov. Dôsledkom je buď priame poškodenie štruktúry a funkcie základných bunkových organel (mitochondrie, endoplazmatické retikulum, cytoskelet, mikrotubuly, jadro) alebo nepriame (prostredníctvom aktivácie a inhibície signálnych kináz, transkripčných faktorov či gén-expresných profilov) [10]. Výsledný intracelulárny stres vedie k bunkovej smrti (apoptóze) alebo k edému a nekróze bunky [11]. Smrť hepatocytov je hlavný faktor, ktorý vedie k poškodeniu pečene. Cieľom poškodenia môžu byť aj iné bunky, ktoré tvoria súčasť pečene, napr. sinusoidálne endotelové bunky, bunky žľčovodov a pod.

Mechanizmus **imunitou spomedkovej cytotoxicity** nie je celkom objasnený. Predpokladá sa efekt prostredníctvom hapténov. Metabolit lieku metabolizovaný cytochrómom P450 funguje ako haptén, t. j. je schopný väzby na pečeňové bielkoviny, čím zmení samotný pro-

teín, ktorý imunitným systémom rozpoznaný ako cudzí vyvolá autoimunitne podmienený útok na hepatocelulárne zložky.

Faktory ovplyvňujúce patogenézu LHT

Výsledný efekt LHT vznikne kombináciou exogénnych a endogénnych faktorov (tab. 1). Samotný liek (t. j. typ lieku, dávka a dĺžka podávania) vyvolá HT pri spolupôsobení endogénnych a exogénnych faktorov. Najčastejšie sú LHT postihnuté ženy, osoby staršie ako 55 rokov, s polyfarmáciou, nadváhou alebo obezitou a nadmernou konzumáciou alkoholu. Chronická konzumácia alkoholu zvyšuje náchylnosť k LHT pri niektorých liečivách [12]. Značná časť odborníkov sa dnes zhoduje, že určité genetické odchýlky sú pravdepodobne najväčším rizikovým faktorom vzniku LHT [13]. Ide o asociáciu s určitými typmi HLA antigénov (napr. HLA-DRB1, HLA-DQA1* 0201 a pod) [14].

Klinický obraz

Klinická manifestácia LHT je veľmi rozmanitá a variabilná. Môže variovať od asymptomatickej elevácie pečeňových enzýmov až po fulminantné pečeňové zlyhanie. Niektoré lieky spôsobujú jeden typ poškodenia, iné môžu spôsobiť viaceré typy. Stanovenie diagnózy LHT nie je jednoduché. Klinický obraz a laboratórny nález závisia od etiopatogenézy (toxická, imunopatologická) a typu poškodenia pečene (hepatocelulárny, cholestatický, zmiešaný).

Hepatocelulárna LHT sa podľa závažnosti môže prejavovať ako:

- **asymptomatická** – izolované zvýšenie hodnôt aminotranferáz, cholestatických enzýmov (ALT, AST, ALP, GMT) alebo bilirubínu bez klinických príznakov
- **anikterická** akútna hepatitída: nauzea, vracanie, nechutenstvo, slabosť, malátnosť, bolesti brucha pod pravým rebrovým oblúkom, zvýšená teplota, hepatomegália a splenomegália; významné zvýšenie laboratórnych parametrov – prekračujúce dvojnásobok a viac-násobok hornej hranice referenčného rozmedzia
- **ikterická** hepatitída – významný vzostup laboratórnych parametrov, ikterus

Tab. 1. Endogénne a exogénne faktory modulujúce vznik LHT

endogénne faktory	exogénne faktory
pohlavie	alkohol
vek	komorbidita
etnikum	polyfarmácia
konštitúcia pacienta, výživa, hormonálny status	iné faktory hypoxie pečene: nadmerná fyzická záťaž, venostáza heparu a ďalšie
imunitný status	
genetické faktory	
komorbidita	

- **fulminantná** hepatitída, resp. fulminantné zlyhanie pečene

Cholestatická LHT má tendenciu pretrvávať pomerne dlho aj po vysadení lieku, čo pravdepodobne súvisí s tým, že regenerácia cholangiocytoz trvá dlhšie než u hepatocytov [11]. Pacienti s cholestatickým alebo zmiešaným typom poškodenia majú častejšie tendenciu prejsť do chronického ochorenia v porovnaní s hepatocelulárnou LHT. Podľa španielskych autorov u 5,7 % pacientov vzniká chronická LHT [15]. Závažnejší priebeh akútnej cholestatickej hepatitídy sa môže prejaviť pruritom, ikterom, hypocholickou stolicou a tmavým močom. V laboratórnom obraze je typické zvýšenie ALP, GMT a bilirubínu (prípadne žľových kyselín). Ultrasonografia ani ERCP nevykazujú morfológické zmeny vývodných žľových ciest. Pri **zmiešanej** LHT sa kombinujú príznaky hepatitického a cholestatického syndrómu.

Akútna LHT prebieha najčastejšie pod obrazom akútnej hepatitídy, menej často pod obrazom steatózy (nealkoholovej), steatohepatitídy, granulomatóznej hepatitídy, „čistej“ akútnej cholestázy (bez príznakov hepatitídy), zriedka cholangiolitídy a cholangitídy. Kým toxickú hepatitídu charakterizujú príznaky akútneho poškodenia pečene (hepatitický, prípadne pridružený cholestatický syndróm), imunoalergická hepatitída môže prebiehať pod obrazom syndrómu hypersenzitivity (horúčka, polyartritída, exantém, eozinofília atď).

Subakútna a chronická LHT sa prejavuje v rôznych formách s odlišným klinickým obrazom v dôsledku dlhodobého podávania lieku s nerozpoznaným hepatotoxickým účinkom alebo pri proťahovanom priebehu akútne vzniknutého ochorenia. Prebieha najčastejšie pod obrazom subakútnej alebo chronickej hepatitídy, proťahovanej alebo chronickej cholestázy, steatózy, fosfolipidózy alebo steatohepatitídy. Môže sa manifestovať formou rozličných vaskulárnych lézií, napr. perisinusoidálna fibróza, peliosis hepatis (drobné roztrúsené intraparenchýmové hematómy), veno-okluzívna choroba, Buddovho-Chiarho syndróm, hepatoportálna skleróza a pod. Chronická LHT môže viesť aj ku vzniku benígnych alebo malígnych tumorov pečene (napr. fokálna nodulárna hyperplázia, hepatocelulárny adenóm, karcinóm, angiosarkóm, cholangiosarkóm a iné).

Klasifikácia hepatotoxicity

Existuje niekoľko rýchlych klinických klasifikácií LHT: podľa priebehu, etiológie alebo laboratórneho syndrómu.

Klasifikácia LHT podľa **priebehu**:

- akútne (+ fulminantné) trvá dni až týždne, avšak vždy < 3 mesiace
 - subakútne trvá týždne až mesiace
 - chronické trvá > ako 3 mesiace
- Klasifikácia LHT podľa **etiológie**:
- očakávateľná (obligatórna toxicita lieku alebo jeho metabolitov) – súvisí s dávkou lieku
 - neočakávateľná (idiosynkratická reakcia, fakultatívna toxicita) – nesúvisí s dávkou lieku

Klasifikácia LHT podľa **laboratórnych parametrov** (tab. 2):

- cytolytický typ – ALT > 2-krát HHN alebo ALT/ALP > 5
- cholestatický typ – ALP > 2-krát HHN alebo ALT/ALP < 2
- zmiešaný typ – ALT aj ALP > 2-krát HHN alebo 2 < ALT/ALP < 5

Diagnostika

Časové kritéria

Diagnóza LHT je pomerne náročná a zložitá, lebo je založená na vylúčení všetkých ostatných možných etiologických faktorov. Klinický obraz sa spravidla nelíši od ochorenia pečene inej etiológie. Uvažovať o možnosti LHT je spravidla potrebné pri každom nepoznanom ochorení pečene v rámci prvej diferenciálnej diagnostiky. Stanovenie diagnózy LHT sa opiera o starostlivú anamnézu, ktorá sa zameriava na zistenie a dôkladné zdokumentovanie časovej súvislosti (časové kritériá) medzi podaním lieku a vznikom poškodenia pečene (tab. 3), resp. ústupom príznakov ochorenia po vysadení lieku.

Diagnostické kritéria

Diagnostické kritéria podľa typu LHT vychádzajú z Parížskych kritérií kauzality z roku 1985, publikovaných v roku 1993 (tab. 3) [3].

Pri **hepatocelulárnom** type LHT po vysadení lieku:

- pokles ALT ≥ 50 % v priebehu 8 dní – vzťah veľmi pravdepodobný
- pokles ALT ≥ 50 % > v priebehu 30 dní – vzťah pravdepodobný
- iné zmeny v hodnote ALT – vzťah nepravdepodobný
- Pri **cholestatickom** type LHT po vysadení lieku:
- pokles ALP a celkového bilirubínu aspoň > 50 % v priebehu 6 mesiacov – vzťah pravdepodobný
- pokles ALP a celkového bilirubínu < 50 % v priebehu 6 mesiacov – vzťah stredne pravdepodobný
- hodnoty ALP a celkového bilirubínu sú rovnaké alebo vyššie – vzťah nepravdepodobný

Hodnotenie kauzality

Jednou z najnáročnejších otázok LHT je hodnotenie kauzality. V literatúre sú popísané 3 prístupy určenia kauzality. Najstarší prístup predstavuje tzv. pozitívna provokácia, považovaná podľa Kochových postulátov za zlatý štandard, ktorá je v dnešnej dobe z etických dôvodov absolútne neprípustná. Druhá metóda, ad hoc

Tab. 2. Klinické formy liekovej hepatotoxicity (podľa CIOMS/RUCAM kritérií)

lieková hepatotoxicita	čas (týždne)	násobok ALT	R
hepatitická	↓ 2	ALT ↑ 2x	↑ 5
cholestatická	↓ 4	ALP ↑ 2x	↓ 2
zmiešaná	↓ 4	ALT ↑ 2x ALP ↑ 2x	2–5

R – (ratio) pomer ALT/ALP

Tab. 3. Akútna lieková hepatotoxicita – časové (chronologické) kritériá. Parížsky konsenzus, 1989.
Upravené podľa [3]

akútna hepatocelulárna HT: čas od podania lieku do objavenia sa reakcie					
podanie lieku u pacienta	vzťah pravdepodobný	vzťah možný		vzťah nepravdepodobný	
prvá liečba	od začiatku podávania 5–90 dní	od začiatku podávania < 5; 90 > dní	od ukončenia podávania > 15 dní	od začiatku podávania liek podávaný až po objavení sa reakcie	od ukončenia podávania > 15 dní (okrem pomaly metabolizovaných liekov)
opakovaná liečba	1–15 dní	> 15 dní	> 15 dní	liek podávaný až po objavení sa reakcie	> 15 dní (okrem pomaly metabolizovaných liekov)
akútna cholestatická alebo zmiešaná HT: čas od podania lieku do objavenia sa reakcie					
podanie lieku u pacienta	vzťah pravdepodobný	vzťah možný		vzťah nepravdepodobný	
prvá liečba	od začiatku podávania 5–90 dní	od začiatku podávania < 5; 90 > dní	od ukončenia podávania < 1 mesiac	od začiatku podávania liek podávaný až po objavení sa reakcie	od ukončenia podávania > 1 mesiac
opakovaná liečba	1–90 dní	> 90 dní	< 1 mesiac	liek podávaný až po objavení sa reakcie	> 1 mesiac

Tab. 4. Pôvodná CIOMS/RUCAM stupnica (1993)

typ LHT	hepatocelulárny		cholestatický		body
podanie	prvé	druhé	prvé	druhé	
čas od užitia po prvú reakciu	5–90 dní	1–15 dní	5–90 dní	1–90 dní	+ 2
	< 5; > 90 dní	> 15 dní	< 5; > 90 dní	> 90 dní	+ 1
reakcia po vysadení	≤ 15 dní	≤ 15 dní	≤ 30 dní	≤ 30 dní	+1
rizikové faktory	alkohol		alkohol alebo tehotenstvo		+1
	vek ≥ 55 rokov		vek ≥ 55 rokov		+1
priebeh	> 50% zlepšenie 30 dní		> 50% zlepšenie 180 dní		+2
			> 50% zlepšenie 180 dní		+1
	chýba informácia alebo žiadne zlepšenie				0
	zhoršenie alebo < 50% zlepšenie za 30 dní				-1
konkomitantá liečba	žiadna				0
	neznáma reakcia				-1
	známa reakcia				-2
	zdokumentovaná hepatotoxicita				-3
vylúčenie iných príčin	od úplne vylúčených				+2
	do pravdepodobne vylúčených				-3
predchádzajúca informácia o hepatotoxicite	reakcia neznáma				0
	publikovaná, ale neuvedená v príbalovej informácii				+1
	uvedená v príbalovej informácii o produkte				+2
provokácia inkriminovaným liekom	pozitívna				+3
	negatívna				-2

Tab. 5. Inovovaná RUCAM stupnica (2016). Upravené podľa [21]

typ LHT		hepatocelulárny		cholestatický		body
podanie		prvé	druhé	prvé	druhé	
čas od užitia po prvú reakciu		5–90 dní	1–15 dní	> 5–90 dní	1–90 dní	+ 2
		< 5; > 90 dní	> 15 dní	< 5; > 90 dní	> 90 dní	+ 1
alternatíva: čas nástupu od prerušenia lieku		≤ 15 dní (výnimka pre pomalých metabolizérov > 15 dní)			výnimka pre pomalých metabolizérov ≤ 30 dní	+1
reakcia ALT (ALP) po vysadení lieku		pokles ALT o ≥ 50 % do 8 dní				+3
		pokles o ≥ 50 % do 30 dní			pokles ALP o ≥ 50 % do 180 dní	+2
		nie sú informácie alebo pokračovanie v užívaní lieku			pokles ALP o < 50 % do 180 dní	+1
		pokles o ≥ 50 % po 30 dňoch			chýba informácia, perzistencia, vzostup alebo pokračovanie lieku	0
		pokles o < 50 % po 30 dňoch alebo opätovný vzostup				-2
rizikové faktory	alkohol	alkohol – súčasný príjem > 2 št. j./deň ♀, > 3 št. j./deň ♂			alkohol – súčasný príjem > 2 št. j./deň ♀, > 3 št. j./deň ♂	+1
		alkohol – súčasný príjem ≤ 2 št. j./deň ♀, ≤ 3 št. j./deň ♂			alkohol – súčasný príjem ≤ 2 št. j./deň ♀, ≤ 3 št. j./deň ♂	0
	gravidita				gravidita	+1
	vek	vek ≥ 55 rokov			vek ≥ 55 rokov	+1
		vek < 55 rokov			vek < 55 rokov	0
	priebeh		> 50% zlepšenie za 30 dní			> 50% zlepšenie za 180 dní
			> 50% zlepšenie za 180 dní	+1		
chýba informácia alebo žiadne zlepšenie				0		
zhoršenie alebo < 50% zlepšenie za 30 dní				-1		
konkomitantná liečba		žiadna alebo nie je známa				0
		konkomitantný liek s inkompatibilným časom nástupu				0
		konkomitantný liek s kompatibilným/predpokladaným časom nástupu				-1
		konkomitantný liek známy ako hepatotoxín s kompatibilným časom nástupu				-2
		konkomitantný liek s dôkazom účinku				-3
vylúčenie iných príčin		skupina I (7 príčin)	anti HAV IgM			
			hepatobiliárna USG			
			anti HCV, HCV RNA			
			anti HEV IgM, anti HEV IgG, HEV RNA			
			hepatobiliárna USG/FDU/endoUSG/CT/ MRI			
			alkoholizmus (AST/ALT ≥ 2)			
			nedávna akútna epizóda hypotenzie			
		skupina II (5 príčin)	komplikácie základného ochorenia (sepsa, metastázy, AIH, chronická hepatitída B/C, PBC, PSC, genetické choroby pečene)			
			infekcia potvrdená PCR a zmenou titra PL pre:			
			CMV			
			EBV			
			HSV			
			VZV			
			úplne vylúčené			
		vylúčených 7 príčin skupiny I				+1
		vylúčených 6 z 5 príčin skupiny I				0
		vylúčených menej ako 5 príčin skupiny I				-2
		alternatívna príčina vysoko pravdepodobná				-3
predchádzajúca informácia o hepatotoxicite		reakcia neznáma			0	
		publikovaná, ale neuvedená v príbalovej informácii			+1	
		uvedená v príbalovej informácii o produkte			+2	
odpoveď na neúmyselné podanie		zdvojnásobenie ALT po podaní lieku, ak pred podaním bolo ALT > 5× HHN			+3	
		zdvojnásobenie ALT po podaní lieku, podanom v čase 1. reakcie			+1	
		zvýšenie ALT ale menej ako pri 1. podaní			-2	
celkové skóre						

AIH – autoimunitná hepatitída PBC – primárna biliárna cholangitída PL – protilátky PSC – primárna sklerotizujúca cholangitída št. j. – štandardná jednotka alkoholu

prístup, nemá pevné pravidlá. Treťou najrozšírenejšou metódou je „Roussel Uclaf Causality Method“ – RUCAM klasifikácia z roku 1993 [3,6].

Historicky prvá štandardizovaná stupnica LHT – **NADRPS** (The Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale) bola navrhnutá v roku 1981 za účelom posudzovania nežiaducich účinkov liekov [16]. Bola široko používaná pre svoju jednoduchosť, jej nevýhodou bola nízka senzitivita [17].

RUCAM klasifikácia bola publikovaná v roku 1993 a vychádzala zo základov predchádzajúcej klasifikácie

CIOMS založenej na hodnotení kauzality (CAM – causality assessment method), ktorej základy položil Medzinárodný konsenzus o definícii LHT (Paríž 1989). V čase vzniku išlo o prvú klasifikáciu založenú na hodnotení kauzality, dodnes sa považuje za najprecíznejšiu klasifikáciu LHT. Predstavuje štandardizovanú skórovaciu metódu v diagnostike LHT so semikvantitatívnym hodnotením kauzality prostredníctvom priradenia bodov v jednotlivých doménach (tab. 4). Poskytuje objektívne a konzistentné hodnotenie s 86% senzitivitou a 89% špecifitou pri 93% pozitívnej a 78% negatívnej predik-

Tab. 6. Porovnanie klasifikácií LHT

NADRPS	skóre	CIOMS/RUCAM	skóre	RUCAM 2016	M&V	skóre	DDW-J	skóre
chronologické kritéria								
nečitateľnosť nástupu	-1 až +2	od lieku po nástup	+1 až +2	+1 až +2	od lieku po nástup	+1 až +3	od lieku po nástup	+1 až +2
priebeh reakcie	0 až +1	od prerušenia lieku	0 až +1	0 až +2	od prerušenia lieku	-3 až +3	od prerušenia lieku	0 až +1
		rizikové faktory	-2 až +3	0 až +1		3 až +3		-2 až +3
		vek	0 až +1				rizikové faktory	
		alkohol a gravidita	0 až +1	0 až +1			alkohol a gravidita	0 až +1
		konkomitantná liečba	-3 až 0	0 až -3				
vylúčenie iných príčin	-1 až +2	vylúčenie iných príčin	-3 až +2	-3 až +2	vylúčenie iných príčin	-3 až +3	vylúčenie iných príčin	-3 až +2
zotavenie	-1 až +2	predchádzajúca informácia	0 až +2		predchádzajúca informácia	0 až +2	predchádzajúca informácia	0 až +1
odpoveď na placebo	0 až +1	zotavenie	-2 až +3		zotavenie	0 až +3	zotavenie	0 až +3
koncentrácia lieku a monitoring	0 až +1				extrahepatálna manifestácia, raš, horúčka, artralgia, eozinofília, cytopénia	0 to +3	extrahepatálna manifestácia eozinofília	0 až +1
vzťah dávky	0 až +1							
predchádzajúca expozícia a skrížená reaktivita	0 až +1			0 až +2				
akýkoľvek objektívny dôkaz	0 až +1						DLST	0 až +2
odpoveď na neúmyselnú reexpozíciu				-2 až +3				
hodnotenie								
NADRPS		CIOMS/RUCAM		RUCAM 2016		M&V		DDW-J
≥ 9 definitívne		> 8 definitívne		≥ 9 vysoko pravdepodobné		≥ 18 definitívne		≥ 5 definitívne
5–8 pravdepodobné		6–8 pravdepodobné		6–8 pravdepodobné		14–17 pravdepodobné		3–4 pravdepodobné
1–4 možné		3–5 možné		3–5 možné		10–13 možné		≤ 2 nepravdepodobné
≤ 0 nepravdepodobné		1–2 nepravdepodobné		1–2 nepravdepodobné		6–9 nepravdepodobné		
		≤ 0 vylúčené		≤ 0 vylúčené		≤ 5 vylúčené		

CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences DDW-J – CIOMS/RUCAM scale in Digestive Disease Week Japan, 2004 DLST – liekový test lymfocyty stimulujúci M&V – Maria and Victorino Scale NADRPS – The Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale RUCAM – Roussel Uclaf Causality Assessment Method

tívnej hodnote [3]. Celkové skóre pôvodnej RUCAM sa pohybovalo v rozmedzí od -5 do +14 bodov, v súčasnej aktualizácii je rozsah širší od -9 do +14 bodov. Na základe konečného výsledku kauzálny vzťah medzi „škodlivou látkou“ a poškodením pečene hodnotíme ako vysoko pravdepodobný (≥ 9), pravdepodobný (6–8), možný (3–5), nepravdepodobný (1–2) alebo bez súvisu s podávaným preparátom (< 0). Pôvodná RUCAM klasifikácia však mala niekoľko limitácií.

Inovovaná RUCAM klasifikácia (2016) odstránila mnohé nedostatky a vyplnila medzery pôvodnej RUCAM klasifikácie (tab. 5). Nová RUCAM rozlišuje liekovú HT (DILI) a herbálnu toxicitu (HILI) a rozlišuje typ LHT (môže sa zmeniť v priebehu ochorenia). Inovácia priniesla presne definované sledovanie dynamiky enzýmov po vysadení lieku, taktiež doplnila posúdenie veku pacienta, špecifikovala exaktné dávku alkoholu a frekvenciu pitia a určila jasné smernice pre konkomitantnú liečbu. Zároveň vylučuje skórovacím systémom iné možnosti ochorenia pečene (EBV, CMV, HSV, HZV, HAV, HBV, HCV, HEV, ultrasonografia abdomenu a Dopplerovo vyšetrenie portálneho systému) a definuje neúmyselnú reexpozíciu lieku. Uvedené nedostatky mohli v konečnom dôsledku viesť k rozdielnym interpretáciám výsledkov [18,19]. Vek je rizikovým faktorom LHT, podľa niektorých štúdií je vyšší vek častejšie asociovaný s cholestatickou LHT, zatiaľ čo mladšie vekové skupiny majú tendenciu

k hepatocelulárnej LHT [20]. Inovovaná RUCAM zároveň redukovala interindividuálnu a intraindividuálnu variabilitu [21]. Je možné ju využiť v medzinárodných štúdiách vzhľadom na vysokú mieru validity.

Stupnica M&V (Maria a Victorino, 1997) zjednodušila používanie RUCAM, pretože použila len 5 hodnotiacich kritérií. Iniciačná štúdia zistila až 84% zhodu medzi stupnicou a odbornými stanoviskami [22]. Jej limitujúcim faktorom je dôkaz kauzálnej príčinnosti až po vykonaní pozitívnej provokácie, čo naráža na etické aspekty a v dnešnej dobe je takáto provokácia absolútne zakázaná [15]. Skutočnosť, že veľa registrovaných liekov nemá vôbec zdokumentovaný potenciál hepatotoxicity, limituje adekvátne hodnotenie LHT. Ďalšou limitáciou bolo často falošne negatívne hodnotenie cholestatickej LHT, keďže tento typ HT stupnica nezahŕňala [23].

V Japonsku navrhnutá klasifikácia **Digestive Disease Week Japan** (DDW-J; 2003) bola tiež odvodená od RUCAM klasifikácie s určitými modifikáciami [24]. Podľa niektorých autorov poskytuje lepšiu diagnostiku v porovnaní s pôvodnou RUCAM stupnicou [25]. Jej nevýhodou je, že zahŕňa in vitro stimulačný test lymfocytov (DLST) ako jedno z hodnotiacich kritérií, ktorého dostupnosť už aj v minulosti výrazne limitovala jej použitie v bežnej klinickej praxi. Testy in vitro využívajúce lymfocyty z periférnej krvi už v dnešnej dobe nemajú

Tab. 7. Dokumentovaná hepatotoxicita v niektorých krajinách na základe funkčných registrov

krajina rok	Španielsko 1994–2004	Švédsko 1970–2004	USA 2004–2007	Japonsko 1997–2006	India 1997–2008
počet prípadov	461	784	300	1676	313
priemerný vek	53	58	48	55	39,3
ženy (%)	49	58	48	56,3	42
ikterus (%)	71		73		65,5
hospitalizovaní (%)	53		54		78
úmrtie + transplantácia (%)	7	9,2	9	3,75	17,3
hepatocelulárne poškodenie (%)	55,9	52,2		59	NA
zmiešané poškodenie (%)	19,3	26,2		20	NA
cholestatické poškodenie (%)	21,4	21,6		21	NA
podané liečivá	antibiotiká (32 %)	antibiotiká (27 %)	antibiotiká (45 %)	antibiotiká (14,3 %)	anti TB liečivá (11 %)
	CNS liečivá (17 %)	NSAID (4,8 %)	CNS liečivá (15 %)	CNS liečivá (10,1 %)	antiepileptiká (11 %)
	svalovokostrové liečivá (17 %)		imunomodulátory (5 %)	diétne doplnky (10 %)	CNS liečivá (5,4 %)
	GI liečivá (10 %)		analgetiká (5 %)	protizápalové liečivá (9,9 %)	Dapsone (5,4 %)
	anti TB liečivá (7,2 %)			cirkulačný/respiračný systém (7,5 %)	
				bylinné prípravky (7,1 %)	

anti TB – antituberkulózne CNS – centrálny nervový systém GI – gastrointestinálne NSAID – nesteroidné antireumatiká/non steroidal antiinflammatory drugs

žiadny význam z hľadiska klinickej praxe. Porovnanie jednotlivých klasifikácií s ich výsledným hodnotením je zhrnuté v [tab. 6](#).

V USA vznikla v roku 2004 sieť **DILIN** (drug induced liver injury network) s centrálnou evidenciou LHT zúčastnených centier. Každý prípad LHT je posudzovaný 2 nezávislými hepatológmi, 3. hodnotiaci pochádza zo zaraďovacieho centra a osobne pozná pacienta. Odborníci majú k dispozícii 2–3 týždne na posúdenie a priradenie skóre, posudky sa zadávajú online. Jedenkrát mesačne sa koná telekonferencia za účasti 15–25 hepatológov, počas ktorej sa prezentujú pacienti, u ktorých sa nedosiahol konsenzus 3 posudzovateľmi pomocou emailov. Výsledné skóre hodnotenia je uvedené v [tab. 8](#). Porovnanie výsledkov niektorých funkčných registrov LHT zhŕňa [tab. 7](#) [1].

Špecifické testy by sa mali vykonať aj vtedy, ak máme silné podozrenie pre LHT. Provokácia s potencionalne toxickým liekom za účelom stanovenia diagnózy bola jednou z diagnostických metód v CIOMS/RUCAM kritériách, čo už dnes z etického hľadiska nie je prípustné [26]. V ojedinelých prípadoch sa však môže vyskytnúť neúmyselná opakovaná expozícia pacienta toxickému lieku. Alternatívnym spôsobom stanovenia diagnózy LHT a identifikácie jediného kauzálneho lieku sú ďalšie laboratórne **in vitro** testy. Liekový lymfocyty stimulujúci test (drug lymphocyte stimulation test – DLST) je jednou z najčastejšie používaných metód, najviac v Japonsku, kde je súčasťou DDW-J stupnice. Lymfocyty z periférnej krvi pacientov sú inkubované s rôznymi koncentraciami podozrivého lieku. Proliferatívna odpoveď lymfocytov sa hodnotí sledovaním vychytávania H tymidínu [24]. Špecifita DLST sa pohybuje len okolo 50 %, reakcia lymfocytov na podozrivý liek nemusí nutne súvisieť s poškodením pečene. Na Slovensku sa v nedávnej minulosti používal jeho predchodca – test blastickéj transformácie lymfocytov (LTT). Ďalšou možnosťou je test migrácie leukocytov (LMT), ktorý je výpovednejší v porovnaní s DLST. Uvedené testy môžu

byť pomôckou v stanovení diagnózy LHT a pri identifikácii kauzálneho liečiva, metodicky sú však pomerne náročné a ich výpovedná hodnota je veľmi nízka. Spoločlivý laboratórny test na jednoznačné potvrdenie kauzality vzťahu podávaného lieku a prítomného ochorenia pečene dnes nemáme k dispozícii. V dnešnej dobe v našich podmienkach in vitro testy využívajúce lymfocyty z periférnej krvi nemajú žiadny praktický význam v diagnostike LHT.

Histologické vyšetrenie pečene sa odporúča podľa FDA pri úvahe o autoimúnnej hepatitíde, ak dôjde ku vzostupu aminotransferáz napriek vysadeniu lieku, ak ALT neklesne o viac ako 50 % do 30–60 dní pri hepatitickej LHT od jej zistenia, alebo ak ALP neklesne o viac ako 50 % do 180 dní pri cholestatickej LHT a v prípade, že biochemické abnormality pretrvávajú viac ako 180 dní [12].

Klinické odporúčania pre LHT

LHT má široké spektrum prejavov od asymptomatických miernych biochemických abnormalít až po ťažkú ikterickú hepatitídu. Vo väčšine prípadov LHT sa očakáva zlepšenie po vysadení podozrivého lieku. Na druhej strane sa vyskytujú pacienti, u ktorých dôjde k zlepšeniu funkcie pečene i bez vysadenia suspektného lieku zrejme dôsledkom adaptačných mechanizmov. Preto je potrebné starostlivo posúdiť, či podozrivý liek je nutné vysadiť s prihliadnutím na jeho význam a indikáciu, t. j. zváženie cost/benefit.

FDA navrhla nasledovnú klasifikáciu typov LHT pre klinickú prax [tab. 9](#).

Pre **hepatotoxický** typ LHT, v ktorých je

- ALT > 8-krát HHN hocikedy alebo
- ALT > 5-krát HHN po dobu 2 týždňov
- ALT > 3-krát HHN v súvislosti s hladinou sérového bilirubínu > 2-krát HHN, alebo > 1,5-krát PT-INR [27]

Pre **cholestatický** typ LHT:

- ikterus asociovaný s poškodením pečene
- zvýšenie hladiny bilirubínu (> 3-krát HHN) alebo
- predĺženie PT-INR (> 1,5-krát HHN) [27]

Tab. 8. Parametre LHT v DILIn a výsledné skóre kauzality

parameter	násobok HHN/hodnota	
ALT a/alebo AST	> 5× HHN pri 2 nasledujúcich meraniach	
ALP	> 2× HHN pri 2 nasledujúcich meraniach	
celkový bilirubín	> 43 μmol/l a zvýšené ALT, AST alebo ALP	
INR	> 1,5 a zvýšené ALT, AST alebo ALP	
skóre kauzality	pravdepodobnosť LHT	opis
definitívna	> 95 %	bez pochybností
vysoko pravdepodobná	75–95 %	jasné dôkazy, ale nie definitívne
pravdepodobná	50–74 %	väčšina dôkazov podporuje kauzálny vzťah
možná	25–49 %	väčšina dôkazov bez kauzálneho vzťahu
nepravdepodobná	< 25 %	kauzálny vzťah veľmi nepravdepodobný
nedostatok dát	neurčené	chýbajúce dôkazy

Definitívne kritériá pre ukončenie podávania podozrivého kauzálného lieku nie sú arbitrálne stanovené, existujú však odporúčania. V prípade, že ALT je < 5-krát HHN a u pacienta nie sú žiadne prejavy ochorenia, je možné pokračovať v podávaní podozrivého lieku s dôkladným monitoringom. Ak hodnota ALT dosahuje > 8-krát HHN, je nutné ukončiť podávanie podozrivého lieku [11]. Na základe konsenzuálnej konferencie National Institute of Health v Bethesde bolo koncipované pravidlo podľa Hansa Zimmermana, skrátene podľa HYa (Hy's Rule) pre klinický manažment pacientov s LHT (tab. 10) [28]. Zvýšenie pečevých enzýmov (AST alebo ALT > 3-krát HHN alebo ALP > 1,5-krát HHN), v kombinácii so zvýšeným bilirubínom (> 3-krát HHN) kedykoľvek po začatí užívania nového lieku môže znamenať vážne poškodenie pečene. Z tohoto dôvodu je potrebné podávanie lieku ihneď ukončiť [29]. V prípade patologických hodnôt sérového bilirubínu, albumínu alebo protrombínového času (PT-INR) pri súčasne zvýšenej hodnote ALT je takisto vhodné ukončiť podávanie lieku. Štúdie švédskych a španielskych autorov ukázali, že hepatocelulárne poškodenie pečene s ikterom môže byť fatálne i napriek vysadeniu inkriminovaného lieku [13]. Na druhej strane mnohé lieky môžu vyvolať asymptomatické zvýšenie hladín pečevých enzýmov bez závažnej HT alebo len mierne zvýšenie transamináz (napr. statíny). V týchto prípadoch nie je nutné vždy vysadiť inkriminovaný liek.

Zlatým štandardom v diagnostike LHT je dnes inovovaná RUCAM klasifikácia z roku 2016. Má niekoľko priorít v porovnaní s ostatnými klasifikáciami. Ide o jedinú validovanú metódu, ktorá exaktne definuje rizikové faktory, zahŕňa rekurentný vzostup ALT/ALP, súčasnú komedikáciu a kvantifikovanou metódou vylučuje iné možné choroby pečene.

Záver

LHT je významne poddiagnostikovanou chorobnou jednotkou. Je potrebné hľadať možnosti ako zlepšiť kli-

nickú prax, a tým i prognózu pacientov s LHT. V súčasnosti odporúčame používať v diagnostike LHT inovovanú RUCAM klasifikáciu, ktorá dôsledne určí stupeň pravdepodobnosti HT a predstavuje dnes zlatý štandard v diagnostike LHT. Ide o jedinú validovanú metódu, ktorá sa uplatní najmä v klinických štúdiách, tiež v klinických databázach LHT. Umožňuje exaktné posúdenie LHT v prospektívnom sledovaní, retrospektívne skórovanie je menej presné. Riziko HT sa počíta individuálne pre jeden podávaný produkt. Koncipovaná je v prvom rade pre akútne idiosynkratické poškodenie pečene.

V bežnej klinickej praxi zostáva pri podozrení na LHT stále priestor pre použitie Hyových kritérií na prerušenie liečby podozrivým liekom. Dôležité je odlíšiť klinicky nevýznamnú transaminitídu od LHT. Exaktná definícia umožňuje odlíšenie uvedených 2 stavov a správne rozhodnutie, kedy je možné pokračovať v liečbe inkriminovaným liekom za prísneho monitoringu, a kedy je nutné liek vysadiť. Správne rozhodnutie umožňuje redukovať stúpajúci podiel fulminantného zlyhania pečene v dôsledku poškodenia liekmi, ktoré je dnes v západných krajinách najčastejšou príčinou urgentnej transplantácie pečene.

Aktuálnou výzvou pre Slovensko i Českú republiku je vytvorenie funkčnej klinickej databázy LHT s duálnym prínosom – záchranou životov spolu so zberom údajov o LHT. Podobné databázy fungujú v USA (DILIN), Švédsku, Španielsku, Francúzsku alebo na Islande. Stúpajúci podiel liekov, ako i kvantá generík a výživových doplnkov sú významným stimulujúcim faktorom práce na takýchto projektoch. Povinné hlásenia ŠUKLu o nežiadúcich účinkoch liekov legislatívne platné v SR i ČR neodrážajú reálnu situáciu o LHT, nakoľko v reálnej praxi je vysoké poddimenzovanie hlásení zo strany lekárov. Podľa údajov ŠUKLu v SR bolo v roku 2012 hlásených 966 podozrení na nežiaduce účinky liekov, z toho len 15 prípadov (1,55 %) súviselo s hepatálnym poškodením, čo neodráža reálny stav [30]. Na hláseniach sa podieľali farmaceutické firmy 31,6 %, zdravotnícki pracovníci 66,7 % a laici 1,8 %. V roku 2015 bolo hlásených v SR 8 prípadov hepatotoxicity a v roku 2016 9 prípadov, čo predstavuje 0,16 prípadov na 100 000 obyvateľov [31]. V ČR bolo v roku 2015 nahlásených 23 prípadov hepatotoxicity, z toho 9 hepatálnych zlyhaní a 4 akútne hepatálne zlyhania, v roku 2016 bolo 21 hlásení, z toho 4 hepatálne zlyhania. To predstavuje prevalenciu LHT 0,19, resp. 0,22 na 100 000 obyvateľov v ČR. Je preto potrebné hľadať nástroje na zlepšenie súčasnej situácie. Domnievame sa, že klinická databáza s možnosťou online konzultácie so skupinou špecializovaných hepatológov a spätnou väzbou by mohla byť prostriedkom na zistenie relevantných údajov o LHT.

Literatúra

1. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury. J Clin Exp Hepatol 2012; 2(3): 247–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2012.05.002>>.
2. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M et al. Drug-induced Liver Injury: Recent Advances in Diagnosis and Risk Assessment. Gut

Tab. 9. Lieková hepatotoxicita podľa FDA [32]

hepatitická LHT	cholestatická LHT
ALT > 8× HHN	ikterus
ALT > 5× HHN počas 2 týždňov	bilirubín-s > 3× HHN
ALT > 3× HHN + bilirubín-s > 2× HHN alebo INR > 1,5	INR > 1,5

HHN – horná hranica normy

Tab. 10. Odporúčania pre ukončenie liečby podľa Hy-a

hepatitická LHT	cholestatická LHT
ALT < 5× HHN a nie sú žiadne prejavy ochorenia	možno pokračovať v podávaní lieku
ALT > 8× HHN	ukončiť podávanie lieku
↑ALT + Bi + INR	ukončiť podávanie lieku

- 2017; 66(6): 1154–1164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313369>>.
3. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs – II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(11): 1331–1336.
4. Fontana RJ, Seef LB, Andrade RJ et al. Standardization of nomenclature and causality in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010; 52(2): 730–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23696>>.
5. Garcia-Gortez M, Robles-Diaz M, Ortega-Alonso A et al. Hepatotoxicity by Dietary Supplements: A Tabular Listing and Clinical Characteristics. *Int J Mol Sci* 2016; 17(4): 537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040537>>.
6. Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18(3): 249–257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2012.18.3.249>>.
7. Bates DW, Cullen DJ, Laird N et al. [ADE Prevention Study Group]. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implication for prevention. *JAMA* 1995; 274(1): 29–34.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200–1205.
9. Egan LJ. Mechanisms of Drug Toxicity or Intolerance. *Dig Dis* 2011; 29(2): 172–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000323881>>.
10. Shiano TD, Black M. Drug Induced and Toxic Liver Disease. In: Lawrence S, Friedman LS, Keefe EB. *Handbook of liver diseases*. 3rd ed. Saunders 2011. ISBN 978-1437717259.
11. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Suppl 2): S44–S48.
12. Chalasani N, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 950–966. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.131>>.
13. Andrade RJ, Robles M, Ulzurrun E et al. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. *Pharmacogenomics* 2009; 10(9): 1467–1487. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2217/pgs.09.111>>.
14. Aithal GP, Grove JL. Genome-wide association studies in drug-induced liver injury: step change in understanding the pathogenesis. *Semin Liv Dis* 2015; 35(4): 421–431. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1567829>>.
15. Andrade RJ, Robles M, Fernandez-Castaner A et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007; 13(3): 329–340.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239–245.
17. Garcia-Cortes M, Lucena MI, Pachkoria K et al. Liv SGSD-I. Evaluation of Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale in causality assessment of drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(9): 780–789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03655.x>>.
18. Hayashi PH. Drug-Induced Liver Injury Network Causality Assessment: Criteria and Experience in the United States. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 201. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17020201>>.
19. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007; 11(3): 477–505. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.003>>.
20. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N et al. Phenotypic Characterization of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: The Influence of Age and Sex. *Hepatology* 2009; 49(6): 2001–2009. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22895>>.
21. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci* 2016; 17(1): pii: E14. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms17010014>>.
22. Maria VAJ, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26(3): 664–669. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.510260319>>.
23. Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33(6): 949–952.
24. Takikawa H, Takamori Y, Kumagi T et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting. *Hepatol Res* 2003; 27(3): 192–195.
25. Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepatol Res* 2004; 30(3): 148–154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.hepres.2004.08.005>>.
26. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46(1): 1323–1330.
27. Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(3): 287–297. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f9764b>>.
28. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoevidencol Drug Saf* 2006; 15(4): 241–243. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pds.1211>>.
29. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: How often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the united states ? *Am J Gastroenterol* 2007; 102(3): 558–562. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01019.x>>.
30. Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.sk>>.
31. Štátny ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.cz>>.
32. U.S. Food and drug administration. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov>>.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.

✉ maria.szantova@kr.unb.sk

III. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica akademika
Ladislava Dérera, Bratislava
www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakcie 24. 8. 2017

Prijato po recenzii 30. 1. 2018