

KAZUISTIKA PACIENTKY S MANIFESTACÍ AKUTNÍHO POLÉKOVÉHO CHOLESTATICKÉHO POŠKOZENÍ JATER



PHARMDR. DAGMAR JANKOVSKÁ, PH.D.
ODDĚLENÍ KLINICKÉ FARMACIE NEMOCNICE NA HOMOLCE, PRAHA

Abnormality v jaterních funkcích vzniklé na podkladě expozice léčivu označujeme za léky indukované jaterní poškození (DILI).

S shrnutí epidemiologických studií ukazují, že incidence takovýchto sporů je poměrně malá,^{1,2} pokud však není poškození včas rozpoznáno a řešeno, může vést až k fatálním důsledkům spojených s fulminantním hepatálním selháním.

Klasifikace polékového poškození jater je v praxi založena zejména na interpretaci laboratorních vyšetření (cholestatické, hepatocelulární, smíšené) (**tabulka 1**), mechanismu toxicity (přímá, idiosynkratická, mitochondriální toxicita) nebo na základě histologického nálezu při jaterní biopsii (sinusoidální obstrukční syndrom, steatóza apod.).³

Tabulka 1. Orientační klasifikace typů polékového jaterního poškození na základě laboratorních hodnot (modifikováno dle 4,5)

Typ polékového hepatálního poškození	Laboratorní diagnostika	Vyšetření	Vybraná léčiva
Hepatocelulární	↑ALT > 3x		paracetamol diklofenak isoniazid flukonazol lisinopril rifampicin statiny kys. valproová
Cholestatické	↑ALP > 2x ALT/ALP < 2 bilirubin > 30 μmol/l		anabolické steroidy estrogeny azathioprin erythromycin/klarithromycin TCA irbesartan/losartan
Smíšené	↑ALP, ALT ↑bilirubin		TCA klarithromycin karbamazepin NSAIDs nitrofurantoin fenytoin klindamycin trimetoprim /sulfametoxazol verapamil
Fibrotické		biopsie	amiodaron methotrexát
Autoimunitní hepatitidy		biopsie	nitrofurantoin minocyclin

V naší práci prezentujeme kazuistiku ženy ve středním věku, u níž se klinicky manifestoval poměrně raritní nežádoucí účinek klarithromycinu. Na tomto případě bychom rádi demonstrovali orientační diferenciální diagnostiku, vlivy, které mohou projevy nežádoucího účinku částečně maskovat, a dynamiku celého procesu.

POPIS PŘÍPADU

Pacientka ve věku 49 let si stěžovala na týden trvající bolesti hlavy, které byly doprovázeny poruchami chování. S progresí choroby se u ní objevily křeče, zvracení a pacientka upadla do bezvědomí. Byla převezena rychlou záchrannou službou a hospitalizována na anesteziologicko-resuscitačním oddělení.

Na základě CT bylo diagnostikováno krvácení do mozku a oboustranný edém mozku, histologické vyšetření potvrdilo menangiom. Pacientka podstoupila neurochirurgickou operaci a ve stabilizovaném stavu s antiedematózní a analgetickou terapií byla přemístěna na jednotku intenzivní péče. Pro otok laryngu byla extubována a z tracheálního aspirátu byl kultivován *Staphylococcus aureus*. Na doporučení antibiotického střediska byla zahájena léčba vankomycinem i. v. Po třech dnech léčby nebylo pozorováno snížení zánětlivých markerů a mikrobiální nález ve sputu přetrvával. Podle CT plic se rozvinula oboustranná bronchopneumonie a na základě doporučení mikrobiologa bylo antibiotikum změněno na klarithromycin i. v. (Klacid). Po dvou dnech léčby makrolidovým antibiotikem došlo k elevaci jaterních enzymů a zvýšení hladiny celkového bilirubinu (**tabulka 2**). Vzniklo podezření na polékovou cholestatickou hepatitidu zapříčiněnou Klacidem. Klacid byl z terapie vyřazen a nahrazen linezolidem.

Souběžná medikace: Hydrocortison i. v., ACC a Ventolin inh., Ambrobene i. v., Concor ngs., Epanutin i. v., Fraxiparin multi s. c., Helicid i. v., Novalgín i. v., Seropram ngs., Dithiaden ngs.

DISKUSE

V klinickém obraze polékového cholestatického poškození jater způsobeného makrolidy se setkáváme s elevací jaterních enzymů, bilirubinu, a v první řadě jsou zvýšené hodnoty ALP a bilirubinu.^{6,7} Zvýšení hladin ALT, AST, GMT odráží poškození hepatocytů a drobných žlučovodů. Několikanásobné zvýšení GMT vede k po-

dezření na obstrukci žlučový cest nebo biliární koliku.⁸ Ultrazvukovým vyšetřením však bylo podezření na obstrukci žlučových cest vyvráceno. Dále jsou v obraze cholestatického poškození jater popsány gastrointestinální obtíže (zvracení, bolest břicha, nauzea, může se také objevit horečka). Popsán je i ekzematózní výsev, který však může často chybět. Pacientka byla léčena hydrokortisonem a bisulepinem, a proto mohou být některé typické příznaky cholestatického poškození jater maskovány. V krevním obraze je zřejmá eosinofilie 11,3% oproti hodnotám získaných dva dny před započatím léčby Klacidem (4,4 %).

ZÁVĚR

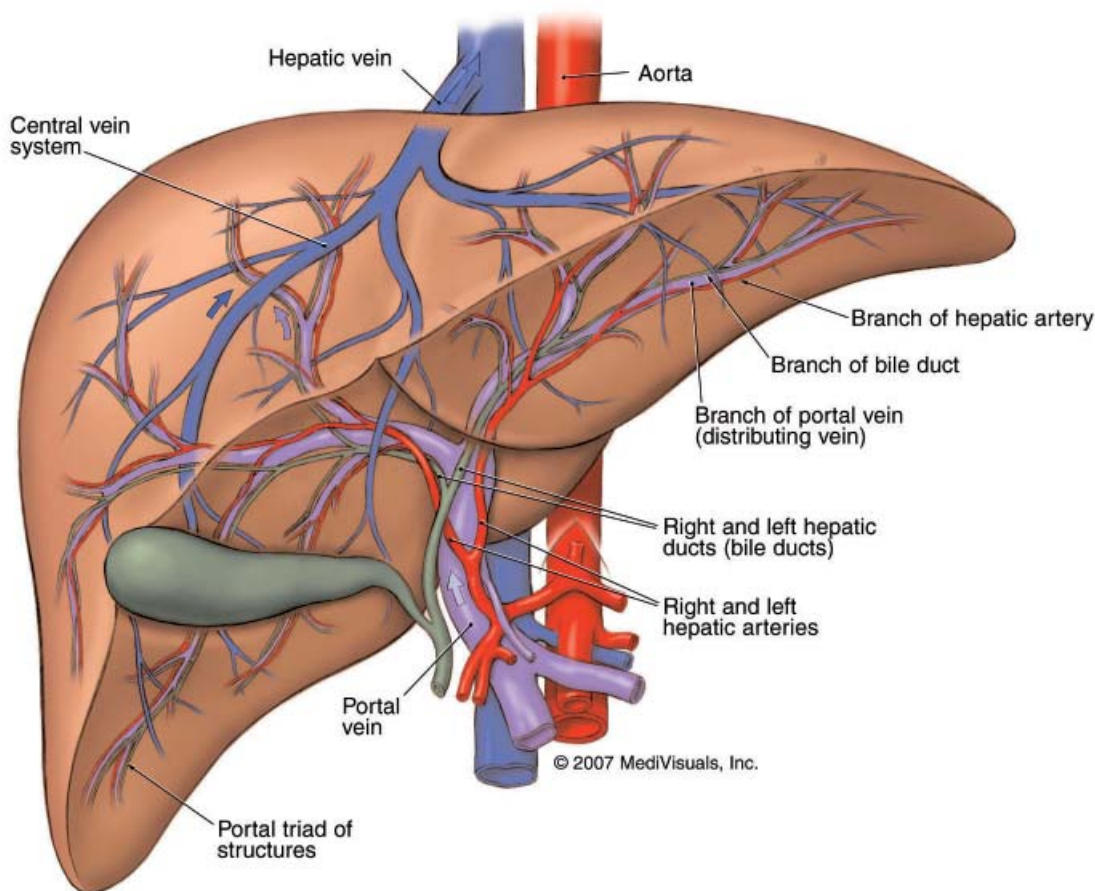
Vzhledem k následnému kontinuálnímu poklesu jaterních enzymů a hladiny bilirubinu, ke kterému došlo v následujících dnech po vysazení klarithromycinu, se domníváme, že šlo o polékovou reakci. V případě podezření na polékovou reakci je doporučováno podezřelý lék vysadit a sledovat příslušné biochemické parametry. Normalizace jaterních testů může trvat několik týdnů až měsíců. Dojde-li k poklesu ALP a/nebo celkového bilirubinu o 50% a více do 6 měsíců, je zde pravděpodobná kauzální souvislost s polékovým cholestatickým nebo smíšeným poškozením jater.⁹

Tabulka 2. Dynamika sledovaných biochemických parametrů naší pacientky v průběhu 10 dnů

Biochemické parametry	1. den léčby	3. den léčby	1. den po vysazení	3. den po vysazení	7. den po vysazení
Bilirubin celkový (3,0–21,0 μmol/l)	35,801	87,80	67,60	40,90	24,00
Bilirubin přímý (μmol/l)	-	-	39,80	20,60	12,30
ALT (0,15–0,73 μkat/l)	4,96	9,93	10,37	7,70	4,79
AST (0,10–0,66 μkat/l)	3,45	4,58	3,29	1,60	0,91
GMT (0,12–0,70 μkat/l)	22,78	37,90		50,40	45,00
ALP (0,62–2,40 μkat/l)	8,30	15,74	16,71	18,40	13,10

Literatura

1. Larrey D. Drug induced liver disease. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):77.
2. Abboud G, Kaplowitz N. Drug induced liver injury. *Drug Safety* 2007;30:277.
3. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international konsensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272–276.
4. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25, 1135–1151.
5. Masopust J. *Klinická biochemie, požadování a hodnocení biochemických vyšetření*, část I,II, Karolinum, Praha 1998.
6. Koda-Kimble MA. *Applied therapeutics: The clinical use of drugs*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009
7. Kulak-Ublick GA. *Drug-induced cholestatic liver disease*. In: Trauner M, Jansen PLM (eds.). *Molecular Pathogenesis of Cholestasis*. Austin/Texas: Landes Bioscience, 2001
8. Zima T a kol. *Laboratorní metody. Část 1. Biochemické metody. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. První vydání 2008 CDP-PL 2008, 8–9.
9. Hülek P, Hrubá I. *Poškození jater léky. Doporučené postupy pro praktické lékaře*. ČLS JEP 2002.



ilustrační foto: www.allwallpapersites.com