

Abstrakt

Játra jsou prvním orgánem, který přichází do kontaktu s živinami a cizorodými látkami po jejich vstřebání ve střevním traktu. Díky svému jedinečnému metabolismu a schopnosti některé látky biotransformovat se významně podílí na detoxikaci a vylučování škodlivých produktů metabolismu i xenobiotik, které organizmus denně požívá. Poškození jater způsobené xenobiotiky (léky a chemickými látkami zevního prostředí) je klinicky důležitou příčinou jaterních onemocnění, a pokud není včas rozeznáno, může vést až k jaternímu selhání. Téměř všechny léky mohou působit hepatotoxicky - primárně, nebo častěji sekundárně, prostřednictvím své proměny v toxický metabolit, procesem tzv. bioaktivace (Vessey, 1996, Dahm et al., 1996). Jejich toxické účinky přitom napodobují široké spektrum přirozeně se vyskytujících onemocnění jater u člověka, nejčastěji hepatitidu. Diagnóza toxického poškození jater vyžaduje především vysoce pojaté podezření, detekci konkrétní expozice, a často vyplyne až z vyloučení ostatních možných příčin onemocnění. Pacienti s potencionálně nebo prokázaně hepatotoxickou medikací vyžadují časté a pravidelné monitorování jaterních funkcí. Terapie je běžně nespecifická, poškození je většinou reverzibilní a ustupuje po promptním ukončení expozice. Pouze pro intoxikaci acetaminofenem je k dispozici specifické antidotum. V případě jinak neřešitelného jaterního selhání zůstává nezbytností transplantace jater.

Cílem této diplomové práce je přehledně shrnout současné znalosti o mechanismech hepatotoxicity, o hepatotoxických účincích některých často užívaných léků a možných preventivních opatřeních.

Abstract

The liver is the first organ that comes into contact with enterally absorbed nutrients and xenobiotics. Because of its unique metabolism and ability of biotransformation it can detoxify and excrete many toxic metabolic by-products and the toxins ingested daily by the organism. Xenobiotic-induced hepatic injury is a clinically important etiology of liver disease that, if not recognized, can lead to hepatic failure. Almost every drug can cause hepatotoxicity, mostly secondary to the production of a toxic drug metabolite, in a process known as bioactivation. Manifestation of drug hepatotoxicity often resembles a wide spectrum of natural human liver diseases, mostly hepatitis. The diagnosis requires a high index of suspicion and is often reached

only after the exclusion of other causes of hepatic injury. Patients who take medications that are known to be (potentially) hepatotoxic, need frequent and regular monitoring of liver functions. The treatment is often nonspecific, hepatic injury is mostly reversible and improves after the prompt discontinuation of the drug. A specific antidote is available only for acetaminophen intoxication. Liver transplantation may be necessary for patients whose liver failure does not resolve.

The aim of this diploma thesis is to review current knowledge about the mechanisms of hepatotoxicity, hepatotoxic effects of some frequently used drugs and possible preventive precautions.