

Hepatotoksyczność leków – mechanizmy sprawcze

Drug hepatotoxicity – evoking mechanisms

Krzysztof Gutkowski¹, Marek Hartleb¹, Ewelina Kamińska²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Biotechnologii Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Rzeszowskiego

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (6): 271–275

Słowa kluczowe: leki, hepatotoksyczność, idiosynkrazja, wątroba.

Key words: drugs, hepatotoxicity, idiosyncrasy, liver.

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Gutkowski, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kgutski@intertele.pl

Streszczenie

Większość leków jest metabolizowanych przez wątrobę, organ odpowiedzialny za procesy detoksykacji. Każdy lek ma własny szlak biotransformacji wykorzystujący jeden lub kilka cytozolowych bądź błonowych układów enzymatycznych. Efektem hepatotoksycznego działania leków jest głównie martwica hepatocytów, chociaż w niektórych przypadkach uszkodzenie może dotyczyć przewodów żółciowych, komórek śródbłonka naczyniowego lub komórek gwiaździstych. Istnieje wiele mechanizmów odpowiedzialnych za polekowe uszkodzenia wątroby i są one zaliczane do dwóch kategorii, tj. bezpośrednich reakcji chemicznych i reakcji idiosynkrazji. Niektóre z tych mechanizmów zostały dokładnie wyjaśnione, chociaż większość pozostaje nieznana. W niniejszej pracy przedstawiono problematykę polekowych uszkodzeń wątroby ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów sprawczych.

Wprowadzenie

Polekowe uszkodzenia wątroby (PUW) stanowią ważny problem kliniczny. Szacuje się, że są one przyczyną 2–5% hospitalizacji z powodu żółtaczki i ok. 10% przyjęć do szpitala z powodu zapaleń wątroby u dorosłych. Z badań populacyjnych przeprowadzonych we Francji wynika, że PUW pojawiają się w tym kraju u 14 osób na 100 tys. mieszkańców w ciągu roku. Godny podkreślenia jest także fakt, że PUW stanowią najczęstszą przyczynę ostrej niewydolności wątroby w krajach wysoko rozwiniętych [1, 2].

Leki jako substancje potencjalnie hepatotoksyczne uszkadzają wątrobę na drodze różnych mechanizmów sprawczych. Niewielka ich część została dokładnie poznana, a dogłębne wyjaśnienie większości z nich wymaga dalszych badań.

Abstract

The majority of drugs are metabolized by the liver, an organ responsible for detoxication. Each drug has its own pathway of biotransformation involving one or more cytosolic or membrane-bound enzymes. Most drug-induced liver injuries (DILI) result in hepatocyte necrosis however, some of them can comprise damage to the bile ducts, vascular endothelial cells or stellate cells. The mechanisms of DILI are divided into two fundamental groups, i.e., direct chemical reactions and idiosyncratic reactions. Some particular molecular mechanisms responsible for DILI have been explained, although there are many that are still unclear. In this review we discuss the issue of drug hepatotoxicity with special attention put on its mechanisms.

W niniejszej pracy przedstawiono problematykę PUW ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów hepatotoksyczności leków.

Rola wątroby w metabolizmie leków

Wątroba jest narządem odpowiedzialnym za wychwytywanie i metabolizm większości leków trafiających do organizmu. Związki te podlegają przemianom metabolicznym za pośrednictwem wielu enzymów błonowych oraz cytozolowych, głównie związanych z siatką endoplazmatyczną. Każdy lek ma specyficzny szlak biotransformacji, wykorzystujący jeden lub kilka układów enzymatycznych. Genetycznie uwarunkowane różnice w metabolizmie niektórych leków mogą stanowić przyczynę ich toksyczności.

Większość leków i ich metabolitów jest wydalana z organizmu przez nerki i/lub wydalana z żółcią, co

wymaga dobrej ich rozpuszczalności w wodzie, tymczasem wiele leków przyjmowanych drogą doustną wykazuje właściwości lipofilne i nie rozpuszcza się w wodzie. Przemiany metaboliczne zachodzące w wątrobie, określane mianem reakcji pierwszej i drugiej fazy, prowadzą do zmiany charakteru tych związków z lipofilnego na hydrofilny [3].

Reakcje pierwszej fazy

Podczas metabolizmu pierwszej fazy do lipofilnego leku przyłączane są grupy polarne w mechanizmie utleniania, redukcji lub hydrolizy. Ten typ reakcji katalizowany jest głównie przez rodzinę cytochromu P450 (CYP), do której należą związane z błonami hemoproteiny, zbudowane z apoproteiny i hemowej grupy prostetycznej [4–6]. Enzymy te zlokalizowane są na powierzchni cytoplazmatycznej siatki endoplazmatycznej hepatocytu. Zidentyfikowano ponad 30 izoform CYP, które zostały pogrupowane w rodziny oznaczone od 1 do 10 oraz podrodziny oznaczone literą i cyfrą, np. CYP2E1 [5, 6]. Rodziny CYP 4–10 są wysoce specyficzne dla metabolizmu związków endogennych, a ich aktywność nie jest indukowana przez związki egzogenne. Trzy rodziny, tj. CYP1, CYP2 i CYP3, uznaje się za najważniejsze dla wątrobowego metabolizmu leków [7, 8]. Spośród nich CYP3 wykazuje najbardziej rozległą aktywność metaboliczną, biorąc m.in. udział w eliminacji cyklosporyny, erytromycyny, ketokonazolu, lidokainy, fenobarbitalu i fenytoiny [9, 10].

Czynniki, które zwiększają aktywność CYP, mogą także zwiększać ryzyko toksyczności leku bądź to w wyniku spowolnienia jego konwersji do nietoksycznych metabolitów, bądź przemiany do związków bardziej toksycznych niż sam lek [11].

Reakcje drugiej fazy

Po przejściu zmian metabolicznych fazy pierwszej wiele leków nadal nie ma wystarczających właściwości hydrofilnych. Z tego powodu zostają one poddane przemianom fazy drugiej, polegającej na koniugacji z hydrofilną grupą polarną, np. kwasem glukuronowym, siarczanem, octanem, glicyną, glutationem lub grupą metylową. Proces ten przebiega wewnątrz cytoplazmy hepatocytu przy udziale transferazy glukuronianowej (UDP glukuronylotransferaza), sulfotransferaz lub transferazy glutationu, prowadząc do zmniejszenia aktywności farmakologicznej leku lub jego metabolitu z jednoczesnym zwiększeniem jego klirensu. Efektem działania tych enzymów jest wytworzenie nietoksycznych metabolitów gotowych do eliminacji, jednak w rzadkich przypadkach metabolity pochodzące z tych reakcji mogą odznaczać się wysoką toksycznością [3].

Czynniki wpływające na przebieg reakcji pierwszej i drugiej fazy

Do czynników, które w istotny sposób mogą modyfikować reakcje pierwszej i drugiej fazy, należą: dieta, wiek, inne leki, uwarunkowania genetyczne i choroby wątroby.

Dieta

Do pokarmów indukujących aktywność CYP należą: zielona sałata, brukselka, brokuły i grillowana wołowina [12]. Sok grejpfrutowy ma z kolei zdolność hamowania aktywności CYP3A [13, 14].

Przewlekłe spożywanie alkoholu zwiększa ok. 2-krotnie aktywność CYP2E1, jak również zmniejsza stężenie glutationu – ważnego kofaktora procesów detoksykacyjnych i antyoksydacyjnych, który chroni komórkę przed działaniem toksycznych metabolitów. Do leków znacznie zwiększających swój potencjał hepatotoksyczny w połączeniu z alkoholem zalicza się: acetaminofen, izoniazyd, metotreksat i witaminę A [15, 16].

Aktywność CYP może ulegać istotnym zmianom w zależności od zawartości białka w diecie i stanu odżywienia. Dieta bogatobiałkowa zwiększa, a ubogobiałkowa wraz z niedożywieniem zmniejsza aktywność CYP [17]. Poza tym głębokie niedożywienie, szczególnie u osób nadużywających alkoholu, zmniejsza stężenie glutationu.

Leki

Jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków może stanowić jeden z ważnych czynników wpływających na aktywność poszczególnych CYP, a więc pośrednio na losy metaboliczne leków. Jeden lek może hamować lub aktywować metabolizm innego [18]. Lista leków hamujących aktywność CYP jest długa, znajdując się na niej m.in. erytromycyna, klarytromycyna i ketokonazol. Do leków indukujących aktywność CYP należą: rifampicyna, leki przeciwdrgawkowe (fenobarbital, karbamazepina, fenytoina) i deksametazon. Aktywność CYP1A2 mogą ponadto indukować arylowe pochodne węglowodorów zawarte w dymie tytoniowym [19].

Kompetycyjna inhibicja CYP może prowadzić do groźnych dla pacjenta interakcji lekowych. Spektakularny przykład stanowi wystąpienie zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* w trakcie zażywania cisa-rydu, u chorych leczonych jednocześnie erytromycyną lub ketokonazolem (inhibitory CYP3A4). Indukcja i inhibicja enzymów drugiej fazy nie jest tak powszechna, jak w przypadku fazy pierwszej, chociaż znane są przykłady hamującego wpływu leków, np. chloropromazyny lub walproinianów, na przebieg tych reakcji.

Wiek

Generalnie uważa się, że wraz z wiekiem obniża się aktywność CYP [20, 21]. Dowodów potwierdzających tę tezę dostarczają obserwacje metabolizmu takich leków, jak: acetaminofen, nifedypina, lidokaina, propranolol, izoniazyd czy werapamil [3]. Zasada ta dotyczy wyłącznie enzymów biorących udział w reakcjach pierwszej fazy [22]. U osób starszych należy także uwzględnić mniejszą produkcję albumin, co może przekładać się na zwiększenie stężenia wolnej postaci leków, wchodzących w szlaki metaboliczne pierwszej i drugiej fazy.

Nadwyznaczającą ostrożność należy zachować w przypadku podawania leków noworodkom i niemowlętom, u których stopień wykształcenia szlaków metabolicznych może być niższy niż u dorosłych. Szczególne problemy w tej grupie wiekowej stwarzają salicylany.

Czynniki genetyczne

Badania populacyjne wskazują na istnienie licznych polimorfizmów CYP, które warunkują przyspieszenie, spowolnienie lub zupełny blok metabolizmu określonego związku [4, 23–25]. Zjawiska te zbadano dokładnie w rodzinie CYP2E1, odpowiedzialnej za metabolizm alkoholu etylowego, oraz CYP2D6 metabolizującego takie leki, jak chinidyna i metoprolol [26, 27]. Zróżnicowanie genetyczne izoenzymów CYP może tłumaczyć występowanie reakcji nadwrażliwości na niektóre leki. Polimorfizmy genetyczne enzymów biorących udział w reakcjach drugiej fazy odpowiadają zarówno za wzrost, jak i spadek aktywności tych enzymów, co w konsekwencji może prowadzić do uszkodzenia wątroby [28].

Choroby wątroby

Zarówno ostre, jak i przewlekłe choroby wątroby mogą wpływać na metabolizm leków. Zależnie od stopnia uszkodzenia wątroby aktywność CYP może być częściowo lub znacznie obniżona bądź też nie ulegać zmianie [29, 30]. Czynniki etiologiczne choroby wątroby nie wydaje się mieć większego znaczenia dla tego zjawiska. Aktywność enzymów uczestniczących w reakcjach drugiej fazy generalnie nie podlega istotnym zmianom w chorobach wątroby, chociaż w niektórych przypadkach ostrych uszkodzeń może dojść do wzrostu ich aktywności [31].

Mechanizmy hepatotoksyczności leków

Większość hepatotoksycznych efektów polekowych manifestuje się zmianami martwiczymi hepatocytów. Niektóre leki mogą jednak uszkadzać wybiórczo komórki śródbłonka naczyńowego, gwiaździste lub nabłonka małych przewodów żółciowych, powodując rozwój cholestazy [32]. Reakcje prowadzące do uszkodzenia ko-

mórek wątrobowych można podzielić na dwie zasadnicze kategorie, czyli:

- chemiczne,
- idiosynkrazji lub immunologicznej nadwrażliwości.

Reakcje chemiczne

Ten typ reakcji występuje prawie wyłącznie w warunkach ponadterapeutycznych dawek leku. Przedział czasowy między zadziałaniem czynnika sprawczego a objawami uszkodzenia wątroby jest zazwyczaj krótki. Aktywność aminotransferaz w surowicy wzrasta od kilku do kilkuset razy ponad górną granicę normy, natomiast aktywność fosfatazy zasadowej przekracza tę granicę maksymalnie kilkakrotnie [32]. W gwałtownie przebiegających reakcjach chemicznych śmiertelność jest duża, a niszczeniu podlegają nie tylko hepatocyty, ale także komórki innych narządów miękkich, zwłaszcza nerek.

Poznano co najmniej kilka mechanizmów prowadzących do uszkodzenia hepatocytów. Niektóre z nich są dobrze poznane, natomiast dogłębna znajomość innych wymaga dalszych badań. Wiadomo, że trwałe połączenie toksycznego metabolitu z organellami hepatocytu może zaburzać właściwe funkcjonowanie całej komórki i prowadzić do jej martwicy lub apoptozy [33].

Lek lub jego aktywny metabolit może upośledzać mitochondrialną β -oksydację kwasów tłuszczowych, zaburzając tym samym prawidłową aktywność enzymów łańcucha oddechowego. Konsekwencją tych reakcji są zmiany metaboliczne prowadzące do spadku produkcji adenosynotryfosforanu (ATP) i wzrostu wytwarzania wolnych rodników tlenowych o dużym potencjale hepatotoksycznym.

Lek może także blokować czynność przezbłonowych białek transportowych kanalıka żółciowego, co prowadzi do upośledzenia dokanalikowej sekrecji kwasów żółciowych lub fosfolipidów z wtórnym uszkodzeniem hepatocytów i cholangiocytów.

Znany jest również negatywny wpływ niektórych leków na przezbłonowy prąd wapniowy. Zaburzenia transportu jonów wapnia przez błony komórkowe upośledzają kurczliwość włókien cytoplazmatycznych i prowadzą do odcinkowych deformacji błony komórkowej (ang. *blebbing*), a w dalszym etapie do pęknięcia błony i lizy komórki.

Do uszkodzenia hepatocytu może dojść także na drodze stymulacji szlaku apoptozy przez lek lub jego metabolit. W tym przypadku lek odgrywa rolę liganda dla receptorów czynnika martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α) lub Fas [34, 35].

Leki wykazujące właściwości hepatotoksyczne nie są dopuszczane lub są wycofywane z rynku, np. chloroform, kwas taninowy czy troglitazon. Niektóre preparaty wykazujące właściwości toksyczne zależne od dawki

nadal pozostają jednak w użyciu, np. siarczan żelaza, dożylne postacie tetracyklin, L-asparaginaza, metotrek-sat czy acetaminofen.

Reakcje idiosynkrazji

Reakcje idiosynkrazji, czyli nadwrażliwości, charakteryzuje całkowita nieprzewidywalność wystąpienia PUW. Reakcje te są gatunkowo swoiste, a więc nie można ich przenosić na zwierzęce modele doświadczalne. Nie wykazano zależności między wielkością dawki a ryzykiem wystąpienia lub ciężkością objawów klinicznych PUW. Przedział czasowy między ekspozycją a pojawieniem się objawów toksycznych cechuje duża różnorodność, wynosząca zazwyczaj od 1 do 8 tyg. [32, 33]. Idiosynkrazja może rozwijać się na podłożu immunologicznym (nadwrażliwość) lub metabolicznym.

Polekowe uszkodzenie wątroby klasyfikowane jest jako reakcja immunologiczna, jeśli chorobie wątroby towarzyszą kliniczne i histologiczne objawy nadwrażliwości. W tym typie uszkodzenia wątroby biorą udział limfocyty T i B. U pacjentów mogą wystąpić: wysypka skórna, gorączka, bóle i zapalenie ścięgien, limfadenopatia, eozynofilia, trombocytopenia lub leukopenia (tzw. zespół DRESS; ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Obraz chorobowy przypomina czasem mononukleozę zakaźną z obecnością pobudzonych limfocytów. W skrajnie ciężkich przypadkach może wystąpić dermatologiczny zespół Stevensa-Johnsona. W razie ponownego zastosowania leku, który wywołał w przeszłości reakcję uczuleniową, objawy uszkodzenia wątroby powracają. W niektórych przypadkach można wykryć we krwi przeciwciała skierowane przeciwko natywnym lub zmodyfikowanym białkom wątrobowym [36].

Uważa się, że u podłoża reakcji nadwrażliwości leżą modyfikacje struktur komórek własnych spowodowane wiązaniami kowalencyjnymi aktywnego metabolitu lekowego z tkankami gospodarza lub krążące kompleksy białka z ksenobiotykiem (addukt) [37]. Idiosynkrazja immunologiczna jest więc efektem reakcji alergicznej, którą wywołuje aktywny metabolit lub addukt [38]. Osobniczo unikalna odpowiedź układu immunologicznego wyjaśnia, dlaczego hepatotoksyczność danego leku występuje nie u wszystkich, lecz tylko u niektórych pacjentów.

Innym czynnikiem warunkującym rozwój reakcji idiosynkrazji jest polimorfizm cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (ang. *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 chlorpromazyną są w większości nosicielami antygeny HLA-DR6, natomiast zapaleniu wą-

troby wywołanemu przez trójcykliczne leki przeciwdepresyjne sprzyja obecność antygeny HLA-A11 [39].

Uszkodzenie wątroby w mechanizmie nadwrażliwości należy do powszechnych przyczyn PUW, a lista leków mogących wywołać taką reakcję jest długa i wciąż uzupełniana. Do najlepiej znanych leków zdolnych do uszkodzenia wątroby w tym mechanizmie zalicza się: fenytoinę, amoksycylinę, sulfonamidy, diklofenak, sulindak lub hydrałazynę [40, 41]. W biopsji wątrobowym stwierdza się: nacieki z granulocytów kwasochłonnych, ziarniniaki zapalne, ogniskową martwicę hepatocytów oraz komórkowy zastój żółci [42].

Polekowe uszkodzenia wątroby o charakterze idiosynkrazji metabolicznej występują u pacjentów, których cechuje skłonność do produkowania toksycznych metabolitów ze związku macierzystego. Do leków, które mogą wywoływać tego typu reakcje, należą: ketokonazol, walproinian, izoniazyd i amiodaron. Odstęp czasowy między podaniem pierwszej dawki leku a wystąpieniem objawów klinicznych choroby waha się od kilku tygodni nawet do kilku miesięcy. Miejscem nieprawidłowych przemian metabolicznych jest hepatocyt. Nagromadzenie toksycznych metabolitów i ich wiązanie z białkami strukturalnymi komórki prowadzi do jej uszkodzenia i martwicy. Nie można także wykluczyć reakcji z udziałem komórek układu immunologicznego. W tym przypadku neoantygeny utworzone przez połączenie leku bądź jego metabolitu ze strukturami hepatocytu aktywują komórki immunokompetentne [43].

Piśmiennictwo

1. Sgro C, Clinard F, Ouazir K i wsp. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-5.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV i wsp. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
3. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther* 1995; 68: 385-424.
4. Smith G, Stubbins MJ, Harries LW, Wolf CR. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. *Xenobiotica* 1998; 28: 1129-65.
5. Peterson JA, Graham SE. A close family resemblance: The importance of structure in understanding cytochromes P450. *Structure* 1998; 6: 1079-85.
6. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DL i wsp. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12: 1-51.
7. Watkins PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 511-26.

8. Wrighton SA, VandenBranden M, Ring BJ. The human drug metabolizing cytochromes P450. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 461-73.
9. Ketter TA, Flockhart DA, Post RM i wsp. The emerging role of cytochrome P450 3A in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 387-98.
10. Wilkinson GR. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: Prediction of in vivo activity in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 475-90.
11. Walgren JL, Mitchell MD, Thompson DC. Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 2005; 35: 325-61.
12. Hakooz N, Hamdan I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab* 2007; 8: 9-15.
13. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. Effect of grapefruit juice on cytochrome P450 2A6 and nicotine renal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 522-30.
14. Dakovic-Svajcer K, Samojlik I, Raskovic A i wsp. The activity of liver oxidative enzymes after single and multiple grapefruit juice ingestion. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51: 304-8.
15. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 291-301.
16. Schiodt FV, Lee WM, Bondesen S i wsp. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 707-15.
17. Kurtovic J, Riordan SM. Paracetamol-induced hepatotoxicity at recommended dosage. *J Intern Med* 2003; 253: 240-3.
18. Flockhart DA, Oesterheld JR. Cytochrome P450-mediated drug interactions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000; 9: 43-76.
19. Poellinger L. Mechanistic aspects – the dioxin (aryl hydrocarbon) receptor. *Food Addit Contam* 2000; 17: 261-6.
20. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM, Wilson JA. Hepatic cytochrome P-4503A (CYP3A) activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1992; 64: 189-99.
21. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 275-83.
22. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22: 1-21.
23. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 323-9.
24. Dorne JL, Walton K, Renwick AG. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 203-16.
25. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S i wsp. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P450-2E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20 (1 Suppl): 25A-8A.
26. Marez D, Legrand M, Sabbagh N i wsp. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 193-202.
27. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333: 1118-27.
28. Seidegård J, Pero RW, Markowitz MM i wsp. Isoenzyme(s) of glutathione transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer: a follow up study. *Carcinogenesis* 1990; 11: 33-6.
29. Farrell G, Prendergast D, Murray M. Halothane hepatitis: Detection of a constitutional susceptibility factor. *N Engl J Med* 1985; 313: 1310-4.
30. Kenna JG, Satoh H, Christ DD, Pohl LR. Metabolic basis for a drug hypersensitivity: Antibodies in sera from patients with halothane hepatitis recognize liver neoantigens that contain the trifluoroacetyl group derived from halothane. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245: 1103-9.
31. Debinski HS, Lee CS, Panks JA i wsp. Localization of uridine 5'diphosphate-glucuronyltransferase in human liver injury. *Gastroenterology* 1995; 108: 1464-9.
32. Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 301-12.
33. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 755-74.
34. Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 459-75.
35. Hartleb M. Polekowe uszkodzenia wątroby. *Terapia* 2008; 16: 67-74.
36. Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP i wsp. Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 988-91.
37. Kenna JG, Jones RM. The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 1995; 81 (6 Suppl): S51-66.
38. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23 Suppl 1: 16-24.
39. Berson A, Freneau D, Larrey D i wsp. Genetic predisposition to drug hepatotoxicity. An exploratory study in 71 patients with drug-induced idiosyncratic hepatitis. *J Hepatol* 1994; 20: 336-42.
40. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826-32.
41. Larrey D, Vial T, Micaleff A i wsp. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-71.
42. Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 305-15.
43. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA i wsp. Predisposition to phenytoin hepatotoxicity assessed in vitro. *N Engl J Med* 1981; 305: 722-7.