

## AFEȚIUNILE HEPATICE INDUSE MEDICAMENTOS

Svetlana POSTORONCA - medic gastroenterolog,  
Loreta EȘANU - medic gastroenterolog, șef de secție gastroenterologie,  
Lilia CONAREVA - medic gastroenterolog,  
Veronica CAZACU - medic internist

IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”,  
secția gastroenterologie Chișinău, Republica Moldova.

**Rezumat.** În ultimii ani s-a realizat un progres considerabil în cercetarea, dezvoltarea și reglementarea medicamentelor, dar hepatotoxicitatea acestora rămâne a fi o problemă majoră la nivel mondial. Fiecare medicament poate produce consecințe nedorite, chiar și atunci când este utilizat în conformitate cu metodele standard sau recomandate de administrare. Riscul hepatotoxicității medicamentelor crește, dacă pacientul nu ține cont de caracteristicile și modalitățile specifice de administrare a lor, utilizează concomitent mai multe preparate medicamentoase sau practică auto tratamentul necontrolat sau abuziv. Hepatopatia indusă medicamentos prezintă o mare provocare pentru specialiști în procesul de evaluare a pacienților nu doar din cauza gravității sale potențiale, dar și a dificultății stabilirii diagnosticului definitiv, ținând cont de faptul, că la momentul actual nu există criterii sigure clinice, biologice, histologice de determinare a hepatopatiilor induse medicamentos.

**Cuvinte-cheie:** medicamente, hepatotoxicitate, leziunile hepatice.

### Summary. Hepatic diseases drug induced (presentation of clinical case).

Although in recent years major progress has been made in the research, development and regulation of drug, its hepatotoxicity continues to be a major global problem. Each drug can produce undesirable consequences, even when used in accordance with standard or recommended methods of administration. The risk of hepatotoxicity of drugs increases, if the patient does not take into account its characteristics and the specific methods of management, uses simultaneously several medicinal products and practices uncontrolled or abusive self-treatment. Drug-induced hepatitis presents a great challenge for specialists in the patient assessment process not only because of its potential severity, but also because of the difficulty of establishing the definitive diagnosis, given the fact that currently there are no reliable clinical, biological, histological criteria to determine drug-induced hepatitis.

**Key-words:** drugs, hepatotoxicity, liver injury.

### Резюме. Гепатические заболевания индуцированными лекарствами (презентация клинического случая).

Хотя за последние годы был достигнут значительный прогресс в исследовании, разработке и регулировании лекарственных средств, их гепатотоксичность остается одной из проблем глобального значения. Каждый лекарственный препарат может вызвать нежелательные последствия, даже при его использовании в соответствии со стандартными или рекомендованными методами введения. Риск гепатотоксичности лекарств повышается, если пациент не учитывает специфические особенности и способы их введения, использует одновременно несколько лекарственных препаратов, злоупотребляет ими или практикует неконтролируемое самолечение. Лекарственно-индуцированная гепатопатия представляет большую проблему для специалистов в процессе оценки пациентов не только из-за ее потенциальной тяжести, но также из-за сложности установления окончательного диагноза, учитывая тот факт, что на данный момент нет надежных клинических, биологических, гистологических критериев для определения лекарственно-индуцированного поражения печени.

**Ключевые слова:** лекарства, гепатотоксичность, поражения печени.

### Introducere

Leziunile hepatice induse medicamentos reprezintă hepatopatii cu divers tablou clinic/și histopatologic provocate de diverse medicamente, suplimente dietetice sau fitoterapeutice. Prevalența leziunilor hepatice induse medicamentos nu se cunoaște cu exactitate, deoarece acestea sunt diagnosticate cu dificultate și deseori tardiv. Conform statisticii mondiale, etiologia toxicomedicamentoasă în structura maldiilor hepatice constituie de la 0,7 până la 20%[6]. Afectarea ficatului de medicamente variază de la 3,9 - 6 la 100.000 pacienți[6,4]. Se cunosc circa 1000 de

remedii terapeutice cu potențial toxic hepatic. Datele raportate în mai multe zone geografice indică o creștere a leziunilor hepatice induse medicamentos de la dublarea lor până la o creștere de 11 ori în ultimele decenii. Creșterea leziunilor hepatice induse medicamentos (LHIM) pare a fi inevitabilă, ținând cont de utilizarea abuzivă a medicamentelor, procurarea medicamentelor fără rețete și tratamentul autoadministrat, utilizarea unor remedii neaprobate clinic, cum sunt substanțele biologice active, remediile fitoterapeutice, polipragmazia susținută de unii medici, prezența cofactorilor pentru dezvoltarea hepatotoxicității

ții. Ficatul reprezintă locul principal al metabolizării medicamentelor, fiind în mod particular susceptibil la acest tip de agresiuni. Se cunosc 2 mecanisme de bază ale lezării țesutului hepatic sub acțiunea medicamentelor: 1) intrinsec (previzibile, predictibile), dependente de doza medicamentului. 2) idiosincric (imprevizibile, nepredictibile) se dezvoltă la subiecții susceptibili, nu depinde de doza medicamentului. Mecanismele implicate în reacțiile imunoalergice sunt: reacții de hipersensibilitate de tip II, III, IV. LHIM îmbracă orice formă de leziune hepatică descrisă: 1) leziuni citotoxice 2) leziuni colestatice 3) leziuni steatozice-steatoza microveziculară, macroveziculară 5) leziuni fibrozante 6) leziuni tumorale 7) leziuni vasculare.

Diagnosticul LHIM este dificil de stabilit, deoarece în prezent nu există criterii sigure clinice biologice, histologice de determinare a acestora. Criterii sugestive pentru LHMI sunt cronologia apariției bolii, regresivitatea simptomatologiei la întreruperea tratamentului, recidiva după administrarea medicamentului, teren favorizant, asocierea medicamentoasă, excluderea altei etiologii a hepatopatiei [4,5,6].

Conform datelor statistice remedii de largă utilizare în Republica Moldova sunt antidepresanți triciclici și anxiolitice - medicamente curent utilizate în tratamentul sindroamelor depresive. În Franța cel mai răspândit și studiat antidepresant triciclic este amineptina, care răspunde de 80% dintre hepatitele datorate antidepresantelor. [3] Amitriptilina este un alt antidepresant triciclic de largă utilizare în Republica Moldova, susceptibil să determine leziuni hepatice predominant colestatice, dar se poate observa și un grad variabil de necroză. La baza acestor leziuni s-ar afla un mecanism imunoalergic [1,2,3]. Icterul apare la un interval foarte variabil, de la o zi până la 3 luni de la debutul tratamentului. La 1-2 luni după suprimarea tratamentului, icterul se remite. Recidiva hepatitei la reluarea tratamentului este promptă. **Benzodiazepinele** (diazepam) determină rareori afectarea hepatică, însă în unele cazuri provoacă ictere colestatice. [1] Icterul poate să apară de la câteva zile până la câteva luni de la debutul tratamentului.

**Prezentare de caz clinic.** Pacienta C.N. de 51 ani, a fost spitalizată în mod programat pe data 25.01.19 în secția gastroenterologie SCM "Sf.Arh.Mihail" cu diagnosticul la internare „Ciroza biliara primitivă.” La internare prezintă următoarele acuze: prurit cutanat persistent, icter cutanat, meteorism postprandial, majorarea în volum a abdomenului, dispnee la efort fizic minimal, slăbiciune generală, marcată, astenie fizică marcată, pierdere ponderală (10kg/6luni), cefalee, insomnie.

**Istoricul bolii:** Cunoscută cu patologia hepatică de etiologie neelucidată în decursul a 3 ani, fără monitorizare medicală. Din an. 2018 se accentuează sm. de coleastăză, apare pruritul cutanat. A fost exclusă etiologia virală a hepatitei (markerii virali hepatici obligatori negativi). Evaluarea imunologică a eliminat ipoteza unei afecțiuni autoimune (ANA, AMA, ASMA, antiLKM au fost negativi). În aprilie 2018 se stabilește diagnosticul de glomerulonefrită cronică difuză cu sm.nefritic, BRC st IV K/DOQI. Debutul simptomatologiei recente a fost cu 2 săptămâni anterior de când apare icterul cutanat, sm.astenovegetativ pronunțat, pruritul cutanat s-a accentuat. Cu aceste semne s-a adresat la medicul de familie. S-au efectuat testele de laborator: Indice Protrombinei-107%, fibrinogen - 3,6g/l, uree - 20,2 mmol/l, creatinina - 355 mcml/l, bilirubina totală - 180 mcml/l / bilirubina conjugată - 154 mcml/l / bilirubina liberă - 26 mcml/l, glicemia - 4,7 mmol/l, proba timol - 2,1, ALT - 73 u/l, AST - 65 u/l, GPT - 1632 u/l, FA - 713 u/l, Colesterol - 19,36 mmol/l. Hemograma: HB - 90 g/l, er -  $3,2 \times 10^{12}$ , trombocite -  $216 \times 10^9$ , leucocite -  $7,1 \times 10^9$ , Neosegm. - 1%, segm. - 76%, eozinofile - 4%, limfocite - 12%, monocite - 8%, VSH - 50mm/h. Ambulator a administrat *acid ursodeoxicolic 600mg/zi, sol. alerghostop 2ml, sol. diazepam 2ml 2-3 ori/zi, amitriptilina 25mgx3-4ori/zi, somnol* (la insomniile, neregulate nu putea specifica de câte ori/săptămână administra acest remediu), *lactofiltrum, ketosteril 6 tab/zi, irbersartan 150mg/zi, moxonidina 0,4mg/zi, furosemid 40mg de 3 ori/săptămână*. Se spitalizează pentru diagnostic și tratament.

**Statut social și medical:** căsătorită, are 1 copil sănătos. Anamneza erodocolaterală neagravată. Comorbidități: HTA - la moment administrează *irbersartan 150mg/zi, moxonidina 0,4mg/zi*, BPOC - acutizări frecvente. În 2014 - histerectomie (miom uterin). Fumătoare 20 țigarete/zi de 20 ani. Consum de băuturi alcoolice ocazional. Din relatăriile soțului, ulterior confirmate și de către pacientă - în decursul a 3 ani a administrat de sine stătător tinctură de odolean 25ml x 3-4ori/zi (cu scop de scăderea TA), din august 2018 neagă administrarea acesteia. La rînd cu aceasta, suferind de insomnie ultimii 3 ani administrea des remedii hipnotice (somnol) /benzodiazepine (diazepam), alprazolam. Dar timp de 1 an administrează necontrolat, nerespectând dozele și regimul de administrare remedii benzodiazepinele (diazepam), antidepresanți triciclici (amitriptilina) pentru insomnie, cât și pentru cuparea pruritului cutanat.

**Examenul obiectiv** relevă: icterul sclerotegumentar, leziuni de grataj, escoriații, zone de hiper-

pigmentare. Pacienta subponderala (IMC-18). Ganglionii limfatici nu se apreciază ca măriți. Edeme neînsemnate periferice pe gambe. Temperatura corporală -35,5°C. În regiunea fesieră se atestă infiltrate postinjecționale fără semne de inflamație locală (pacienta își administra zilnic, ambulator injecții i/m de diazepam, sol.alergostop). Sistemul respirator auscultativ: se determină murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară, unice raluri subcrepitante bazal bilateral. FR 19 R/min. SaO<sub>2</sub>96%. Sistemul cardiovascular: Zgomote cardiace ritmice. FCC- 60 b/min. Zgomotul II la Aortă accentuat. TA-140/90mm/Hg. Sistemul digestiv: Limba umedă cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum din contul ascitei. Ficatul-percutor (metoda Curlov) este apreciat cu dimensiunile 12x10x9cm, palpator marginea proemină cu 3-4 cm, semidură, suprafața netedă, sensibilă. Splina nu se palpează. Scaun oformat culoare obișnuită,o data pe zi. Sistemul urinar: micții libere porții mici,diureza – 1000ml /24h

Rezultatele investigațiilor paraclinice relevă următoarele: **Analiza generală a sângelui:** Hb - 70 g/l, er.- 2.48×10<sup>12</sup> /l, leuc.- 6×10<sup>9</sup> /l, tromb.- 246×10<sup>9</sup> /l, Ht- 21 %, nesegm. - 13%, segm. - 66%, limf. - 17%, monocite - 4 %, VSH - 74 mm/h. reticulocite - 17%. **Biochimia sângelui** - uree 24,51 mmol/l, creatinina 409,6 mcml/l, bil.tot. - 420,1 mcml/l, bil.dir. - 244,0 mcml/l, bil.indir. - 176,1 mcml/l, ALAT - 73,8U/L, ASAT - 70,0U/L, FA - 2445,0 U/L, GGTP - 991,9 U/L, K - 5.61 mmol/l, Na - 131,5 mmol/l, IP 111 %→93,6 %, proteina totală - 60,2 g/l, albumina - 32,3 g/l, glucoza - 3,93 mmol/l, amilaza - 65,4 U/L, proba cu timol - 3.9, colesterol - 21,97 mmol/l, trigliceride - 4,47mmol/l, Ca - 2,45 mmol/l, Fe seric - 25,7 mcml/l, LDH - 228,0 U/L, CK-MB - 20 U/L, FR - negativ, PCR - negativ,ASL-O – negativ. **Markerii hepatitelor virale** - AgHBs negativ, AntiHBs negativ, AntiHbcor sum negativ, AntiHCV sum negativ. **Markerii autoimuni:** Anti ANA IgG - negativ, AntiAMA IgG - negativ, AntiLKM IgG negativ, AntiASMA Ig G negativ. **IgG** - 8,82 g/l (N 5,52-16,31g/l), **IgM** - 1,15 g/l (N 0,33-2,93g/l), **IgA** - 1,91 g/l (N 0,65-4,21g/l). **Eritropoietina** - 1,0mIU/ml (N 4,0-27,0Miu/ml) **HIV** – negativ.**Echilibrul acido-bazic** ph - 7,197, CO<sub>2</sub> - 34,53 mmHg, Po<sub>2</sub> - 36,3mmHg, HCO<sub>3</sub> - 13,1mmol/l, BE(B)= - 13,8 mmol/l, BE(ecf) = -15,0 mmol/l, mOsm - 266,5 mmol/kg, Lac - 1,09 mmol/l.

**Analiza generală a urinei:** culoare galbenă, turbure, proteine 1g/l, densitatea 1015, ph 5, glucoza negativ, leuc 7-9 c/v, mucozități +++, săruri urati +++, bacterii +++,bilirubinurie. **Diastaza urinei** 32,3u/l. **Urocultura** - steril.

**Ecografia organelor interne** relevă hepatomegalie, ecogenitate brusc sporită a parenchimului hepatic. Semne HTP nu se determina.În cavitatea abdominală – lichid liber cantitate mică. Litiază biliară. Căile biliare intrahepatice și extrahepatice nu sunt dilatate. Ecoscopic - semne de insuficiență renală.

**VideoEGDS:** Esofagită de reflux gr II (S-M). Insuficiența cardiei. Gastropatie congestivă formă blânda corp gastric. Reflux biliar entero-gastric.

**Fibroscan** la 22.01.19: concluzie: F2 - F3.

**RMN abdomen 30.10.18** relevă hepatomegalie ușoară, ascita, colecistita cronică acalculoasă, chist renal pe stîngă.

Astfel în baza rezultatelor obținute în contextul clinic și anamnetic (administrarea remediilor psihotrope necontrolate, nerespectând dozele și regimul de administrare, timp îndelungat, asocierea medicamentoasă), prezența sindromului de colestaza, sindromului citolitic, lipsa sindromului hepatopriv, lipsa semnelor certe de HTP, excluderea altor hepatopatii de geneza virală, autoimună a fost stabilit diagnosticul clinic de **Hepatită cronică medicamentos-indusă (posibil benzodiazepine /antidepresante triciclice), varianta colestatică, activitate minimală, cu grad de fibroză F2-F3. Concomitent:** Pancreatită cronică recidivantă acutizare dereglarea funcției exocrine. Colecistită cronică calculoasă. BRGE Esofagita de reflux gr. II(S-M). Glomerulonefrită cronică difuză. Sindrom nefritic. BRC st IV K/DOQI. Anemie cronică renală grII. HTA nefrogenă.

**Tratament administrat:** terapia cu corticosteroizi (prednisolon 40mg/zi p.o), perfuzii de aminoacizi(arginina), pentoxifilina, ademetionina, detoxifiante, corectia echilibrului acido-bazic, adsorbante intestinale, diuretice, acid ursodeoxicolic 15mg/kg/zi, fermenți, IPP, diuretice, plasmofereza, CEDLAD B(III)Rh+.

Pe fonul tratamentului sindromul colestatic și citolitic a evoluat spre descreștere: bilirubina tot.-184,6 mcml/l, bilirubina directă-121,6 mcml/l, bilirubina indirectă-63 mcml/l, FA-1852,0 U/L, GGTP-627,2 U/L, colesterol-19,42 mmol/l, trigliceride-3,68 mmol/l ALAT-42,0 U/L, ASAT-45,8 U/L. Pacienta a fost externată cu ameliorare clinico-paraclinică. Au fost date recomandările necesare pentru continuarea tratamentului adecvat medicamentos ambulator cu monitorizarea indicilor biochimici, hemoleucogramei. Excluderea agentilor psihotrope!

**Particularitatea cazului clinic:**

1. Un rol indispensabil în stabilirea diagnosticului îl are anamneza colectată minuțios, cronologia apa-

riției semnelor bolii, regresivitatea simptomatologiei la întreruperea administrării remediei medicamentoase cauzal, teren favorizant (patologia renală prezentă), asocierea medicamentoasă.

2. Remediile psihotrope (benzodiazepine, antidepresive triciclice) determină rareori afectarea hepatică, în unele cazuri provoacă apariția fenomenelor adverse de tip hepatocitolitic sau colestatic fie direct, fie prin interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente administrate concomitent.

3. Monitorizarea testelor biochimice hepatice este necesară pentru a evita instalarea unor reacții hepatice, atunci când există date certe cunoscute de potențialul hepatotoxic al respectivelor medicamente.

#### **Bibliografie:**

1. Daniel Vasile, Octavian Vasiliu. *Sindroame hepatotoxice asociate medicatiei psihotrope*. 2011. <https://www.emcb.ro/article.phpstory=2011022216580964>
2. Mircea Grigorescu. *Tratat de hepatologie*. București, Editura Medicală Națională, 2004, p. 508-528.
3. L. Buligescu. *Tratat de hepatogastroenterologie*. București, Editura Medicală AMALTEA, 2004, p. 320-348.
4. К.Л. Райхельсон. Лекарственные поражения печени. Санкт-Петербург, 2017.
5. Adela Țurcanu. *Hepatopatii non-virale*. Chișinău, 2016, p. 128-138.
6. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. Лечащий врач. 2011, 2, с. 16 – 20.
7. Teschke R. *Drug-induced liver diseases*. Gastroenterology. 2002, p. 305- 326.
8. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases*. Journal of Hepatology, 2009, 5, p. 237–267.