

616.36

F 47

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

Catedra de Medicină Internă N4

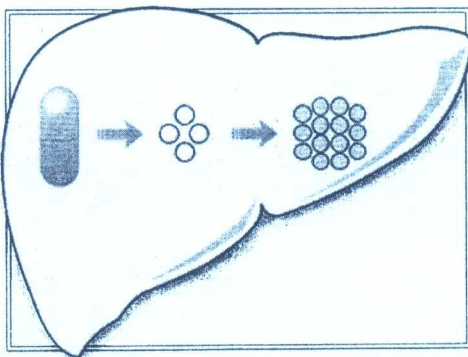
Societatea Hepateg

Vlada-Tatiana Dumbrava

Iuliana Lupașco Minodora Mazur Adela Țurcanu

Ficatul și medicamentele

Îndrumar didactic



Chișinău 2004

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"
Catedra de Medicină Internă N4
Societatea Hepateg

Vlada-Tatiana Dumbrava
Iuliana Lupașco Minodora Mazur Adela Țurcanu

Ficatul și medicamentele

Îndrumar didactic

694140

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"
Biblioteca Științifică Medicină

sl

Chișinău 2004

CUPRINS

Prefață.....	5
Afecțiuni hepatice drog-induse	6
Generalități.....	6
Epidemiologie.....	7
Factori de risc.....	8
Metabolismul medicamentelor.....	10
Etiopatogenie	16
Preparatele ce produc injurie hepatică.....	24
Tipuri de afecțiuni hepatice medicamentoase.....	25
Hepatita acută medicamentoasă	30
Afecțiunile hepatice medicamentoase cronice	40
Medicamentele ce induc colestaza	45
Fibrozele	51
Patologia veno-ocluzivă	52
Peliozis hepatis	53
Tromboza de vene hepatice	53
Hepatopatia granulomatoasă	53
Tumori hepatice induse medicamentos	54
Tabloul clinic al hepatitelor induse medicamentos	55
Explorări diagnostice	55
Teste de laborator și instrumentale.....	55
Diagnosticul diferențial.....	62
Asistența medicală	62
Evoluția	63
Tratamentul	63
Regimul alimentar	63
Fitoterapia.....	64
Tratamentul farmacologic	70
Prognosticul	72
Profilaxia.....	73
Primară.....	73
Secundară.....	73
Appendix	78
Referințe literare.....	84

Prefață

Aparația acestui ghid practic este dictată de importanța cunoașterii acțiunii medicamentelor atât pe un ficat normal, cât și în afecțiunile hepatice. Problema interacțiunii medicamentelor cu structurile hepatice merită o atenție deosebită, deoarece piața farmaceutică din țară este inundată de un număr mare de medicamente, cu divers mecanism de acțiune și efecte adverse, necesitând respectarea unor cerințe la administrarea lor. Fiind cunoscut rolul ficatului ca organ central în realizarea metabolizării majorității medicamentelor, precum și particularitățile metabolismului medicamentos în afecțiunea hepatică de diversă genă, discuția despre efectele hepatotoxice a unor medicamente este binevenită. În lucrarea dată sunt acumulate date de ultimă oră, despre unele medicamente cu potențial hepatotoxic, care va atrage atenția medicului la indicarea lor pentru diverse patologii. Deasemenea, se face referire către factorii care ar mări susceptibilitatea afecțiunilor hepatice drog-induse, care fiind luați în considerație de medicii practicieni, vor contribui la evitarea unor efecte nedorite.

Cartea „Ficatul și medicamentele” reprezintă datele științifice contemporane relevante pentru practica medicală.

Autorii au abordat tema de pe poziția clinicianului, hepatopatiile drog-induse fiind prezentate din toate punctele de vedere, oferind atât noțiunile teoretice indispensabile, de la cele clasice până la cele mai actuale, cât și informații de ordin practic, de la situația epidemiologică la posibilitățile și limitele de diagnostic, profilaxie și tratament și chiar de conduită practică în fața pacienților la risc (prezența factorilor de risc, care măresc susceptibilitatea dezvoltării hepatopatiilor induse medicamentos).

Asfel, lucrarea dată reprezintă un îndreptar util pentru studenți, medici-rezidenți și medici specialiști în a ști ceea ce merită cu adevărat de a fi reținut și pus în aplicare în practica curentă.

Afecțiuni hepatice drog-induse

Generalități

Ficatul are un rol primordial în metabolismul și biotransformarea medicamentelor, ce pătrund în organism cu scop terapeutic sau ocazional.

Astfel, pentru practica medicală este importantă aprecierea rolului fiziologic al ficatului în metabolismul medicamentelor și influența maladiilor hepatice în biotransformarea medicamentelor. Concomitent cu unele medicamente există și toxice industriale (tetraclorura de carbon, triclor etilena, fosforul galben, clorura de vinil) sau vegetale (octapeptide diciclice stabile la căldură, unele specii de ciuperci (tinanita, galerina) care pot determina leziuni hepatice.

Tabel 1 Definițiile leziunilor hepatice induse medicamentos propuse de IASL, 1990

<i>Reacție medicamentoasă</i>	<i>adversă</i>	Efect nociv neintenționat, care apare la dozele utilizate pentru profilaxie, diagnostic și tratament.
<i>Reacție hepatică</i>	<i>medicamentoasă</i>	Reacție adversă medicamentoasă, care, predominant sau evident afectează ficatul.
<i>Boala medicamentos</i>	<i>hepatică-indusă</i>	Reacție hepatică medicamentoasă, confirmată histologic cu tipuri variate caracterizate prin criterii clinice și histologice.

Epidemiologie

Prevalență: Afectarea ficatului de medicamente constituie 10% din totalul reacțiilor adverse, legate de administrarea preparatelor farmacologice. [7, 18]

În SUA aceste afecțiuni reprezintă cauza dezvoltării bruște a icterului în 2, 5-3% cazuri, în Europa acest indice este în jurul a 3-4%.

Nu rareori, afectarea medicamentoasă a ficatului servește drept cauză de apariție a insuficienței fulminante, ce ocupă locul 2 în complicațiile acestei grave afecțiuni, după hepatita acută . Astăzi sunt cunoscute peste 600 medicamente înregistrate (conform datelor furnizate de OMS), care induc hepatotoxicitatea, dar posibil că afectarea medicamentoasă a ficatului este mai frecvent întâlnită, în comparație cu datele statisticii medicale, datorită evoluției latente a patologiei hepatice de genă medicamentoasă și interpretării neadecvate a indicilor clinici, de laborator și instrumentali în multe cazuri.

Din această cauză la orice pacient care se prezintă cu alterări funcționale hepatice, cu sau fără icter, vom adresa întrebări țintite care să confirme sau să infirme eventualitatea unei asemenea etiologii, insistând deci, asupra expunerilor la substanțe toxice industriale sau menajere și asupra medicamentelor folosite cu sau fără prescripție medicală.

La pacienții cu afectare hepatică anterioară este necesară o anamneză minuțioasă asupra expunerilor la diverse substanțe cu potențial hepatotoxic din ultimele 3 luni, interesându-ne dozele, calea de administrare, durata și diferite asocieri medicamentoase. Severitatea leziunilor hepatice este mult mai mare dacă se continuă administrarea medicamentului respectiv după apariția simptomelor sau majorarea aminotransferazelor. În legătură cu acestea este necesar de a se lua în considerație și aspectele juridice, dat fiind, afecțiunile medicamentoase a ficatului nerecunoscute la administrarea prelungită a preparatului, posibil chiar a preparatului provocator, nu rareori duce la cercetări profesionale și penale.

Factori de risc

Factorii ce țin de medicament. [18, 19, 43]

- medicamentele au grade diferite de hepatotoxicitate (tuberculostaticele au risc crescut comparativ cu antiinflamatoarele nesteroidiene)
- structura chimică a medicamentului poate fi responsabilă de hepatotoxicitate (steroizi cu alchilare\etilarea poziției C-17 provoacă frecvent colestază în comparație cu steroizi ce nu au radicali alchil\etil)
- hepatotoxicitatea poate fi dependentă de doza și durata administrării medicamentului.

interacțiunile medicamentoase, pot induce un risc crescut de hepatotoxicitate

Factorii ce țin de bolnav. [30, 50, 86]

Variabilitatea susceptibilității individuale de apariție a leziunilor hepatice induse medicamentos (LHIM) depinde de:

- polimorfismul genetic al enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor
- vârstă (hepatitele induse medicamentos pot atinge până la 50% din totalul hepatitelor la persoanele peste 50 ani, în timp ce la copii sunt relativ rare).
- sex (consumul contraceptivelor orale numai de către femei, influențează dezvoltarea mai frecventă a hepatopatiilor induse medicamentos la femei, raportul femei : bărbați este de 3-4 : 1)
- utilizarea concomitentă a inductorilor enzimatici (alcoolul, tabagismul, unele preparate medicamentoase: fenobarbitalul, rifampicina, care prin accelerarea metabolismului cresc riscul de toxicitate hepatică, chiar la utilizarea unor doze mici de medicament). Alcoolul poate spori hepatotoxicitatea acetaminofenului, izoniazidei, cocainei, vitaminei A, metotrexatului.
- gradul de inanție (scad rezervele de glutatation și se reduc mecanismele protective față de metaboliții reactivi toxici ai medicamentelor)

- bolile hepatice preexistente (bolile hepatice modifică distribuția medicamentelor și, în funcție de influența fixării proteinelor plasmatiche, alterează captarea hepatică și clearance-ul metabolic al acestora).

Tabel 2 Factorii gazdei ce pot spori susceptibilitatea hepatopatiilor drog-induse

factorii	medicamentele
<i>Vârsta</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>tânăr</i> • <i>vârstnic</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>salicilații, valproatul de sodium</i> • <i>izoniazida, acetaminofenul, halotanul, augmentina</i>
<i>Sexul</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>femei</i> • <i>bărbați</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>halotanul, sulindacul, nitrofurantoina</i> • <i>augmentina</i>
<i>Comorbidități</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>malnutriția</i> • <i>obezitatea</i> • <i>insuficiența renală</i> • <i>artrita reumatoidă, lupus</i> • <i>afecțiuni hepatice</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>acetaminofenul</i> • <i>halotanul</i> • <i>tetraciclina, alopurinolul</i> • <i>aspirina</i> • <i>tetraciclina, metotrexatul</i>

Metabolismul medicamentelor

Metabolizarea în ficat este calea principală de eliminare a majorității preparatelor medicamentoase și poate fi divizată în 3 faze: [7,18,23,82]

I fază: metabolismul cu participarea aparatului microsomal hepatocitar și reticulului endoplasmocitar neted. Astfel faza I este alcătuită din reacții oxidative. Aceste reacții pregătesc conjugarea sau pot induce agresiunea hepatică.

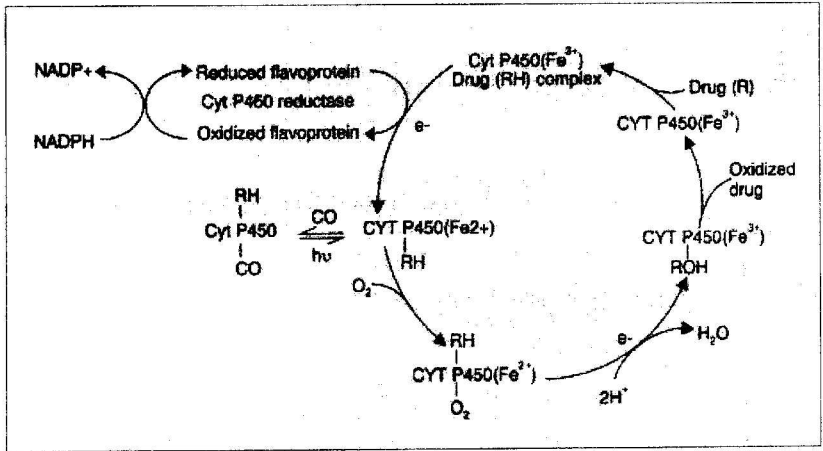


Figura 1 Mecanisme patogenice medicamentoase cu implicarea sistemului oxidativ-reductiv.

Enzimele implicate în această fază aparțin sistemului mixt de oxidare sau al monooxigenazei. Enzimele SMO constau în citocromul P450 și NADPH-citocrom reductaza. Citocromul P450 este constituit dintr-o familie de izoenzime denumite izoforme. Fiecare izoformă este implicată în conversiunea unor xenobiotice (tabel 1) și este indusă de anumiți factori exogeni (tabel 3)

Tabel 3. Caracteristica unor enzime a citochromului P450 implicate în metabolismul xenobioticelor [19,21, 51].

genul izoenzimele cit.P450	familiei	substratul reprezentativ
CYP1		Cofeina, teofilina
P450IA2		
CYP2		Mefenitoina, fenilbutazona
P450IIC19		
		Metoprolol
P450IID6		
		Etanol, acetaminofen
P450IIE1		
CYP3		Eritromicina, ciclosporina
P450IIIA4		

Tabel 4. Unii inductori enzimatici ce influențează activitatea izoformelor cytochromului P450

	Polimorfismul	
	genetic	Inductorii enzimatici
P450IA2		fumatul, marihuana, alcoolul
P450IIC19		-
P450IID6		-

P450IIE1

abuz cronic de alcool,
diabetul, isoniazida

P450IIIA4

glucocorticoizii,
barbituricele, rifampicina,
graviditatea

Ca rezultat al reacțiilor de oxidare, metaboliții biologici formați, fiind mai activi decât medicamentul, formează astfel derivate hepatotoxice care au un rol important în patogeniza afecției medicamentoase a ficatului.

Metabolizarea medicamentelor și producția de metaboliți toxici este îndeplinită de sistemul hemoproteinelor P450 situat în reticulul endoplasmatic al hepatocitului.

Sistemele P450 sunt localizate în multe organe, dar sunt abundente la nivelul ficatului. Întrădevăr ficatul are avantajul de a fi voluminos și bine vascularizat participând la drenarea sângelui care vine din intestin. După prelucrarea din intestin (care conține P450), ficatul poate metaboliza substanțe străine ingerate, înainte ca ele să ajungă în circulația sistemică. O caracteristică particulară este prezența fenestrațiilor la nivelul endoteliului sinusoidal hepatic, care permit contactul direct la substanțelor străine liposolubile legate de proteine plasmatic transportatoare cu hepatocitele. Aceasta favorizează captarea substanțelor străine de către ficat și metabolizarea lor, în parte, la o primă trecere prin sinusoidul hepatic.

Agresiunea organitelor intracelulare determină eliberarea calciului ionic din mitocondrii și din reticulul endoplasmatic neted, care are drept consecință alterarea membranei plasmatică și intrarea ionilor din fluidul extracelular. Aceste dezordini interferă cu funcția pompei de calciu, care în condiții normale previne acumularea calciului în citoplasmă.

[*II fază:* În această fază are loc biotransformarea medicamentelor sau metaboliților lor.] Esența acestei faze constă în conjugarea metaboliților cu

moleculele endogene. Sistemele enzimatice ce asigură această reacție, nu sunt specifice pentru ficat, dar se depistează într-o concentrație mărită hepatică.

III fază: Transportul activ și excreția produselor biotransformate cu bila și urina.

Astfel, conform celor expuse mai sus, rezultă că oxigenarea cu formarea grupei hidroxil- prezintă I fază, a II fază este biotransformarea hepatică, cu formarea compușilor polari, care în faza III sunt excretați cu bila și urina. Substanțele cu polaritate înaltă sunt excretate nemodificate prin bilă, ca și cele care au devenit polare prin conjugare. Dacă greutatea moleculară a acestora este mai mare de 200, calea de eliminare este biliară, în timp ce substanțele cu greutate moleculară mai mică, sunt eliminate predominant urinar.

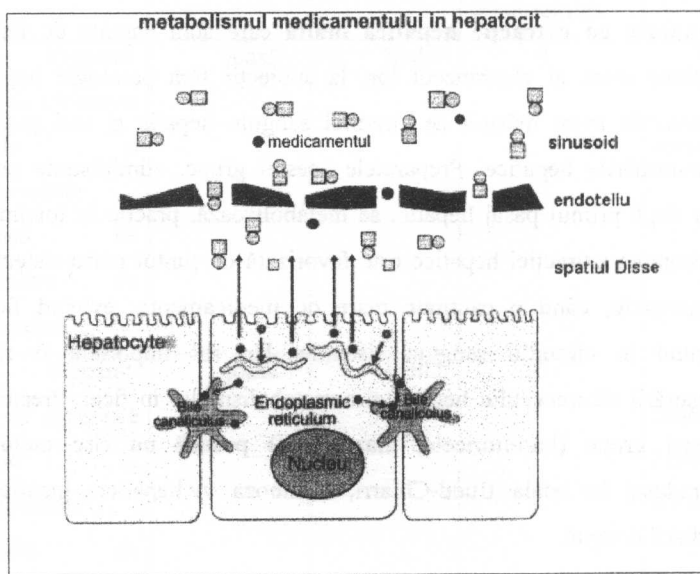


Figura 3 *Metabolismul medicamentului în ficat*

Afecțiunile hepatice micșorează activitatea factorilor, implicați în metabolizarea preparatelor medicamentoase, ce posibil duce la dereglarea

clearanceului plasmatic a medicamentelor. Ficatul posedă mari rezerve metabolice și numai la epuizarea lor are loc dezvoltarea maladiilor medicamentoase hepatice. La afectarea gravă a ficatului, urmată de scăderea sintezei albuminei are loc modificarea metabolismului preparatelor medicamentoase, prin dereglarea legării preparatelor medicamentoase cu albumina, ce provoacă creșterea activității biologice a medicamentelor. Toxinele endogene pot favoriza formarea altor compuși proteici cu agenții medicamentoși ce duc la micșorarea pătrunderii medicamentului în sistemul de metabolizare hepatică. Astfel, la bolnavii cu maladii ale ficatului se micșorează clearanceul hepatic și se mărește biodisponibilitatea medicamentelor, de aceea la acești pacienți e nevoie de a reduce doza preparatelor. [23]

După gradul extracției hepatice se deosebesc 2 grupe de preparate:[88]

- **preparate cu extracție hepatică înaltă** care sunt captate de ficat în cantitate mare și clearanceul lor, la subiecții fără patologie hepatică, depinde în mare măsură de circuitul sanguin hepatic și mai puțin de transformările hepatice. Preparatele acestei grupe, administrate per-os, deja după primul pasaj hepatic, se metabolizează, practic în totalmente. Micșorarea extracției hepatice este favorizată de șuntul porto-sistemic și intrahepatic, când o cantitate mare de medicamente, evitând ficatul, pătrund în circuitul sanguin sistemic. Un rol important îi revine micșorării clearanceului hepatic și a metabolismului în ficat. Preparatele acestei grupe (barbituricele, diazepamul) posedă un risc major de supradosaj în boala Budd-Chiari, tromboza vv.hepatice, insuficiența cardiacă dreaptă.
- **Preparate cu extracție hepatică joasă.** Eliminarea acestor preparate depinde în măsură mai mare de capacitatea metabolică a ficatului, decât de circuitul hepatic. Se necesită a evidenția ca efectul farmacologic al preparatului nu depinde de modul de administrare, ci de dereglarea clearanceului hepatic și șuntarea porto-sistemică. În timpul primului pasaj

hepatic, aceste preparate aproape că nu se elimină din circuitul portal. În cazul activității metabolice a ficatului reduse cu 30%, concentrația acestor preparate în plasmă crește și administrarea îndelungată a acestor preparate se poate cumula.

Tabel 5 Clasificarea preparatelor conform parametrilor farmacocinetici la oamenii sănătoși [86, 89]

Particula ritățile preparatului	Extracția hepatică	Gradul de conjugare cu proteine	Influența șuntării circuitului hepatic în biodisponibilitatea sistemică	Preparatele
Preparate cu clearance mic și capacitate mică de cuplare cu proteine	joasă	întă	0	Cafeina Teofilină Aminopirină
Preparate cu clearance mic și capacitate înaltă de cuplare cu proteine	joasă	întă	0	Diazepam Indometacină Fenilbutazonă Rifampicină Tolbutamid
Preparate cu clearance	moderat	moderat	+	Paracetamol Izoniazidă

moderat				Meperidină Metoprolol Nortriptilină Chinidină
Preparat e cu clearance înalț	înalț	mode rată	+++	Labetalol Lidocaină Galactoză Morfină Pentazocină

Etiopatogenie

Se cunosc două mecanisme de bază a lezării țesutului hepatic sub acțiunea medicamentului:[7,18]

1. **Acțiune toxică directă a medicamentului [18]** – este dependentă de doza substanței, „acțiune previzibilă” (*CCl₄, fosfor, tetraciclina, acetaminofen ș.a*) Toxicitatea directă se datorează agresiunii toxicului asupra structurilor esențiale ale hepatocitului (membrană lipoproteică, organele intracelulare), ceea ce duce la citoliză sau mai des, medicamentele devin toxice prin formarea în timpul biotransformării, de metaboliți reactivi. Când metaboliții formați în exces depășesc capacitatea de inactivare, ei se fixează prin legături covalente ireversibile pe structurile vitale ale hepatocitului și provoacă necroza. Acest tip de hepatotoxicitate este forma cea mai bine cunoscută și poate fi considerată ca o intoxicație.
2. **Acțiune mediată prin mecanism imunologic [5, 61, 88]** – „imprevizibilă, independentă de doză, poate fi legat de idiosincrazie, caracterul leziunilor este diferit la diferite persoane (*ftorotan, metildopă, sulfanilamide, clorpromazină, etc.*). Acest tip de hepatotoxicitate apare în primele 4-6 săptămâni de tratament și urmează după expuneri multiple la medicament. Ficatul este sediul reacției de sensibilizare, fiind singurul organ implicat în

procesul patologic, dar sunt posibile și manifestări generale de hipersensibilitate (febră, erupție cutanată, hipereozinofilie, artralгии, prurit, creșterea IgE). Local se determină infiltrat inflamator bogat în eozinofile, granulom inflamator). Mecanismele implicate în reacțiile imunoalergice sunt multiple:

- **prin reacții de hipersensibilitate de tip II** care se manifestă prin fixarea anticorpilor circulanți de hepatocite, care devin antigenici, iar ca urmare se desfășoară un proces autoimun cu apariția de anticorpi antitissulari împotriva constituenților hepatocitari (*iproniazida, acidul tienilic*);
- **hipersensibilitate de tip III**, în care intervine formarea de complexe solubile antigen-anticorp, care în prezența complementului provoacă lezare celulară;
- **hipersensibilitate de tip IV**, în care survin reacții tardive, legate de imunitatea celulară.

Astfel în dezvoltarea hepatotoxicității induse medicamentos sunt implicate 2 căi: [18, 35, 41]

- a. **intrinsecă**, predictibilă, dependentă de doză, independentă de gazdă
- b. **idiosincrazică**, nepredictibilă, independentă de doză, dependentă de gazdă.

Tabelul 6 Particularități ale leziunilor hepatice produse de medicamente[7]

<i>Leziuni predictibile (intrinseci, obligatorii, adevărat toxice)</i>	<i>Leziuni impredictibile (imuno-alergice, idiosincrazice)</i>
apar la mai multe specii, la majoritatea indivizilor expuși	apar la un număr mic de pacienți tratați
sunt dependente de doză și rata metabolisării	sunt independente de doza administrată
apar de la prima administrare	apar numai după readministrarea

694140

Universitatea de Științe de
Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Facultatea de Științe Medicale

	medicamentului
au o perioadă de latență uniformă (scurtă pentru hepatitele acute)	latența este variabilă (1-5 săptămâni în cele imune, săptămâni sau luni în cele idiosincrazice metabolice)
se însoțesc de fenomene predominant toxice	se însoțesc de fenomene de hipersensibilitate (febra, artralgie, exantem, hipereozinofilie periferică și tisulară)
sunt reproductibile la animalele de experiență	nu sunt reproductibile la animalele de experiență

Hepatotoxinele intrinseci cuprind agenții care produc injuria hepatică, prin intermediul efectelor toxice ale metaboliților rezultați din biotransformare și agenți care determină injuria hepatică în afara procesului de biotransformare. Majoritatea hepatotoxinelor aparțin primei grupe, producând leziuni hepatice toxice cu ajutorul metaboliților toxici reactivi (MTR).

MTR se formează prin:

- 1) oxidarea medicamentului de către citocromul P 450 cu formarea de substanțe electrofile reactive (de exemplu paracetamolul)
- 2) dehalogenarea medicamentului de către citocromul P 450 cu formare de radicali liberi (halotanul)
- 3) cu ajutorul NADPH-citocrom P 450 reductazei care generează, de asemenea radicali liberi (exemplu quinolonele).

MTR se leagă covalent la proteinele celulare, la acizii nucleici (înduc mutații genetice) sau la ambele. În cursul metabolizării se pot genera specii reactive de oxygen și care, împreună cu alți radicali liberi, inițiază procesul de lipoperoxidare, care are drept consecință distrugerea membranelor hepatocitelor. Substanțele electrofile se fixează pe centrii nucleofili ai proteinelor hepatocitului, determinând necroza acestuia. Oxigenul activ acționează tot prin

intermediul peroxydării lipidice (ex: nitrofurantiona). Agenții care produc agresiunea hepatică prin fixarea covalentă pe metaboliții electrofili intermediari pot determina ulterior lipoperoxidarea prin generarea anionului superoxid (acetaminofenul). Efectele toxice ale acestor MTR sunt anihilate prin diversele mecanisme protective: legarea covalentă a metaboliților la apoproteinele citocromului P-450 sau la grupa nitrogen a hem-ului (reducerea activității citocromului); prin transformarea lor în metaboliți stabili cu ajutorul hidrolazelor (transformarea MTR în dihidroli), glutation-transferazei (conjugare). Echipamentele enzimatice ca superoxid dismutaza, catalazele, peroxidazele limitează efectul toxic al speciilor reactive de oxygen, în timp ce glutation-reductazele, sistemul glutation – dependent din citosol reduc lipoperoxizii formați. Administrarea unei cantități crescute de medicament (supradozare, suicid) epuizează rezervele în glutation ale ficatului favorizând producerea LHIM. Leziunile moleculare duc la leziuni structurale evidente prin alterarea proteinelor celulare de la nivelul membranelor și a citoscheletului.

Crește astfel calciul intracelular care activează enzimele nelizozomale.

Pe de altă parte, scade sinteza proteică prin lipsa substratului.

Leziunile structurale duc la perturbarea profundă a funcțiilor celulei (leziuni funcționale) și în final la moartea celulei.

Există însă medicamente care acționează toxic în lipsa metabolizării perhexilin-ul se acumulează intrahepatic la persoanele deficiente în citocromul P 450 (3-6% din populația generală), producând leziuni hepatice și renale.

Unele medicamente (anticoncepționale, anabolizanți) interferează direct cu secreția biliară prin mai multe mecanisme: creșterea permeabilității, ce duce la retrodifuziunea acizilor biliari, prin sporirea colesterol-acetil co-transferazei, urmată de acumularea esterilor colesterolului în membrana plasmatică cu fluidificarea ei, inhibarea Na-K-ATP-azei, ce scade preluarea acizilor biliari.

Toate aceste modificări duc la apariția colestazei.

Mecanismul imunologic (halotan, acid tienilic, clorpromazină, eritromicină, metildopa și a.) nu se cunoaște complet și este dificil de demonstrat experimental. LHIM se consideră a fi produsă de MTR, mai frecvent realizată prin tipul IV de hipersensibilitate (tardivă, celulară) și mai rar prin tipul II de hipersensibilitate (citotoxicitatea anticorp dependentă) sau tipul I (anafilactic). Se presupune că limfocitele T se sensibilizează la un antigen obținut prin legarea covalentă a medicamentului sau a metabolitului (haptena) la antigenele membranei hepatice. Legarea covalentă a medicamentului sau a metabolitului la proteinele microsomale este frecventă, inițial s-a considerat restrânsă doar la proteinele prezente în interiorul celulei. Recent s-a demonstrat experimental și alchilarea proteinelor membranei plasmatică. Alchilarea are loc la o oră de la administrarea halotanului. În aceste condiții, limfocitele nu mai recunosc antigenul self.

Astfel, *hepatotoxinele directe* acționează direct asupra membranei hepatocitare prin peroxidarea lipidelor și distrucția acesteia urmată de necroza (ex. tetraclorura de carbon) sau steatoză, sau colestază hepatocitară.

Hepatotoxinele indirecte cuprind medicamentele care au fost convertite în electrofili intermediari, capabili să determine agresiunea hepatică prin distorsiunea selectivă a organelor intracelulare sau prin interferența cu căile metabolice specifice ale hepatocitului. Agresiunea structurală determinată de hepatotoxinele indirecte este secundară leziunilor biochimice și metabolice. Leziunile hepatice determinate de hepatotoxinele indirecte pot fi citotoxice (necroză ori steatoză celulară) sau colestatice. Dintre hepatotoxinele indirecte menționăm: metrotrexat, uretan, G-mercaptopurina, tetraclorură galactozamină, etc. Unele toxine sunt de origine vegetală (aflatoxina, alcaloizii din ciuperci, acidul tanic etc.). În timpul tratamentului cu aceste medicamente hepatotoxice indirecte de tip citostatic, apariția leziunilor hepatice este imprevizibilă și independentă de doză, se asociază cu manifestări extrahepatice și recidivează la reîntroducerea medicamentului.

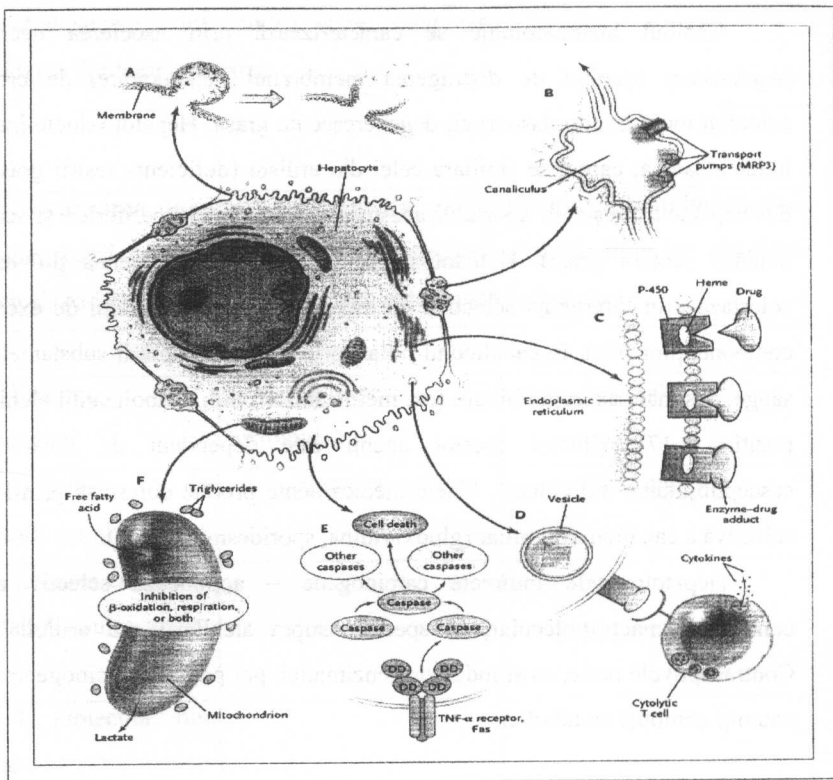


Figura 3. Mecanisme de afectare hepatică [86]

A. dereglarea homeostazei calciului care provoacă la denaturarea fibrelor actinice de pe suprafața hepatocitului, în consecință ruptura și liza celulară B. în patologia colestatică are loc distrugerea filamentelor actinice, care pot ulterior implica tot canaliculul și în special porțiunea celei responsabilă de excreția bilei. C. implicarea citocromului P 450, cu generarea adducțiilor enzimă-medicament nonfuncționale D. migrarea adducțiilor enzimă-medicament în vezicule la suprafața celei, servind ca țință pentru atacul celulelor T, stimulând mecanisme imunologice prin acțiunea limfocitelor T citolitice și a citochinelor. E. activarea apoptozei prin intermediul TNF- α sau Fas receptor, rezultat fiind moartea celei F. unele medicamente acționează prin inhibiția în mitocondrii atât beta-oxidării, cât și a enzimelor respiratorii, cu eliberare de acizi grași liberi, lactați și radicali liberi de oxygen cu scindarea AND mitochondrial.

Tabloul histopatologic se caracterizează prin asocierea necrozelor hepatocitare (depind de distrugerea membranei hepatocitare, de creșterea calciului ionic în citoplasmă) cu degenerescenta grasă. Hepatotoxinele indirecte induc steatoza, care este similară celei din etilism (deficiența ieșirii grăsimilor din hepatocit, creșterea aportului acestora din depozitele periferice și scăderea oxidării acizilor grași). Hepatotoxinele indirecte, de asemenea provoacă și coleastă prin infergența selectivă cu mecanismele hepatocitului de excreție a componentilor bilei, în canaliculul biliar, prin inhibiția captării substanțelor din sânge, destinate excreției biliare (ex. metiltestosteronul, anabolizanții alchilați în poziția C-17). Efectul acestor agenți este dependent de doză și de susceptibilitatea individuală. Unele medicamente produc coleastă prin lezarea selectivă a canaliculului biliar (gluoxuridina, sporidesmina, etc..).

Hepatotoxinele indirecte carcinogene – acționează selectiv asupra controlului macromolecular, în special asupra alchilării sau arilării AND. Contraceptivele orale, ca și inductorii enzimatici, pot potența carcinogeneza prin anumiți compuși metabolici.

Tabel 7 Mecanisme prin care medicamentele hepatotoxice produc leziuni

[88, 89]

I Biotransformarea medicamentelor

- Formarea de radicali liberi (ex.tetraclorura de carbon)
Citocrom P450
Medicament – radical liber – peroxidarea lipidelor – necroza
- Formarea unui intermediar electrofil (ex.acetaminofen)
Citocrom P450
Medicament - intermediar electrofil - legături covalente – necroza
- Formare de oxigen activ prin oxidarea medicamentului (ex.paraquat, nitrofurantoin)
Citocrom P450

Medicament - intermediar activ –conjugare –excreție - oxygen activ-
peroxidarea lipidelor - necroza

II Alterarea de către medicamentul retransformat a metabolismului sau integrității celulare (ex.tetraciclina interferează excreția lipidelor din ficat precum și oxidarea acizilor grași în ficat, determinând steatoza.)

Leziune biochimică	Leziune histologică	Agentul
Legarea de receptorii membranari	Necroza, pelioza	Plaloidim
Legarea covalentă a metabolismului active de:		
1 moleculă din citosol		
- Alchilare	Necroză ± steatoză	Dimetilnitrozamitină sau alte ritrozamine
- Arilare	Necroză ± steatoză	Acetaminofen; Brombenzen; Amanitină Alfatoxina B
2 molecule nucleare *AND*		
- Alchilare	carcinom	Clorura de vinil, Etionina, Tiacetamida
- Arilare	carcinom, sarcom,	Alfatoxina B, Alcaloizi pirozilidnici
Legarea de\sau	steatoză	Tetracilină,

blocarea ARN		Piramcină
Scăderea concentrației cofactorilor		
Adenozin trifosfat	steatoză, ciroză,carcinom	Eteamină
Uridin trifosfat	necroză, steatoză	Galactozamidă
Legarea la grupările tiol	necroză, steatoză, carcinom	Arsenicale, Substanțe anorganice

Preparatele ce produc injurie hepatică

1. Anestezicele: Halotan, Metoxifluran, Enfluran, Isofluran, Sevofluran și Desfluran [26]
2. Medicația sedativă și psihiatrică: Clorpromazina, Phenotiazina, Haloperidol, Benzodiazepin, Diazepam, Hidrazina, Fluoxetina (Prozac) [29, 48, 86]
3. Antiepileptice: Fenitoina, Valproatul de sodiu, Carbamazepina, Fenobarital [29, 86]
4. Antiarthritice: Fenilbutazona, Indometacina, Sulindac, Acetaminofen , Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam, Benoxaprofen, Clometacina, Penicilamina, Alopurinol, Probenecid [1, 4, 8, 60, 72]
5. Cardiovasculare: Quinidine, Procanamida, Warfarina, Captopril, Lizinopril, Labetolol, Atenolol, Diltiazem, Metildopa [3, 54, 56]
6. Diuretice: Furosemid, Tiazidice [7, 18]
7. Endocrinologice: Androgeni, Contraceptive orale, Tamoxifen, Estrogeni, Hypoglycemianta orale, antitiroide [13, 34, 77]

8. Antibiotice: Tetraciclina, Doxicilina, Eritromicina, Cloramfenicol, Benzilpenicilină, Oxacilina, Ampicilina, Amoxicilina, Amoxiclav, Carbenicilină [2,6,12,16, 32]
9. Antituberculoatice.: Etionamida, Isoniazida, p-Aminosalicilatul, Pirazinamida, Rifampicina [52]
10. Antiparazitare: Tiabendazol
11. Antifungice: Amfotericina, Fluconazol, Flucitosin, Griseofulvin, Itraconazol, Ketoconazol, [39]
12. Anticanceroase: Aclarubicina, Actinomycina D, Bleomycina, Metotrexat, Mitramicina, Tamoxifen.
13. Antiulceroase: Cimetidina, Ranitidina [11, 49]

Tipuri de afecțiuni hepatice medicamentoase

Manifestările clinico-morfologice ale afecțiunilor medicamentoase hepatice sunt foarte variate: [7, 18, 86]

- necroza hepatocitară a zonei III a acinusului,
- necroza hepatocitară a I zone a acinusului,
- citopatiile mitocondriale
- fibroza
- steatohepatopatiile
- afectarea vasculară
- hepatita acută
- hepatita cronică
- reacții de hipersensibilitate
- colestaza canaliculară
- colestaza canaliculară parenchimatoasă
- colangita sclerozantă
- tumori hepatice

Table 8 Clasificarea reacțiilor medicamentoase hepatice [86, 89]

Tipul reacției	Particularități	Preparatul medicamentos
Necroza zonei III	Insuficiența organică dependentă de doză	Salicilat, Paracetamol, Halotane, Cocaina
Citopatiile mitocondriale	Se dezvoltă la copii, ciroza	Valproatul de sodiu
Steatohepatopatiile	T1/2 prelungit, ciroza	Amiodaronă
Hepatita acută	Hepatita activă acută Necroze în punte	Metildopa, Izoniazidă, Ketoconazol
Reacțiile alergice	Sunt asociate frecvent cu granulematoza	Sulfanilamide, Chinidină, Alopurinolul
Fibroza	Hipertensia portală, ciroza	Metotrexat, Vitamina A
Colestaza canaliculară	Dependent de doză, reversibil	Hormonii sexuali
Colestaza canaliculară parenchimotoasă	Icter "obstructiv" reversibil	Eritromicină, Nitrofurantionă, Azatioprină
Colestaza ductală	În relație cu vârsta, insuficiența renală	Benoxiprofen
Reacțiile vasculare		
Boala venoocluzivă	Dependentă de	Preparate

	doză	citotoxice Iradiere
Dilatarea sinusoidelor, pelioza		Hormonii sexuali, Azatioprină
Obstrucția venei hepatice	tromboza	Hormonii sexuali
Obstrucția venei porte	tromboza	Hormonii sexuali
Reacții biliare		
Colangita sclerozantă	colestaza	Floxuridină la administrare în a.hepatica
Condensarea și colestaza bilei în vezica biliară	Colica biliară	Ceftriaxonă
Reacții neoplastice		
Hiperplazia focal nodulară	Caracter benign	Hormonii sexuali
Adenoma	Poate regresa	Hormonii sexuali
Carcinomul hepatocelular	Foarte rar, evoluție benignă	Hormonii sexuali și anabolici, Danazol

Se consideră că afecțiunile hepatice medicamentoase nu posedă marcheri morfologici direcți, dar sunt descrise modificări caracteristice hepatice, ce apar sub acțiunea medicamentelor. La aceste modificări se referă:

- distrofia grasă a hepatocitelor
- focare de necroză colicvațională în jurul venelor centrale
- infiltratul inflamator cu o cantitate mărită de eozinofile
- granuloame cu structură nespecifică
- afectarea căilor biliare cu dezvoltarea modificărilor distrofice epiteliale

- restructurarea lobulilor hepatici cu formarea de pseudolobuli, tip monolobular, separați prin septuri fibrotice.

Diagnosticul morfopatologic este obligator pentru leziunile hepatice induse medicamentos, dar acesta are specificitate redusă. Aspectul histologic depinde de medicament și organism. De cele mai multe ori leziunile sunt similare celor întâlnite în hepatitele acute sau cronice. Afecțiunile hepatice drog-induse previzibile evoluează mai frecvent cu leziuni citotoxice, cele idiosincratice fiind mult mai diverse.

Tabelul 9 Clasificarea leziunilor hepatice medicamentoase conform criteriului histologic [după Pessayre și Larrey, 1991]

Leziuni acute	Leziuni cronice
Leziunile parenchimului hepatic	Hepatita cronică activă
De tip citotoxic	Steatoza
Steatoza: micro-	Fibroza
\macroveziculară, mixtă	Tumori hepatice
Necroza: masivă, difuză, focală,	• Hiperplazie nodală focală
zonală (centrolobulară, medzonală,	• Adenom hepatic
periferică)	• Carcinom hepatocelular
Granulom .	Dispariția ducturilor biliare
De tip colestatic	Colangiocarcinom
Canalicular	
Hepatocelular	Hipertensiune portală
Mixte (citotoxice și colestatice)	Pelioza hepatică
Leziunile sistemului vascular	Boala veno-ocluzivă
Tromboza venelor hepatice	Angiosarcom
	Depozitare de pigment
	Litiază biliară

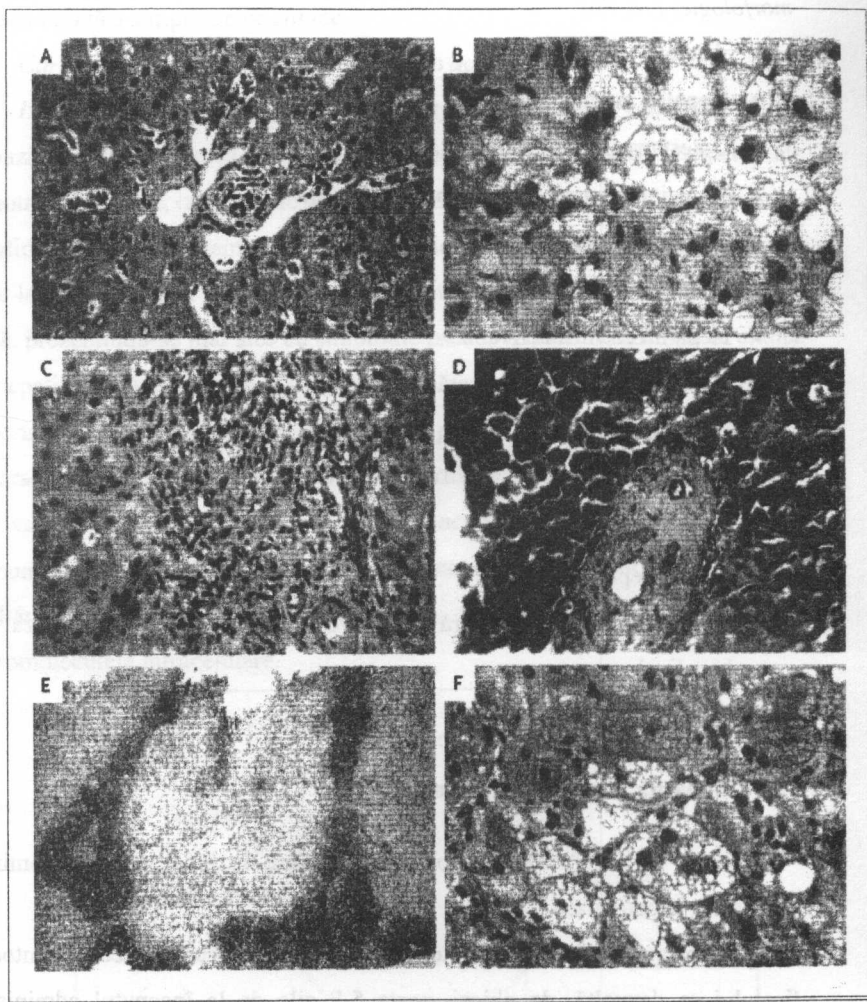


Figura 4 *Tabloul histologic al unor forme de afectare hepatică medicamentoasă*[86]

A țesut hepatic normal; B degenerescența balonică a hepatocitului după utilizarea troglitazonei; C injurie colestatică, în urma utilizării trimetoprim-sulfametoxazol; D sindromul vanish biliar (pierderea ductului biliar); E necroza severă centrolobulară (acetaminofen); F injurie infiltrativă la bolnav cu SIDA (didanozine)

Clasificarea afecțiunilor medicamentoase hepatice după criteriul clinico-morfologic: [18, 86]

Acute:

- Hepatita acută citolitică
- Colestaza simplă (canaliculară)
- Hepatita colangiolică (hepatocaniculară)
- Hepatita granulomatoasă

Cronice:

- Hepatita cronică activă
- Hepatita cronică persistentă
- Colestaza cronică
- Fibroza hepatică
- Fosfolipidoza
- Ciroza hepatică
- Afectarea hepato-vasculară (boala venocluzivă, pelioza, tromboza venei hepatice)
- Tumori

Hepatita acută medicamentoasă

- se caracterizează din punct de vedere lezional prin predominanța necrozelor hepatocitare.

Citolitică (similar hepatitei acute virale). Afectarea medicamentoasă a ficatului se dezvoltă, de obicei, peste 5-8 zile de la începutul administrării preparatului, prognozarea acestei afecțiuni, practic este imposibilă, nu depinde de doză, dar la administrare îndelungată se întâlnește mai frecvent. Astfel, asemanător hepatitei virale acute, în evoluția hepatitei medicamentoase acute perioada preicterică se manifestă prin anorexie, dispepsie, adinamie; în perioada icterică – aholia, urina întunecată, hepatomegalia, creșterea transaminazelor. Se pot depista cazuri de dezvoltare a insuficienței hepatice fulminante și, de obicei,

anularea preparatului provocator de hepatită acută medicamentoasă duce la regresia rapidă a simptomelor clinice.

Caracteristica unor preparate tipice din această grupă:

Isoniazida [52]– aproximativ 20% dintre persoanele ce primesc exclusiv izoniazida pot prezenta în primele luni de tratament creșteri ale aminotransferazelor, care însă se normalizează spontan după un interval de timp, în pofida continuării tratamentului cu izoniazidă. Hepatita produsă de izoniazidă apare la 4-6 luni de la inițierea terapiei și este foarte asemănătoare cu hepatita virală, prezentându-se mai ales cu simptome pseudogripale. Manifestările clinice ale hepatitei se întâlnesc în 0,4% cazuri. Un mare risc de afectare hepatică, conform datelor anterioare, se dezvoltă la persoanele cu acetilarea rapidă a preparatului, când se formează o cantitate mărită de metaboliți toxici. Isoniazida inactivată pe calea acetilării, se transformă în acetilizoniazid, care este hidrolizat în monoacetilhidrazină. În final, aceasta este oxidată de citocromul P 450, rezultând o moleculă capabilă de efect toxic direct, prin fixarea pe macromoleculele intracelulare.

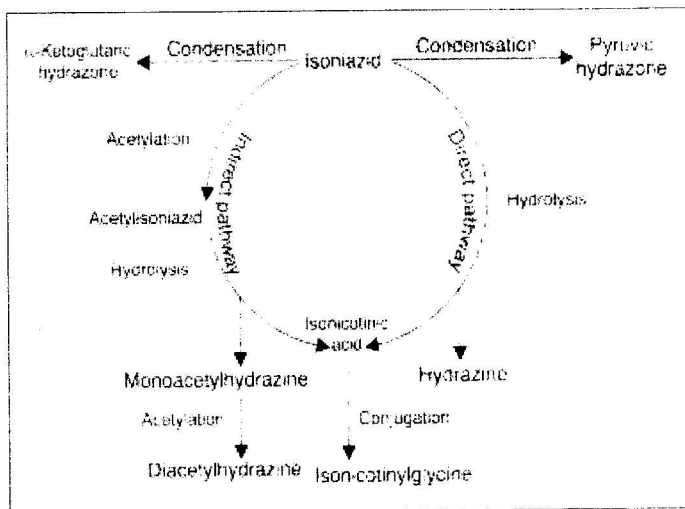


Figura 6. Metabolismul izoniazidei.

Izoniazida se poate metaboliza pe două căi: direct în hidrazină și indirect în acetilizoniazidă. (Sarma si al. [23])

Actualmente, ipoteza despre toxicitatea înaltă a izoniazidei, grație acetilării rapide este respinsă. Este dovedit că la persoanele cu acest tip de metabolism sunt mai active mecanismele de apărare, ce neutralizează excesul de metaboliți toxici. Se crede chiar, că cei cu acetilarea înceată ar fi expuși riscului de reacție toxică, datorită acumulării produșilor intermediari printr-un metabolism mai lent.

Profilaxia reacțiilor toxice se face prin evaluarea riscului presupus de coexistența alcoolismului, a hepatitei cronice preexistente sau a bolilor renale. La cei cu hepatită cronică se va monitoriza cu grijă tratamentul, boala nefiind o contraindicație pentru tratamentul cu izoniazidă, dacă valorile transaminazelor nu sunt mai mari de 100 UI, mai mari de o 100 UI se va lua în discuție reconsiderarea schemei terapeutice.

Halotanul [26]– efect toxic similar pot produce și N-fluranul, metoxifluranul, isofluranul. Efectul toxic este produs prin mecanism idiosincrazic, deoarece metabolitul oxidativ al halotanului – clorura de trifluoroacetil, se atașază de radicalii lizina, prezenți pe o multitudine de proteine celulare, fenomen ce conduce la declanșarea unor reacții imunologice complexe atât umorale, cât și celulare.

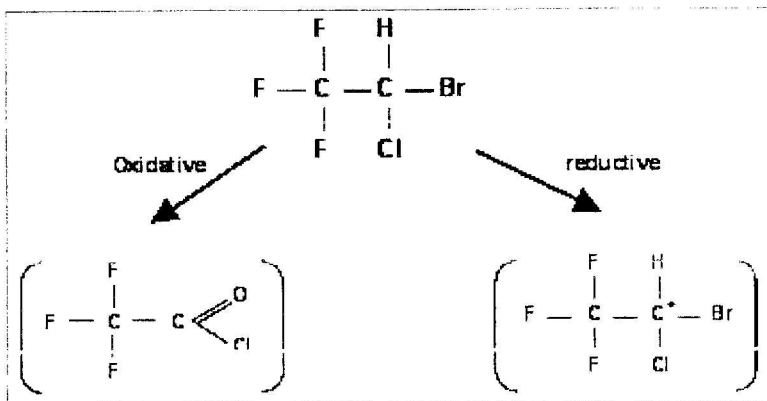


Figura 6 Metabolismul halotanului

Astfel în sânge apar anticorpi antimitocondriali M2, la fel ca în ciroza biliară primitivă. De obicei, boala este similară cu hepatita acută virală, apare la aproximativ 14 zile de la expunerea la halotan. Sexul feminin, obezitatea și hipoxia intraoperatorie reprezintă riscuri pentru dezvoltarea icterului după anestezia cu halotan. De asemenea, repetarea narcozei cu halotan mărește riscul pentru dezvoltarea hepatitei. Printre manifestările clinice se menționează febra în 75% și eozinofilia în 40% dintre cazuri. Printre manifestările de hipersensibilitate se observă erupțiile cutanate și artralgiile. Examenle de laborator evidențiază creșterea ALT, cu raportul ALT/FA mai mare de 5, cu creșteri minime ale FA. Biopsia hepatică evidențiază un tablou variabil de la necroză focală până la necroze masive. Mortalitatea bolii este foarte mare (circa 80%), dacă boala are aspect de insuficiență hepatică fulminantă, corticoterapia practic nu dă efect pozitiv.

Rifampicina [52]– este asociată cu posibilitatea apariției unei hepatite asemănătoare cu cea produsă de izoniazidă. Combinația rifampicină-izoniazidă crește toxicitatea izoniazidei prin inducția citocromului P 450 de către rifampicină. Această combinație produce efecte toxice mai ales la persoanele cu acetilare încetă.

Acidul paraaminosalicilic – produce hepatită acută în 1-5% cazuri, la fel ca și etionamida și pirazinamida. Manifestările clinice se dezvoltă peste 3-5 săptămâni de la începutul tratamentului. Simptomele clinice sunt asemănătoare cu mononucleoza infecțioasă, testele funcționale hepatice se modifică în 40% cazuri. Anularea preparatului duce la regresia bolii, iar administrarea prelungită poate induce insuficiență hepatică.

Acetaminofenul [4, 8] (compus cu paracetamol) reprezintă una din cele mai frecvente cauze de hepatită medicamentoasă. În SUA, reprezintă a doua cauză de moarte prin otrăvire. Acest preparat este toxic pentru ficat numai dacă este luat în doze excesive sau dacă mecanismele de protecție enzimatică sunt depășite. Efectul său toxic apare prin acumularea unui metabolit al acetaminofenului, N-acetil-p-benzochinona, care provoacă necroza hepatocitelor prin toxicitate directă. Doza toxică este de peste 7,5 g de acetaminofen. Dacă se ingeră mai mult de 4 g în zi se poate produce un efect letal.

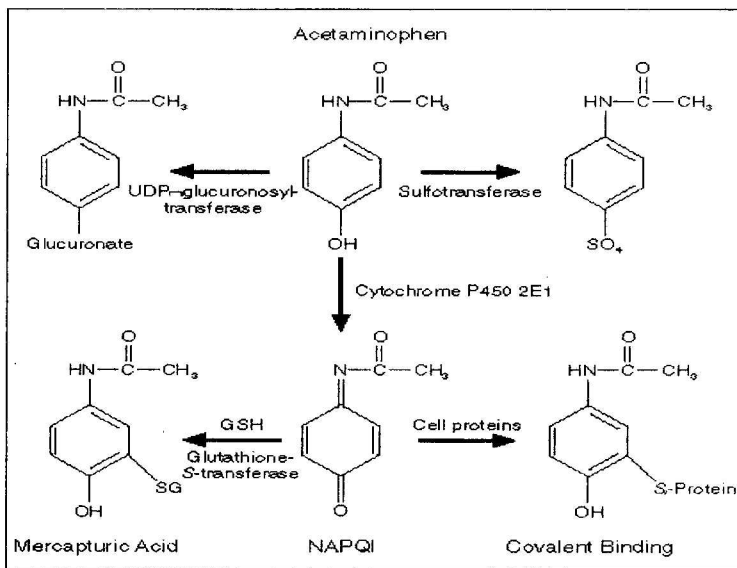


Figure 7. Metabolismul Acetaminofenului

Acetaminophenul produce necroză hepatocitară, mai ales la nivelul zonei centrolobulare, inflamația fiind destul de redusă. Modificările histologice se remit după înlăturarea drogului, hepatită cronică după doze repetate de acetaminophen fiind discutabilă. Progresiunea hepatotoxicității acetaminophenului se dezvoltă în 4 stadii:

Stadiul 1 acoperă primele 24 de ore după administrarea medicamentului. În această perioadă bolnavii acuză grețuri, tulburări dispeptice, transpirații, stare de confuzie.

Stadiul 2 se întinde de la 24 ore la 72 ore de la administrarea preparatului și se caracterizează prin simptome nespecifice de jenă în hipocondriul drept sau pot fi chiar asimptomatici, explorările de laborator evidențiind o creștere a aminotransferazelor.

Stadiul 3 (72-96 ore) – revin grețurile, vărsăturile, astenia și confuzia; aminotransferazele cresc la valori semnificative, cu asocierea sindromului hemoragipar, pancreatită, insuficiență renală, stare de șoc.

Stadiul 4 (4-14 zile) se înregistrează o ameliorare progresivă a stării bolnavului până la remisie completă.

Evoluția spre cronicizare a hepatitei este raportată în cazurile tratate timp îndelungat cu acetaminophen la alcoolici.

Ketoconazol [39] este un derivat de imidazol cu acțiune antifungică care este responsabil de creșterea aminotransferazelor în 5-10% cazuri. Hepatita la ketoconazol apare mai frecvent la femei, și se instalează după 1.5-26 săptămâni de la începutul tratamentului. Manifestările clinice constau în icter, febră, erupții cutanate și eozinofilie. Hepatita este preponderent citolitică, dar poate fi colestatică sau mixtă.

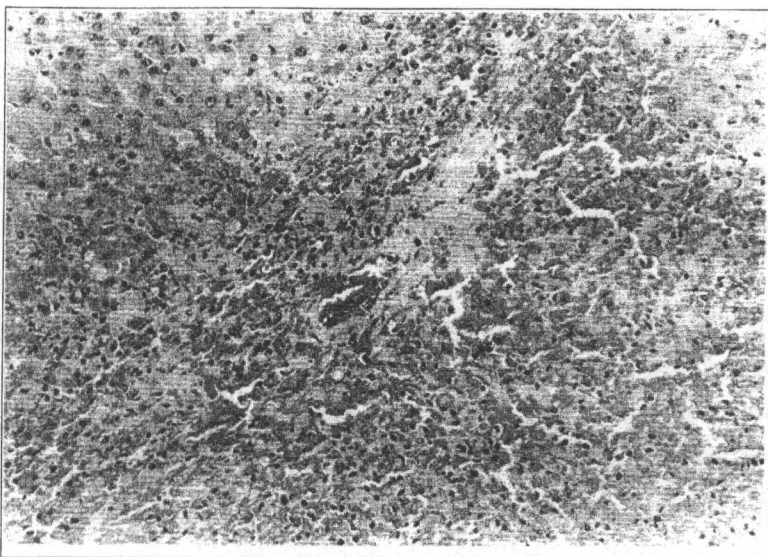


Figura 8 *Injuria hepatică indusă de Ketoconazol*

La biopsia hepatică se determină necroza centrolobulară extensivă cu sau fără bridging necrosis.

Sulfamide [89]- administrarea sulfamidelor datează de peste o jumătate de secol. Incidența hepatitei în cursul administrării sulfamidelor este relativ frecventă, dezvoltându-se o hepatită de tip mixt: hepatocitar-colestatic. Prezența granuloamelor hepatice este relativ frecventă, iar readministrarea sulfamidei antrenează recurența hepatitei, evocând un mecanism imunologic.

Tetraciline, Erihromicine, Triacetiloleandomicine [12, 16] – antrenează după 2 săptămâni de administrare disfuncția hepatică în peste 50% dintre cazuri. Icterul este prezent numai în 4% cazuri. Hepatita este de tip mixt, dar mecanismul acesteia nu este bine precizat: toxic sau alergic.

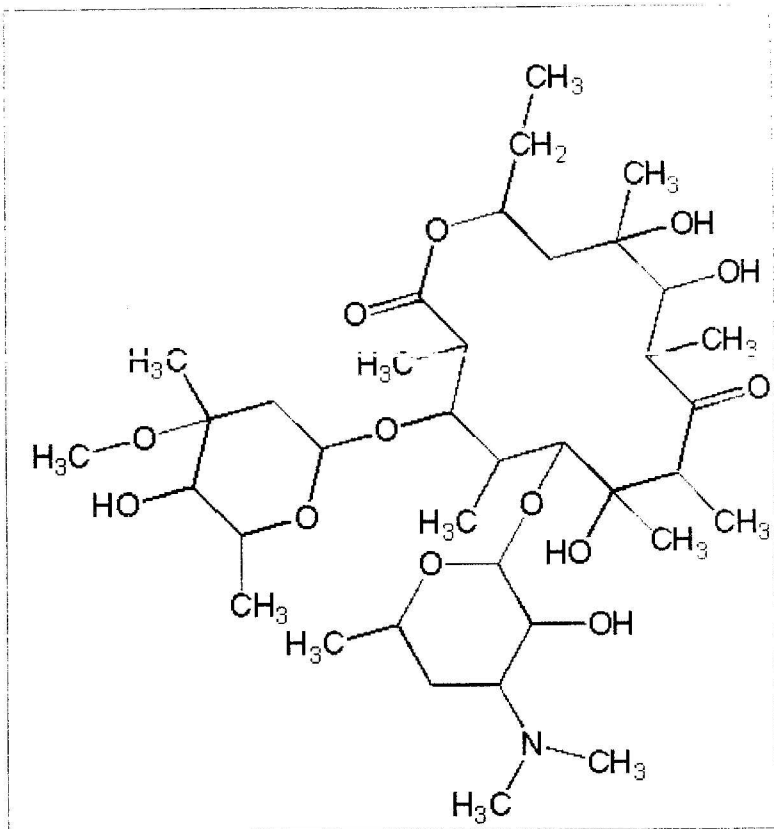


Figura 9 structura chimică a eritromicinei

Eritromicina nu este binevenită la pacienții cu boli hepatice preexistente datorită potențialului hepatotoxic.

Troglitazona [13] - medicament antidiabetic, cu administrare orală. A fost introdus pe piața farmaceutică în 1998 și eliminată din piață în 2000, grație hepatotoxicității importante. Tipul de afectare hepatică poate fi atât injurie hepatocelulară, cât și tipul mixt (hepatocelular-colestatic). În cercetările efectuate în Japonia s-a determinat creșterea ALT de la primele zile de administrare a Troglitazonei, cu căderea nivelului la sistarea preparatului.

Mecanismul de provocare a hepatotoxicității rămâne neclar, dar se presupune că ar fi calea intrinsecă.

Ranitidina [11] - blocantul selectiv de receptor histaminic 2, utilizat în tratamentul bolii ulceroase. Hepatita clinic manifestată datorită acestui drog este neobișnuită. Este vorba de o formă mixtă de hepatită care se poate instala la 2-45 zile de la debutul tratamentului. Din punct de vedere clinic se manifestă prin febră, frisoane și eozinofilie, aceasta din urmă asociată fenomenului de recurență la reluarea tratamentului, evocând un mecanism alergic.

Antidepresanții triciclici [29, 86] - medicamente utilizate sindroamelor depressive. În Franța cel mai răspândit este amineptina, care este responsabilă de 80% dintre hepatitele datorate antidepresantelor. Pot apărea 2 tipuri de hepatită: mixtă sau colestatică, dezvoltându-se în primele 180 zile de la debutul tratamentului.

În general, preparatele psihotrope au un potențial de hepatotoxicitate și pot fi clasificate conform frecvenței folosirii în:

- 1) antipsihotice-neuroleptice ce includ phenothiazinele, butirofenonele și clozapina
- 2) antidepresantele ce includ triciclicele, inhibitorii receptorilor serotoninici și inhibitorii monoamin-oxidazei (MAO)
- 3) droguri anti-anxietate, cum ar fi benzodiazepinele
- 4) inhibitorii acetilcolinesterasei (tacrine)
- 5) droguri abuzive ce includ cocaina și extasi

Tabel 11 Clasificarea afecțiunilor medicamentoase acute[7]

Tipul leziunii	Agentul
	acută
Citotoxică – necroza*	CCl4, Acetaminophen, Halothane
zonală	
• Zona 3	Furosemid
• Zona 2	Alilformat, Albitocina
• Zona 1	
masivă	Trinitrotoluen, unele medicamente
focală	unele medicamente
Degenerescență (balonizare; acidofilă)	
Steatoza	
• microveziculară	Ethyonine, Tetracycline, Phosphor, Ethanole, Methotrexate
• macroveziculară	Etanole, Methotrexate
	colestatică
Hepatocanaliculă	Clopramazina, Arsenicale organic, Steroizi contraceptivi, estolate erythromicine
	vasculară
Leziunea venulelor hepatice	Citostatic, Alcaloizi pirolizidinici
Pelioza hepatică	Anabolizante, Orale contraceptive
Tromboza venei hepatice	Orale contraceptive

Se pot contura patru modalități clinice sub care se manifestă hepatita acută medicamentoasă:

- creșterea asimptomatică a transaminazelor (tuberculostaticele),
- hepatita acută anicterică (inhibitorii MAO, anticonvulsivantele),
- hepatita acută franc manifestă (tuberculostaticele, contraceptivele orale, halotan, paracetamol),
- hepatita fulminantă cu insuficiența hepatică (sindrom hemoragipar, encefalopatie portală), de cele mai multe ori fatală (halotan, paracetamol).

Afecțiunile hepatice medicamentoase cronice

Hepatitele medicamentoase cronice pot evolua ca diverse tipuri morfologice (activă sau persistentă) : coleastă cronică, fibroză, ciroză, s-m Budd-Chiari, tumori etc.

Hepatitele medicamentoase cronice [86, 89] ce se depistează în 69%, morfologic evoluând ca hepatită activă, se dezvoltă de la administrarea îndelungată de metildopa, paracetamol, metotrexat, cefalosporine, izoniazide, papaverină, amfotericină, sulfamide, nitrofurantoină. Deseori evoluează subclinic, mai des cu simptome caracteristice pentru hepatită autoimună (metildopa, nitrofurantionă).

Prognosticul este favorabil, dacă medicamentul provocator este înlăturat la timp.

Nitrofurantoinul – un antibiotic utilizat mai ales în infecțiile urinare, adesea cu administrare prelungită în scop profilactic. Acest preparat produce leziuni hepatice ce determină apariția modificărilor de tip colestatic. Formele acute se manifestă cu febră, erupții cutanate, eozinofilie și icter. Formele cronice apar mai ales la femeile ce utilizează drogul mai mult de 6 luni. Ele apar mai frecvent la persoanele cu fenotipul HLA-B8 și se însoțesc de un aspect de boală

autoimună cu anticorpi antinucleari prezenți și creștere importantă a gamaglobulinelor.

Metildopa [86] produce destul de frecvent anomalii hepatocitare, fapt ce face necesară determinarea titrului aminotransferazelor săptămânal în timpul primelor 4 luni de tratament și periodic, ulterior. După sistarea preparatului aminotransferazele se normalizează lent.

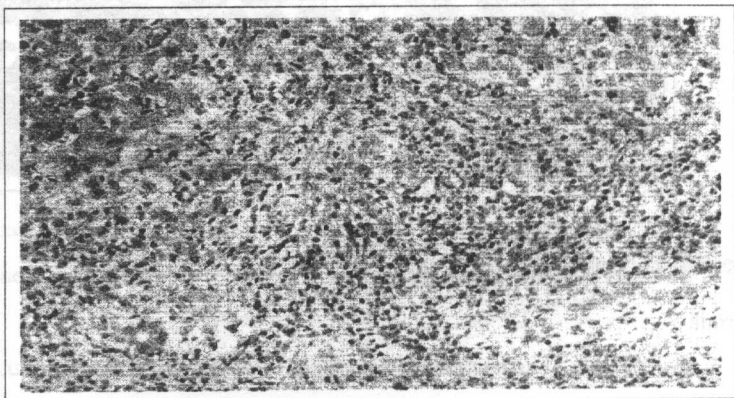


Figura 10 Afectare hepatică provocată de *Metildopa*

Boala apare mai frecvent la femei și îmbracă aspect de hepatită autoimună, de tip „lupoid” (tipul I). Se va evita administrarea drogului la persoane cu hepatită cronică, deoarece există riscul agravării cursului acesteia.

Oxifenisantina (laxativ), după 6 luni de tratament determină hepatită cronică activă cu potențial cirogen. După suprimarea tratamentului progresiunea hepatitei cronice se oprește.

Izoniazida - de asemenea poate provoca hepatita cronică cu necroze multilobulare.

Vitamina A [20, 27] – excesul de Vitamina A (mai mult de 30000 unități pe zi timp de 7 săptămâni) determină toxicitate hepatică pe care alcoolul o exacerbează. Hepatotoxicitatea este rezultatul producerii de metaboliți toxici prin inducere microsomală.

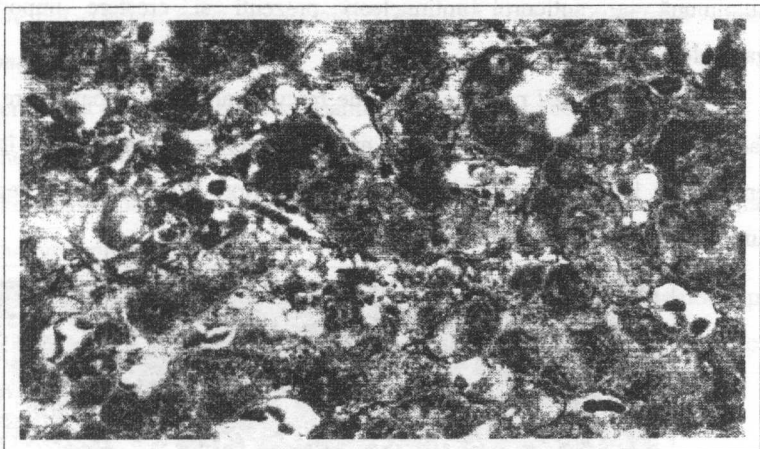


Figura 11 Hepatopatia indusă de supradosajul cu Vitamina A

Se dezvoltă hepatomegalie, des asociată cu semne de hipertensiune portală.

În 2\3 din cazuri pot fi prezente semne extrahepatice: uscăciunea tegumentelor, erupții cutanate, alopecie, astenie, osalgii și artralгии, anorexie, cefalee, scădere ponderală, poliurie, polidipsie.

Cefalosporinile [2]: hepatitele citolitice la cefalosporine sunt rar observate. Se suspicionează un mecanism imunologic, în clinică apar: icter, erupții cutanate, eozinofilia, hipoprotobinemia cu hemoragii digestive. Hipoproteinemia se dezvoltă din cauza carenței de vitamina K, prin eradicarea florei intestinale și inhibarea directă a carboxilazei, prin moleculă de cefalosporină. Din această cauză se dereglează activarea factorilor de coagulare, dependentă de Vitamina K.

Amfotericina B determină scăderea citocromului P 450 și a glucozo-6-fosfatazei, în funcție de doză. Amfotericina deprimă fixarea coloizilor la nivelul tuturor lobulilor hepatici. Acest preparat exercită o toxicitate intrinsecă asupra celulelor Kupffer.

Valproatul de sodiu [89]. Acest anticonvulsivant folosit în tratamentul crizelor de „petit mal”, precum și în alte dereglări sensoriale, poate avea o hepatotoxicitate severă, rareori fatală, atât la adulți, cât și la copii.

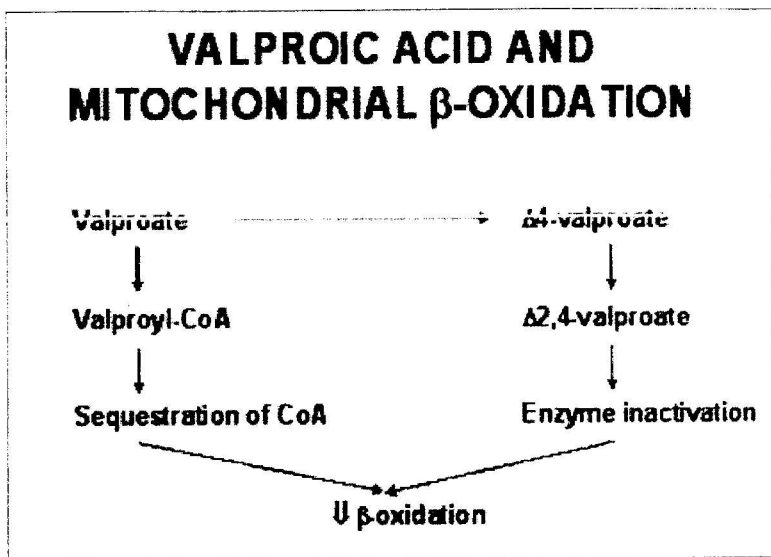


Figura 12 Acidul valproic și oxidarea mitocondrială

Creșterea asimptomatică a aminotransferazelor apare la peste 45% dintre bolnavii tratați cu acest produs, manifestare considerată ca “adaptivă”, fără consecințe clinice, chiar dacă se continuie administrarea. Rar, pot să apară icterul, encefalopatia hepatică, alte semne de insuficiență hepatocelulară și uneori afectarea ductelor hepatobiliare, cu sindrom de coleastăz intrahepatocitară. Histologic se constată apariția microveziculelor de grăsime intrahepatocitare și necroze în punți, predominant în zona centrolobulară. Responsabil de aceste leziuni pare a fi un metabolit al valproatului, acidul 4-pentoic.

Necroza hepatocitelor a zonei III a acinusului poate fi indusă de salicilați, paracetamol, triclorura de etilen, toluolul, cocaină, ciuperci din specia amanitei.

Pentru această grupă este caracteristic și afectarea frecventă a altor organe, mai ales a rinichilor- cu dereglarea funcției lor, chiar până la insuficiență renală.

Necroza hepatocitelor a I zone acinare, de obicei este indusă de administrarea ferului și a compușilor fosforoorganici și în clinică predomină simptomele gastritei, enteritei, cu lipsa afectării rinichilor.

Citopatiile mitocondriale se produc ca urmare a administrării îndelungate a antibioticilor din rândul tetraciclinilor, valproatului de sodiu, nucleozidelor anormale care se administrează în terapia antivirală (didanozin, zalcitobina, zidovudina); tabloul clinic este predominat de simptomele hiperamoniemiei, lactatacidozei, hipoglicemiei, dereglărilor dispepsice.

În concluzie:

- leziunile hepatice de tip necrotic se dezvoltă silențios după mai multe luni de tratament sau se pot manifesta prin simptome nespecifice (astenie, discomfort digestiv, anorexie e.t.c.)
- survine hepatită acută, dar nu i se recunoaște cauza medicamentoasă și se continuă tratamentul
- afectarea hepatică poate apărea în condiții de reluare a tratamentului
- boala hepatică poate continua în pofida suspendării tratamentului

Hepatita cronică persistentă se poate dezvolta în urma administrării dopegitei, acidului acetilsalicilic, tuberculostaticelor, sulfanilamidelor, antibioticilor, antidepresantelor. La anularea preparatului provocator are loc restabilirea dereglărilor morfologice.

Medicamentele ce induc colestaza

Colestaza definește insuficiența fluxului biliar, în producerea căreia intervin 3 mecanisme principale:

1. alterarea secreției biliare la nivel hepatocitar (colestaza hepato-celulară)
2. obstrucția canaliculilor biliari intrahepatici
3. obstrucția căilor biliare extrahepatice

Tabel 11 Medicamentele ce afectează căile biliare[89]

Antibiotice, Amitriptilina, Azatioprina, Augumentina Clindamicina, Carbamazepina, Carbutamida, Cimetidina Barbiturice, Eritromicina, Haloperidol, Ibuprofen Tetraciclina, Tiabendazol, Trimetoprim/sulfametoxazol

Medicamentele pot induce colestază prin intermediul tuturor acestor mecanisme, predominând mecanismul de tip I. După evoluție se deosebește colestaza acută de cea prelungită.

Colestaza acută (canaliculară). [88, 89] Preparatele care dezvoltă colestaza simplă sunt: hormonii androgeni și steroizii anabolici, ce prezintă derivați testosteronici cu grupa alchilică C 17: metiltestosteron, metandrostenolon(nerobol, dianobol), contraceptivele orale ce conțin estrogeni, ciclosporina. Mecanismul dezvoltării afecțiunii date, implică afectarea citoscheletului, cu micșorarea funcției contractile și creșterea permeabilității canaliculare, ca urmare a scăderii activității Na⁺K⁺-ATPazei și ulterior încetinirea fluxului biliar. Clinica este dominată de prurit cutanat, icter și o creștere a bilirubinei, aminotransaminazei.

La biopsia hepatică se determină arhitectonică păstrată, colestază în zona III și reacție perizonală. La anularea preparatului, prognosticul este favorabil, la administrarea repetată a aceluiași preparat are loc recidiva colestazei.

Manifestările clinice de bază a colestazei canaliculare sunt: prurit, slăbiciune generală, grețuri, dereglări ale tractului gastro-intestinal. Icterul apare mai frecvent la 11-15 zile, mai rar la 2-5 luni, poate fi hepatomegalie, transaminazemie tranzitorie și creșterea FA.

Evoluția, de obicei este benignă, însănătoșirea are loc la 3-4 luni după înlăturarea preparatului medicamentos. Contraceptivele orale pot, frecvent, favoriza dezvoltarea colestazei, mai rar a icterului, în special în prezența defectului ereditar sau dobândit de excreție a bilirubinei legate.

Astfel hepatopatiile, mai ales disfuncțiile ei enzimaticе, sunt contraindicații pentru contracepția orală.

Hepatita colangitică. Afecțiunea dată se dezvoltă în deosebi la administrarea derivaților de fenotiazină (aminazina, propazina, levomepropazina, fenobutazon,), alopurinol, rifampicina, apresina, azatioprina, ranitidina, cimetidina, penicilina și derivații sintetici, semisintetici de penicilină, macrolide (eritromicina, oleandomicina), derivații sulifanilureici (glibencamid, gliclazid). Afectarea hepatică medicamentoasă dată, de rând cu dezvoltarea colestazei, provoacă distrugerea importantă a hepatocitelor, ulterior intervenind mecanismele imune. Perioada prodromală se menține 3-4 zile, se pot asocia simptome alergice., rareori se dezvoltă anorexia, pruritul apărut precedează apariția icterului. Intensitatea icterului este variată și se menține 1-4 săptămâni, se poate asocia hepatomegalia. În sânge se poate determina creșterea bilirubinei conjugate, hipertransaminazemia, în perioada precoce poate fi leucopenia, eozinofilia, care, de obicei, dispar la apariția icterului.

Colestaza prelungită (caniculară) – poate fi ca urmare a medicamentelor: clorpromazina, ajmalina, amitriptilina, haloperidol, carbamazepina, cimetidina etc..

Din punct de vedere clinic colestaza prelungită evoluiază în două forme:

1. forma majoră, asemănătoare cirozei biliare primitive atât din opțiuni clinice, cât și biochimic, morfologic. În pofida asemănărilor cu ciroza biliar primitivă prognosticul colestazei prelungite de origine medicamentoasă este în general bun.
2. forma minoră, în care icterul dispare, dar persistă sindromul biochimic al colestazei.

Colestaza parenchimotoasă. Această reacție medicamentoasă a ficatului se caracterizează prin afectarea evidentă a hepatocitelor, ce explică predominarea mecanismului imunologic. Este caracteristic prezența componentului colestatic în I și a III zonă acinară, cu reacție celulară exprimată în regiunea portală. Dezvoltarea acestei afecțiuni apare la administrarea preparatelor din rândul penicilinelor (augumentin, oxacilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina), macrolidelor (erythromicine, oleandomycine), H₂-blocatori a receptorilor histaminici (cimetidina), derivaților sulfanilureici (gliburid, gliclazid, gliblencamid), haloperidol, tiabendazol, preparatele de aur, azatioprina, hidralazina, captopril, nitrofurantoina, clorpromazina. Specific pentru acest tip de afectare medicamentoasă hepatică este evoluția îndelungată, chiar după anularea preparatului.

Exemplu pentru acest tip de afecțiune este colestaza parenchimotoasă provocată de eritromicina. La administrarea acestui preparat peste 2-3 săptămâni, de la începutul bolii apare febră, grețuri, vomă, dureri în hipocondriul drept, icterul, leucocitoza, hipertransaminazemia. La biopsia hepatică se determină colestază, infiltrația portală cu polimorfonucleare, eozinofile și limfocite, pot fi regiuni cu scleroză după necroza hepatocitelor.

Colestaza intraductală. Substratul morfologic de bază prezintă staza bilei concentrate în ducturi și canalicule fără reacție inflamatorie în țesuturile

adiacente. Acest fel de reacție este foarte rară și medicamentul ce o provoacă este benoxiprofen.

Sindromul sladi sau *condensarea bilei* reprezintă dereglarea pasajului biliar în ducturile extrahepatice. Preparatele care dezvoltă acest tip de reacție sunt antibioticele din grupa cefalosporinei. Gravitatea lui depinde de doza preparatului și clinic este determinată de dereglarea atât a transportului acizilor biliari în ficat, cât și de excreția lipidelor cu bila. Evoluția poate fi atât asimptomatică, cât și ca o colică biliară.

Colangita sclerozantă se poate dezvolta pe fundalul tratamentului cu tiabendazol, 5-fluoruracil, administrarea etonolilor în chisturilor echinococice. Clinica acestei afecțiuni medicamentoase se aseamănă mult cu clinica colangitei primar-sclerozante, caracterizându-se de o coleastăză stabilă și îndelungată..

Hepatitele și cirozele primar - biliare (colestatice) se pot dezvolta la administrarea chinidinei, cloroforinei, metotrexatului, tiouracilei, primate îndelungat pentru tratamentul diferitor boli.

Steatoza hepatică definește conținutului în grăsimi al ficatului la peste 0,8%-1,5% din greutatea acestuia sau la peste 4-8% din greutatea uscată.

Excesul de grăsimi ajunge la ficat pe diverse căi:

a) creșterea sintezei; b) scăderea catabolismului; c) creșterea cantității de grăsimi neutre transportate la ficat; d) scăderea transportului de grăsime în afara ficatului.

Amiodarona. [44] Terapia cu acest agent antiaritmice, foarte eficace, se însoțește la 15-50% dintre pacienți de o creștere modestă a aminotransferazelor serice care rămâne stabilă în pofida continuării tratamentului. Aceste manifestări pot să apară la câteva zile sau luni după începerea administrării preparatului, în unele cazuri asociindu-se hepatomegalia sau în 5% din cazuri o boală hepatică severă.

Tabloul clinic reprezintă un efect direct al medicamentului asupra ficatului, fiind obișnuit la pacienții tratați mult timp cu acest produs. Apare o fosfolipidoză ultrastructurală, care nu se asociază cu o boala hepatică clinică, precum și interferența cu funcția metabolică oxidazică a ficatului pentru alte medicamente.

Relativa creștere a aminotransferazelor este considerată predictivă pentru efectul hepatotoxic direct al medicamentului, fiind totodată dependentă de doză.

Cazurile cu boală hepatică aparentă clinic sunt asemănătoare celor cu afectare hepatică alcoolică.

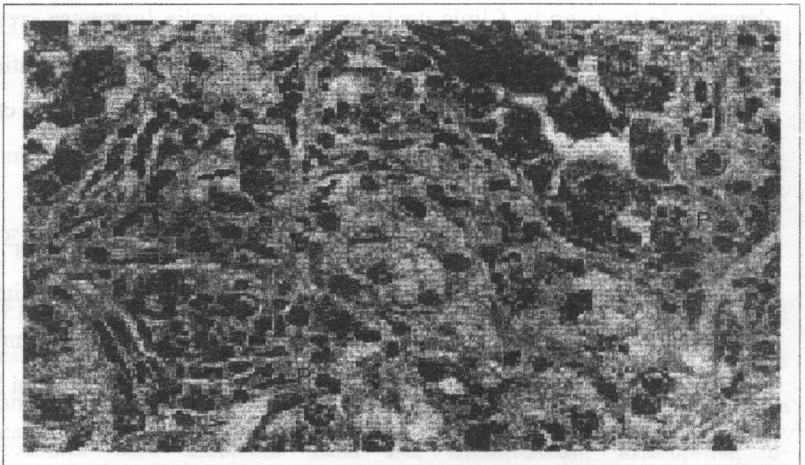


Figura 13 lezare hepatică indusă de Amiodarona

Această lezare hepatică numită „pseudoalcoolică” se poate extinde de la steatoză, la hepatita alcoolică-like, cu infiltrație neutrofilă și hialin Mallory, până la ciroză hepatică. Microscopia electronică demonstrează prezența unor corpi lamelari lizosomalni, fosfolipidici, care ajută la diferențierea hepatotoxicității indusă de amiodaronă de la hepatitele alcoolice tipice.

Fosfolipidoza se caracterizează prin inhibiția enzimei lisosomale – fosfolipaza. Hilainul Mallory apare în zona a III, diferențiind aceste cazuri de hepatitele alcoolice.

Steatoza macroveziculară pură în exclusivitate este produsă de următoarele medicamente: cortizonice, tetraciclină, metotrexat, meprobromat, paracetamol, tamoxifen. Această afecțiune se caracterizează prin depozitarea trigliceridelor sub forma unor vacuole mari, ce ocupă în totalitate citoplasma, împing la periferie nucleul și organitele celulare. Hepatocitul are aspectul unui adipocit. La așa pacienți funcția hepatocitului nu este mult influențată de aceste depozite de trigliceride. Clinic depistăm: hepatomegalie (greutatea crescând la valori de 3 ori normalul). Inițial steatoza hepatică este asimptomatică, sunt numai modificări echografice (crește volumul, și ecogenitatea hepatică cu aspect strălucitor și atenuare posterioară). Mai târziu apar și dereglări în funcția ficatului. Cresc ușor transaminazele, pseudocolinesteraza, FA, GGTP.

Steatoza microveziculară se caracterizează prin prezența unor picături mici situate în vacuolele reticulului endoplasmatic, lisosomi și mitocondrii hepatocitari, care nu împing nucleul. Ele sunt învelite cu o singură membrană și nu pot fuziona. Patogenia este explicată prin acumularea acizilor grași în urma injuriei mitocondriale. Degenerescența grasă medicamentoasă se aseamănă cu steatoza de sarcină sau cu sindromul Reye. Dacă se continuă administrarea medicamentului vinovat (tetraciclina, acidul valproic, ketoprofenul, aspirina, zidavudina) se poate dezvolta ciroza hepatică în câteva săptămâni sau luni. Bolnavii acuză astenie progresivă, inapetență, grețuri, iar biochimic se observă creșterea transaminazelor la valori peste 100 UI. Acest tip de steatoză se însoțește de modificări ale funcției hepatocitare.

Hepatoita steatozică. Anumite medicamente care induc încărcarea grasă a ficatului determină o agresivitate hepatică degenerativă necrotigenă cunoscută sub numele de hepatită steatotică, care evoluează independent de gradul distrofiei grase. Cauza esențială a acestei evoluții este lezarea citoscheletului

hepatocitar, care începe în centrul lobului. Apar necrozele parenchimatoase centrolobulare, corpii acidofili (Mallory), hepatocitele fiind balonizate. Multă vreme afectarea hepatică este asimptomatică. Mai târziu se instalează febra, icterul, diareea, leucocitoza, cresc transaminazele, uneori pot apărea edemele, ascita, de asemenea se poate asocia un sindrom colestatic stabil.

Fosfolipidoza poate să apară după întrebuințarea preparatelor hipocolesterolaminice, anorexigenice, psihofarmacologice, nifedipina. Acumularea fosfolipidelor în lisosomi celulelor hepatice, splinei, pulmonilor, miocardice este urmată de scăderea în pondere, creșterea temperaturii, dispneii, hipertonie, hepatomegalie. În unele cazuri boala progresează spre ciroză și exitus

Fibrozele

Fibrozele sunt semnificative printre reacțiile medicamentoase, de multe ori constituind aspectul dominant. Leziunea este produsă de metaboliții toxici ai medicamentelor, localizându-se în mod obișnuit în zona a III-a, cu excepția metotrexatului care afectează zona I-a. Metotrexatul, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, excesul de Vitamina A, induc la dezvoltarea arhitectonicii organice și hipertensiunii portale. Clinic se depistează simptomatologia hipertensiunii portale necirotice. Testele funcționale biochimice hepatice sunt puțin schimbate (o creștere neînsemnată a aminotransferazei). Pentru concretizarea diagnosticului se recomandă ecografia organelor interne, biopsia hepatică.

Abuzul de alcool și administrarea îndelungată a aspirinei cresc riscul de dezvoltare a fibrozei.

Patologia veno-ocluzivă

Boala veno-ocluzivă se caracterizează printr-o îngustare concentrică netrombotică a lumenului venelor centro-lobulare datorită reducerii țesutului conjunctiv lax. [78]

La biopsia hepatică impresionează necrozele congestive și fibroza centrală extensivă cu formarea podurilor centro-centrale sau centro-portale, regenerare nodulară și, în fina, fibroză.

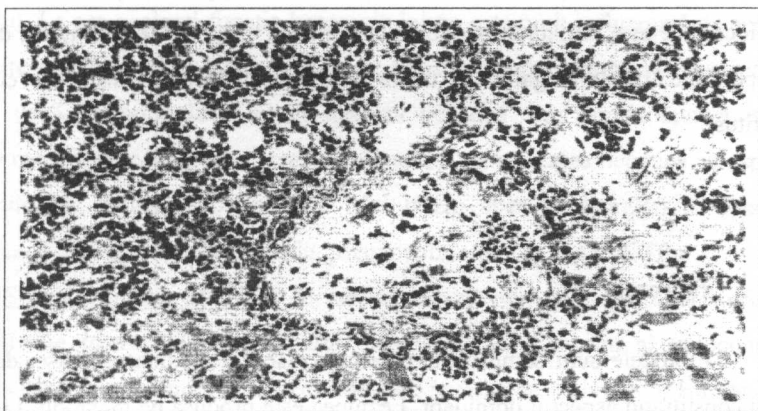


Figura 14 *Afectare venoocluzivă hepatică după administrare cu busulfan și ciclofosamidă*

Această patologie se poate dezvolta în urma tratamentului cu azatioprină, ciclofosfanul, citozina-arabinozina, contraceptivelor orale, vincristina, 6-mercaptapurină, iradierea la bolnavii oncologici.

Deseori se întâlnesc în țările Africii din cauza întrebuințării alcaloizilor de pirolizina, ce se găsesc în ierburile din care se pregătește ceaiul. Clinica cuprinde hepatomegalie, sindromul algic, ascita, hipertensie portală prehepatică, totuși în stadiile inițiale intensitatea icterului și citoliza sunt neînsemnate.

Suprimarea medicamentului incriminat de multe ori asigură o remisiune completă a bolii. Forma cronică este greu de diferențiat de ciroza hepatică.

Peliozis hepatis

Peliozis hepatis este consecința dilatării sinusoidelor și venulelor cu apariția de cavități vasculare diseminate. Aceste cavități nu au endoteliu propriu și comunică cu sinusoidale dilatate. Poate să apară ca consecință a folosirii steroizilor anabolizanți, contraceptivelor orale, androgenilor, preparatelor antigonadotropice și antiestrogenice (tamoxifen). Boala este asimptomatică, cu excepția unor hemoragii sau apariția insuficienței hepatice în cazul unor forme severe.

Tromboza de vene hepatice

sau sindromul Budd-Chiari , apare ca o posibilă consecință a folosirii contraceptivelor orale, azatioprinii.

Boala debutează cu o fază acută, dominată de o hepatomegalie dureroasă, ascită și icter moderat. Dacă se continuă consumul boala intră în forma subacută cu hepatomegalie și ascită recurente, finalizându-se prin apariția cirozei hepatice.

Hepatopatia granulomatoasă

Acest tip de afecțiune se manifestă prin apariția de granulome la administrarea unor preparate medicamentoase. Granulomele sunt constituite din celule epitelioidale, limfocite, celule gigantice multinucleare.

Hepatita granulomatoasă se poate dezvolta în urma administrării următoarelor preparate: alopurinol, chinidină, clorpromazina, clorpropamida, diltiazem, fenobutazon, hidrazina, metildopa, sulfasalazina, nitrofurantiona ș.a..

Clinica este dominată de dureri în hipocondriul drept, prurit, icter, uneori hepatomegalie; în sânge se determină indicii colestazei. Mai rar evoluția este asimptomatică și este descoperită în baza unor anomalii biochimice minore sau a prezenței hepatomegaliei. Diagnosticul comportă un diagnostic diferențial laborios cu granuloamele hepatice de cauză parazitară sau infecțioasă.

Tabel 12 Medicamente ce pot induce hepatopatie granulomatoasă

Allopurinol	Aspirina	Carbamazepina	Nitrofurantoin
Cefalexina	Chinina	Diazepam	Diltiazem
Hidralazina	Halotan	Methyldopa	Penicilina
Procainamida	Sulfonamid	Nitrofurantiona	Chinidina
Fenobutazon	Oxacilina	Ranitidina	Papaverina

Tumori hepatice induse medicamentos

Dintre tumorile ficatului, ce apar ca urmare a administrării preparatelor medicamentoase, se disting formele hiperplaziei focale, nodulare, adenom hepatic, angiocarcinom, cancer hepatic.

Tabel 13 Medicamente asociate neoplaziilor

Adenoame hepatice	Anabolizanti, androgeni, estrogeni, contraceptive
Carcinom hepatocelular	Anabolizanti, androgeni, contraceptive, metotrexat, hipoglicemizante, thoriu dioxid
Angiosarcom	Anabolizanti, androgeni, arsenicale, contraceptive, clorura de vinil
Colangiosarcom	Anabolizanti, androgeni, contraceptive, metildopa

Tabloul clinic al hepatitelor induse medicamentos

Manifestările clinice sunt indistinctibile de cele din hepatita cronică virală sau autoimună. Sunt prezente așa simptome ca:[18, 86, 89]

- icter
- erupții
- astenie
- febra, frisoane
- pierderea poftei de mâncare
- nausea și vomă
- cefalee
- dureri abdominale
- urină întunecată
- diaree
- fecalii decolorate

Astfel, manifestările clinice sunt polimorfe și lipsite de specificitate. Ele pot evolua de la citoliză asimptomatică, până la hepatite acute fulminante cu insuficiență hepatică și exit sau sub formă cronică, cu leziuni ireversibile de tipul cirozei hepatice.

Explorări diagnostice

Teste de laborator și instrumentale

Trăsăturile de laborator pot evidenția un pattern hepatic (aminotransferaze crescute) sau colestatic (valori crescute a bilirubinei și fosfatazei alcaline) și pot fi acompaniate de apariția anticorpilor autoimuni[7,18]

- Testele de bază – hemograma, electroliții serici, glucoza sângelui, LDH.
- Teste specifice hepatice – bilirubina, gama-GTP, cholinesteraza, ALT, AST, fosfataza alcalină.
- Teste imunologice (nespecifice) – autoanticorpii ANA, AMA, SMA, anti LKM2, anti LM.
- Sonografia
- Biopsia hepatică

Tabelul 14 Clasificarea conform criteriului biochimic a hepatopatiile induse medicamentos[89]

Categorie	Mecanisme	AST/ALT	Fosfat aza alcali nă	Histologie	Exemple
Intrinsec					
<i>Direct</i>	Distrușgerea directă fizico-chimică sau distorsiune celulară	8-500X	1-2X	Necroza și/sau steatoza	CCL ₄ , CHCL ₃ , fosforul
<i>Indirect</i>					
Citotoxic	Interferența dintre afectarea metabolică și injuria	8-500X	1-2X	Necroză	Izoniazida, Fenitoina, Acetaminofen, Ketoconazol, Metildopa,

	celulară				Dantrolen, Ticrinafen, 6-Mercaptopurina
		5-20X	1-2X	Steatoză (microvezi culară)	Valproatul de sodiu, Etionina, Tetraciclina
		1-3X	1-2X	Steatoză (macrovez iculară)	Metotrexat Etanol
Cole static	Afect are hepatică excretorie				
Canalicular		1-5X	1-3X	Distribuție biliară	Anabolice, Contraceptive steroidice
Hepatoca- nalicular		1-8X	3-10X	Infiltrat portal	Clorpromazina, Eritromicina Augmentina
Ductal		1-5X	3-10X		
	Ducturile				Benoxaprofen
	Ducturile interlobu lare			Distrucția ducturilor din aria portală	Paraquat, Uleiul de margosa
	Ducturile septale			Fibroza ducturilor septale	5-FUDR
Mixt	- Variabil	Variabil	Varia	Injurie	Fenilbutazona,

injurie			bil	variabilă choles- tatică și hepato- celulară	sulfonamide
Idiosincra zie dependentă de gazdă					
Hipersen zitivă	Allergie medicmen toasă	Variabil	Varia bil	Necroză sau cholestază	Fenitoina, Carbamazepina, Clorpromazina, Sulfonamida, Eritromicina
Anormali tăți metabolice	Producerea de metaboliți hepatotoxici	Variabil	Varia bil	Necroză sau cholestază	Isoniazida, Halotan, Hidralazina, Valproatul, Ticrinafen, Ketoconazol, Metildopa, Acetaminofen

Diagnosticul afecțiunilor hepatice medicamentoase se bazează pe:

- **anamneza amănunțită** (folosirea preparatelor hepatotoxice, intoleranța unor medicamente)
- **studierea capacității funcționale hepatice** (activitatea transaminazelor, FA, GGTP, conținutul bilirubinei)
- **studierea statutului imun al pacientului**

Argumente imunologice trebuie căutate mai ales la bolnavii cu semne clinice de hipersensibilizare (febră, erupții cutanate, artralгии, eozinofilie) și în cazurile în care recidiva survine la interval scurt după readministrarea medicamentului în doză minimă.

Autoanticorpi (Ac antimitocondriali tip 6 (AMA-6), Ac antimicrosomali ai ficatului și ai rinichiului tip 2 (anti LKM-2), Ac anti-musculatură netedă (ASMA), Ac antinucleari (ANA), Ac anti-medicament.

Complexes imune

Testul de degranulare a bazofilelor

Teste limfocitare (testul de transformare limfoblastică, testul de inhibiție a migrării macrofagelor și a polinuclearelor).

- **USI cavității abdominale**
- **Biopsia hepatică**

Criteriile histologice

Nu sunt specifice și nu pot identifica, în mod sigur, etiologia medicamentoasă a leziunilor hepatice. Totuși, unele modificări histologice pot evoca o posibilă cauză medicamentoasă. Deoarece criteriile histologice nu sunt absolute, ele trebuie interpretate în contextul datelor clinice și paraclinice.

- Aspecte zonale ale necrozei cu preponderență centrolobulară a leziunilor;
- Necroză celulară de severitate disproporțională față de tabloul clinic și biochimic;
- Existența mai multor focare de necroză, de vârstă diferită;
- Predominanța eozinofilelor în infiltratul inflamator portal și lobular;

- Colestaza izolată centrolobulară și colestază periportală, ce apare precoce în evoluția bolii.

Este de menționat faptul că, necătând la schimbări neînsemnate din partea stării generale a pacientului și a probelor funcționale hepatice, schimbările morfologice sunt destul de grave (necrotice, distrofiei grase, infiltrației granulomatoase, eozinofilice, afectarea canalelor biliari), fără o oarecare cauză vizibilă.

Pentru diagnosticul sindromului citolitic în afecțiunile hepatice medicamentoase este caracteristic creșterea ALT, AST de 10 ori mai mult ca norma, pentru sindromul colestatic: creșterea FA, GGTP, 5-nucleotidaza, bilirubina (de 5 ori mai mult decât norma). În formele mixte ale afecțiunii pot fi modificate marcerii citolizei și cei ai colestazei. În cazul tipului imun se poate determina titrul crescut de anticorpi anti LKT1, creșterea CIC, anticorpi către citocromul Iaw(izoniazida), inhibarea migrării leucocitelor, testele blastransformării limfocitelor în prezența medicamentelor ce induc afecțiunea. Dar toate aceste metode sunt nespecifice, devin importante pentru diagnostic numai în complexitate cu manifestările clinice, marcerii biochimici și imuni și dinamica lor la sistarea preparatului "vinovat".

Astfel, diagnosticul caracteristic este fundamentat pe istoricul pozitiv pentru expunerea la droguri, ce pot cauza reacția toxică sau idiosincrazică și îmbunătățirea condiției clinice la excluderea drogului. Reexpunerea la drog documentează absolute hepatotoxicitatea drogului, dar în practică manevra nu este recomandată, putând cauza injurie hepatică severă.

Tabel 12 Criteriile de diagnostic ale hepatopatiile induse medicamentos

(James H.Lewis, 2000)

Indicele înalt de suspiciu al asocierii unor medicamente
Excluderea hepatitelor virale, alcoolice, cauzelor metabolice..
Semnele biochimice consistente de injurie hepatică
Perioadă de latență consistentă
Prezența sau absența episodelor hipersenzitive
Testul stimulării limfocitare pozitiv
Excluderea obstrucției extrahepatice biliare în cazul colestazei
Regresiunea simptomatologiei la întreruperea tratamentului
Recidivă după readministrarea medicamentului
Biopsia hepatică

Criteriile Consensus Internaționale pentru hepatopatiile induse medicamentos (1990) [86]

Timpul de apariție a reacției medicamentoase hepatice

- sugestiv 5 - 90 zile
- compatibilă <5 - >90 zile

Durata reacției hepatice

- <15 zile – injurie hepatocelulara
- <30 zile – tip colestatic

Regresia simptomelor la sistarea preparatului și micșorarea activității enzimelor (ALT, AST) în 50%, timp de:

- 30 zile – injurie hepatocelulară
- 180 zile – tip colestatic

Reacția la readministrarea preparatului se manifestă prin reapariția simptomelor

- <30 zile – injurie hepatocelulară
- <90 zile - colestază

Diagnosticul diferențial

- hepatitele acute de etiologie virală B, C, D
- colestazele de altă geneză
- steatozele hepatice
- hepatitele cronice și cirozele hepatice de etiologie virală, alcoolică, autoimune
- fermentopatiile
- icterul mecanic
- colangita sclerozantă primară
- granulomatozele

Asistența medicală

primară

- ✓ examenul clinic al pacientului: acuzele, examen fizic, evidențierea factorilor de risc, determinarea medicamentului provocator, anamneza bolii
- ✓ evaluarea de laborator: testele biochimice hepatice: ALT, AST, gamaGTP, FA, bilirubinemia
- ✓ examen instrumental: sonografia organelor interne
- ✓ sistarea preparatului provocator

specializată

- ✓ studierea statutului imun (autoanticorpii, testul de transformare limfoblastică)

- ✓ în cazuri rare pentru afirmarea diagnosticului se poate readministra medicamentul "vinovat", în doze mici, cu monitorizarea simptomaticei clinice și de laborator
- ✓ biopsia hepatică
- ✓ inițierea tratamentului

Evoluția

Evoluția este, de regulă rapid favorabilă odată cu întreruperea administrării medicamentului cauzator. Modificările biochimice scad cu cel puțin 50% în decurs a maxim 6 luni de la oprirea medicamentului incriminat. Au fost descris colestaze cu evoluție de peste 6 ani, ca urmare a tratamentului cu steroizi sau chiar evoluția leziunilor spre o formă similară CBP. Cazurile severe de necroza hepatică masivă pot duce la insuficiență hepatică și exit.

Leziunile de tip tumoral malign sunt letale.

Tratamentul

Condiția obligatorie în afectarea hepatică medicamentoasă este sistarea preparatului provocator al acestei tulburări[18, 86,87, 89].

Regimul alimentar

Dieta- masa 5a, apoi 5 (după Pevzner).

Masa dată are ca scop normalizarea funcțiilor dereglate a ficatului și a căilor biliare, reglării metabolismului colesterolului și lipidelor, acumularea glicogenului în ficat, stimularea eliminării bilei și motoricii intestinale.

Valoarea energetică – 2500 – 2900 kcal

Componența chimică: proteine 90-100 gr. (60%- animaliere), lipide – 80-100 gr (30% vegetale), glucide – 350-400 gr, sarea de bucătărie 10 gr, lichid – 1,8-2,5 l.

Regimul alimentării: de 5 ori în zi.

Alimentele recomandate și excluse:

Pâine și preparatele făinoase. Se recomandă: pâinea de grâu și de secară semiuscată sau coaptă cu 1-2 zile înaintea întrebuințării. Se exclude: pâinea proaspătă, torta sau prăjituri cu cremă.

Preparatele din carne. Se recomandă : carnea negrasă (de vită, iepure, pasăre, curcan), fiartă, coaptă; salamul fiert. Se exclude: carnea grasă (rață, găscă, ficat, creier, rinichi), conserve, afumături, preparate prăjite.

Peștele. Se recomandă: pește fiert, copt, umplut. Se exclude: peștele gras, afumat, sărat, conserva de pește, icrele de pește.

Lactatele și ouăle. Se recomandă: lapte, chefir, smântâna negrasă, brânza proaspătă, cașcaval nepicant, omleta din albușuri. Se exclude: frișca, smântâna grasă, oul fiert, prăjit.

Crupele, pastele făinoase, boboasele. Se recomandă: toate tipurile de crupe sub formă de terci, budingă, paste făinoase fierte. Se exclude: bobasele.

Legume și fructe. Se recomandă: legumele fierte, coapte, înăbușite; orice tip de fructe, compotul, mierea, gemul, marmelada. Se exclude: ridichea, ciupercile, măcrișul, legumele marinate și murate; fructele acre, ciocolata.

Băuturi. Se recomandă: ceaiul slab cu lămâe, cafea cu lapte, sucurile, fiertura de măcieș. Se exclude: cafea, cacao, băuturi reci.

Fitoterapia

Fitopreparatele posedă următoarele efecte: *hepatoprotector, antimicrobial, antiinflamator, spasmolitic, coleretic, antioxidant, imunomodulator.*

Se disting următoarele fitopreparate: Carsil, Legalon, Hepaben, Hepatofalc-planta etc. Aceste preparate au ca component comun – silimarina, care reprezintă un compus din trei flavonoizi. Cel mai activ din ei este silibinina, care posedă efect membranostabilizator, metabolic și antioxidant. Datorită

structurii fenolice, silibilina are proprietatea de a lega radicalii liberi ce duce la inhibarea proceselor de oxidare a lipidelor, în rezultatul cărora nu are loc distrugerea ulterioară a structurilor celulare.

Silimarina acționează favorabil pe hepatocite:

- protejază celulele hepatice de variații agenți toxici: etanolul, acetaminofenul, tetraclorida de carbon, D- galactozamina, radiație. Micșorează reacția de răspuns celular la agenții nocivi prin stimularea superoxidazei, normalizarea conținutului de glutatation în hepatocite
- Efectul antioxidant: interacționează cu radicalii liberi, micșorează oxidarea peroxidică, inhibă lipooxigenaza, micșorează consumul de glutatation
- Efectul antifibrotic. Celulele stelate hepatice au rolul central patogenetic în fibrogeneza hepatică. Ca răspuns la influența fibrotică a unor agenți toxici, celulele stelate proliferază și se transformă în miofibroblaști, care la rândul său sunt responsabili de depozitarea colagenului în ficat. Silimarina reduce proliferarea și conservarea celulelor stelate în miofibroblaști, deasemenea influențează asupra genei reglatoarie, ce exprimă componenții matricei extracelulare necesari pentru fibroză.
- Efectul antiinflamator: inhibiția migrației neutrofilelor, inhibarea celulelor Kupfer, inhibarea sintezei leucotrienilor și formării prostaglandinelor.
- Silimarina mărește sinteza proteică, datorită activării mitozei celulare cu îmbunătățirea ulterioară a regenerației parenchimului hepatic.
- Micșorează sinteza colesterolului, pe calea micșorării cantității de hidroxil-metylglutaril – reductaza
- Efectul de imunomodulare.

Proprietățile folositoare ale preparatelor vegetale, ce fac parte din componența fitopreparateor combinate și policomponente se completează și se potențiază reciproc.

Astfel, în *Hepaben* - Silibina (22 mg) se completează cu Fumarina (28 mg.), care este extrasă din planta medicinală – fumarus. Fumarina posedă efect: spasmolitic, coleretic, colechinetic. *Hepaben* micșorează proprietățile litogenice ale bilei (micșorează nivelul colesterolului, crește concentrația acizilor biliari totali și coeficientul colato-colesterinic; mărește funcția de detoxifiere a hepatocitului și potențialului antioxidant sanguin cu micșorarea ulterioară a nivelului oxidării peroxidice a lipidelor - în ansamblu: crește rezistența hepatocitului. *Hepaben* reduce sindromul astenovegetativ, dispeptic, algic. Astfel, datorită efectelor combinate, *Hepaben* este un preparat de elecție în bolile ficatului asociate cu patologia căilor biliare.

Simepar reprezintă combinarea reușită a silimarinei și a complexului de vitamine din grupa B (B1, B2, B6, B12, nicotinamida și pantotenatul de calciu).

Complexul de vitamine din grupa B potențază proprietățile metabolice a silimarinei, accelerează procesele de regenerarea a parenchimului hepatic, cresc posibilitățile excretorii și detoxifiere.

Hepatonul prezintă asocierea constituită din fermentul papaina (similar cu pepsina) din pulberea plantei *Carica papaya*, care acționează la nivelul stomacului îmbunătățind digestia, cu vitamina A din pulberea de *Daucus carota*, complexul de vitamine B, microelemente (Zn și Mg) și colină are acțiune hepatoprotectoare, hepatotrofică, lipotropă.

Choliver. Ingridenții activi: extract de bilă medicală -25 mg, extract de *Cynara scolium* -25 mg, pulbere de *Curcuma longa* – 50 mg.

Extractul biliar: include sarurile de natriu a acizilor biliari – acidul colic, xenodezoxicolic, ursodezoxicolic, pigmenții biliari și colesterina. Acizii biliari posedă:

- efecte coleretic,
- măresc secreția bilei,
- astfel crește absorbția grăsimilor, colesterinei și vitaminelor liposolubile.

- bila participă la emulgarea grăsimilor în duoden, activează lipaza pancreatică. posedă efect antiseptic.

Extract de Cynara scolium conține cinarina, inulina, tanina, sărurile de kaliu, natriu și magneziu.

- acțiune coleretică și diuretică
- acțiunea hepatoprotectorie
- efect antioxidant
- micșorează nivelul ureei în sânge
- normalizează metabolismul substanțelor
- crește producerea cofermenților hepatocitari

Curcuma longa conține curcumina, uleiuri eterice (turmeron, țineol, alantolacton).

- are acțiune detoxifiantă, favorizează eliminarea toxinelor. efect antiulceros
- coleretic
- înlătură senzația de greutate și meteorism, reglează digestia.
- elimina colesterolul din sânge.
- acțiune antiulceroasă.
- la bolnavii cu afecțiune hepatică și colecistită, curcumina are și acțiune analgezică.
- efect bacteriostatic și bacteriocid , astfel la concentrația de 25 u/ml inhibă dezvoltarea *Mycobacterium tuberculosis* și *Trychophyton gypcum*, la 200 u/ml acționează pe *Salmonella paratyphi*, 50 u/ml – *Staphylococcus*.

Choliverul poate fi folosit în terapia complexă a bolnavilor cu hepatite virale acute sau cronice, mai ales care evoluează în combinație cu gastroduodenitele cronice, colecistitelor acalculoase, constipațiile atonice.

Posologie: maturi: 2-4 pastile de 3 ori în zi până sau în timpul mesei, copii de la 4 ani – 1-2 pastile de 3 ori în zi. Cura de tratament – 10-20 zile.

Către preparatele hepatoprotectorii se referă și *acidul dezoxiribonucleic* (Ursofalk, Ursosan). În 2002 s-au împlinit 100 de ani de la descoperirea acidului dezoxiribonucleic în bila ursului brun și 50 ani din momentul sintezei artificiale a acestei substanțe. Sursele informaționale ce oferă date despre mecanismele acidului dezoxiribonucleic, cresc în continuare. Pe baza rezultatelor cercetărilor experimentale se disting trei mecanisme de acțiune a preparatului: *protejarea colangiocitelor de acțiunea citotoxică a acizilor biliari hidrofobi, stimularea secreției hepatobiliare, apărarea hepatocitelor de apoptoza indusă de acizii biliari*. Pe lângă aceste mecanisme de bază, acidul dezoxiribonucleic posedă proprietăți imunomodulatorii, litolitice, hipocolesterolemice, efect antifibrotic.

Farmacocinetica acidului ursodezoxicolic.

Capsulele și pastilele conțin cristale în formă acidă, slab solubile la $\text{pH} < 7,0$.

După administrarea perorală a dozei terapeutice (10-15 mg/kg în 24 ore) acidul ursodezoxicolic se absoarbe din contul limitării dizolvării de difuzia pasivă neionică în intestinul subțire.

Datorită faptului că pH critic pentru micelizarea acidului ursodezoxicolic se apropie de 8,0, dizolvarea preparatului în regiunea proximală a intestinului subțire prin intermediul solubilizării în miceliile mixte a altor acizi biliari. Astfel, administrarea preparatului în timpul mesei poate crește absorbția lui. La pacienții cu coleastă și cu secreția biliară a acizilor biliari endogeni scăzută absorbția acidului ursodezoxicolic poate să scadă. Acidul ursodezoxicolic prin vena portă nimereste în ficat, în ficat are loc conjugarea cu glicină (în cea mai mare măsură) și cu taurina (într-o concentrație mai mică) și activ se secretă în bilă. Se consideră că efectele farmacologice a acidului ursodezoxicolic în bolile colestatice sunt datorate conjugaților preparatului.

Dosajul și administrarea.

Capsule a 250 mg, tablete -100 mg, suspensia 250mg/5 ml

Hepatofalk-planta este un hepatoprotector combinat din trei componente naturale: *Silybum marianum*, *Chelidonium majus*, *Curcuma xanthorrhiza*.

Mod de acțiune

- stabilizarea membranelor hepatocelulare și normalizarea metabolismului fosfolipidic (grație *Silybium marianum*)
- efect antioxidant prin legarea radicalilor liberi și scăderea peroxidării lipidice (*Silybium marianum*)
- stimularea regenerării hepatocelulare consecutive activării ARN polimerazei (*Silybium marianum*)
- efect analgetic și spasmolitic papaverin-like asupra tubului digestiv superior (grație *Chelidonium majus*)
- efect coleretic și colecinetic, micșorarea saturării bilei cu colesterol (grație *Curcuma xanthorizza*)
- antiinflamator, bacteriostatic și bactericid față de *Staphylococcus aureus*, *Salmonella spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* (*Curcuma xanthorizza*)

Heptral (S-ademetionin) – substanță biologic activă, ce se conține în toate tipurile de țesuturi ale organismului, dar în concentrație mai mare în ficat. Participă în transmetilarea și transulfarea celulară, două procese biochimice importante a celulei. În rezultatul tratării cu *Heptral* se normalizează permeabilitatea membranei celulare, crește potențialul energetic al celulei, se ameliorează extragerea componentelor biliare din sânge, transportul lor intracelular și eliminarea lor în canalicule. În celule se mărește sinteza și conținutul tiolului (glutacion, taurin, sulfat), care posedă acțiune protectivă la efectul citopatic al radicalilor liberi, acizilor biliari și altor componenți toxici din hepatocite, ce include și substanțele biologice care favorizează apariția pruritului cutanat (prurigenii).

Tratamentul farmacologic

Tratamentul medicamentos al hepatitelor acute medicamentoase are loc în secția de terapie intensivă cu administrarea:

- tratamentului dezintoxicant (sol. Glucosae 5% 400-500ml, Hepasol 500 ml, KCl 5%-30 ml cu sol. fiziologică 0,9% -400 ml)
- este posibilă administrarea imunosupresorilor, glucorticoizi (în necroze și formare de anticorpi)
- antioxidanți, vitaminoterapie
- la necesitate – hemosorbția, alimentare parenterală

În afectarea hepatică provocată de paracetamol, acetaminophen se indică

N - *acetilcisteina* (donator al grupei de glutatation) per-os, în doza inițială de 140 mg/kg corp, apoi fiecare 4 ore se administrează câte 17 doze a câte 70 mg/kg. Dacă există certitudinea că nu au trecut mai mult de 4 ore de la ingestia supradozei, se poate administra cărbune activat, deși acest gest poate împiedica absorbția ulterioară a *N*- acetilcisteinei.

- Sunt indicați enterosorbentii (enterosgel, enterodez, polifepam), infuzii cu compușii de aminoacizi (Aminoplasmal-Hepa, Aminosteril).
- În hepatoza lipidică se indică vitamina B12, acidul lipoic, acidul folic, riboxina.
- În colestaza pronunțată se recomandă acidul dezoxicolic (ursofalc)
- În citoliza pronunțată se administrează corticosteroizi, antioxidanți, preparate ce ameliorează microcirculația (reopoliglucina, trental). De asemenea se indică vitaminele B1, B6, cocarboxilaza, hepatoprotectori ce conțin silimarină (hepatofalc-planta, carsil). În citoliza foarte exprimată se indică corticosteroizi.

Esențiale H- mecanismul de acțiune:

- Acțiune hepatoprotectorie
- Stimulează sinteza fosfolipidelor endogene

- Restabilește structurile membranare a celulei, din conținutul umplerii fisurilor cu fosfolipidele esențiale (lipidii membranar)
- Asigură plasticitatea membranelor
- Favorizează creșterea potențialului metabolic, detoxifiant, excretor, energetic al membranei
- Apără enzimele mitocondriale și microsomale de acțiunea alcoolului și toxinelor, virusurilor
- Inhibă sinteza citochinelor proinflamatorii
- Posedă proprietăți antioxidative
- Asigură funcționarea sistemelor de transport a hepatocitului
- Proprietăți imunomodulatorii
- Micșorează apoptoza hepatocitară
- Inhibă fibrogenza
- Inhibă transformarea lipocitelor în fibroblaști
- Participă în sinteza prostaglandinelor
- Participă în agregarea eritrocitelor și trombocitelor
- Influențează diferențierea celulară, proliferarea și regenerarea
- Sunt ca emulgatori biliari, asigurând stabilitatea ei coloidală, devenind ca obstacol în dezvoltarea disholiei

Mecanismele relatate mai sus a **Esențiale H** (fără adăsurii de vitamine) în concentrația optimă (300 mg) permit recomandarea lor în tratamentul hepatitelor medicamentoase și hepatotoxice.

În prezența idiosincraziei cu dezvoltarea hipersensibilității, ca preparate de elecție sunt *H1 histaminblocatorii* de tipul *Astemizolului* (steliz, astelizan) și preparatele ce micșorează degranularea bazofilelor (ketotifen).

Cu scop de micșorare asupra ficatului a metaboliților de putrefacție a proteinelor (amoniac, aminoacizilor aromatici, metionin, indol, scatol) se administrează lactuloza (dufalac, normaza).

Lactuloza – dizaharid sintetic. În intestinul subțire lactuloza participă la inhibarea glutaminazei din enterocite și blocarea fluxului de glutamine în enterocit, în rezultatul căruia se micșorează formarea amoniacului din glutamină. În intestinul gros lactuloza participă la: micșorarea PH (inhibă producerea amoniacului de bacterii, are loc difuzia amoniacului din circuitul sanguin în lumenul intestinal, unde se transformă în forma amonică și este eliminată cu masele fecale); inhibă bacteriile proteolitice – Clostridium, Enterobacter, Bacteroides și stumulează creșterea microflorei acidolactice – Bifidobacterium (se micșorează catabolismul proteic din contul creșterii metabolismului glucidic); inhibă degradarea ureei de către bacterii; micșorează timpul pasajului intestinal.

- Tratamentul cirozei hepatice de origine medicamentoasă se efectuează după principiile generale având în vedere factorul etiologic, activitatea procesului, stadiile componentelor vasculare și parenchimotoase, agresiei colestactice, sindromului autoimun.
- În cazurile grave, insuficiența hepatică severă, unica șansă ar fi transplantul hepatic.

Prognosticul

În majoritatea cazurilor afecțiunile medicamentoase acute hepatice evoluează satisfăcător în cazul sistării precoce a medicamentului, cu evitarea administrării lui pe viitor.

Afecțiunile medicamentoase acute hepatice severe pot avea un prognostic grav.

maladiile medicamentoase cronice hepatice evoluează satisfăcător în cazul sistării precoce a medicamentului și administrării terapiei adecvate, rar depistându-se trecerea în ciroza hepatică.

Profilaxia

Primară

1. Evitarea administrării de medicamente cu potențial hepatotoxic, în special la persoanele cu risc sau cu hepatopatii cronice preexistente.
2. Evitarea polipragmăziei, administrării dozelor mari, a inductorilor enzimatici concomitent cu un tratament de risc.
3. Se recomandă administrarea profilactică a N-acetilcisteinei la bolnavii tratați cu medicamente ce pot epuiza rezervele de glutation.
4. Evitarea prescrierii medicamentelor noi, care sunt pe piața farmaceutică până la 1 an, în deosebi la care nu se cunosc efectele toxice.
5. Educarea pacientului, în vederea posibilelor reacții hepatotoxice, reprezintă esențialul în prevenirea hepatitelor medicamentoase
6. Informarea pacientului despre efectele toxice ale medicamentului, despre semnele clinice ale hepatotoxicității.

Secundară

7. La administrarea unor medicamente cu potențial hepatotoxic, se recomandă monitorizarea stării funcționale hepatice (periodic determinarea ALT, AST)
8. Supravegherea pacienților care au urmat tratament pentru hepatită medicamentoasă timp de 6 luni, cu investigarea periodică a stării funcționale a ficatului.

9. Raportarea oricărei reacții adverse medicamentoase este obligatorie pentru menținerea vigilenței medicale.

Caz clinic. Pacientul G.S., bărbat, 25 ani, s-a aflat în SPC, s. hepatologie de la 28.X.2004 până la 13.XI 2004. N fișei 18842, originar din or.Chişinău.

Diagnostic clinic: Hepatită acută de geneză medicamentoasă (steroidi anabolici).Colecisto-colangită cronică în faza de acutizare.Pancreatita cronică recidivantă cu insuficiența exocrină, acutizare.

Acuze la internare: icter sclero-tegumentar, prurit cutanat cu intesificare noaptea, durere în hipocondriul drept de caracter surd și continue, inapetență, insomnie, astenie fizică importantă.

Anamnezis morbi: Se socoate bolnav de 6 luni, când pe fonul folosirii preparatelor anabolice în 2 luni au apărut icterul sceral, care trepatat a trecut în icter scero-tegumentar și prurit cutanat. La începutul lunii octombrie pacientul a fost internat în Spitalul de B.I, unde a examinat la marcherii virali hepatici: HbsAg negativ, antiHBsAg negativ, antiHBcor sum negativ, antiHDV negativ, antiHCV negativ. În analizele de laborator se detrimina un sindrom citolitic moderat (ALT 2.03 mmol/o/l) și colestază evidentă (bilirubina totală 249.6, directă 129 indirectă 117.6). A fost exclus diagnosticul de hepatită virală acută și pacientul a fost transferat în SCR, s.hepatologie pentru investigații și tratament.

Obiectiv: Tegumentele icterice, uscate, leziuni de grătaj pe spinare. Sclerele icterice. Ganglionii limfatici periferici nu se palpează. Constituție normostenic.

Sistemul muscular și osteoarticular fără patologice. Sistemul respirator și cardiovascular fără particularități.

Sistemul digestiv. Limba uscată, cu depuneri gălbui. Abdomenul moale, sensibil la palpare în hipocondriul drept. Ficatul proemină cu +3/+4 cm sub

rebordul costal drept, semidur, margine rotunjită, dureros, suprafața regulată.
Splina nu se palpează. Scaunul este regulat, oformat.

Sistemul nefrouinar fără particularități.

Investigațiile clinice: Analiza generală a sângelui: Hb 121 g/l; er. $4.0 \cdot 10^{12}/l$; i/c 0.93; tromb. 80% ($320 \cdot 10^9 /l$); leucocite $5.8 \cdot 10^9 /l$; nesegmentate 4%, segmentate 69%, eozinofile 2%; limfocite $20 \cdot 10^9 /l$; VSH 14 mm/s

Analiza biochimică a sângelui:

ALT	2.62 mmoli/O/l (la internare)	-	4.14
	3.51mmoli/O/l (la externare)		
AST	1.40 mmoli/O/l (la internare) –	2.01	1.84
	mmoli/O/l (la externare)		
Bilirubina totală	230 mcml/l	-131.1	105.5
	mcml/l		
	directă	156.4 mcml/l –	80.05
	mcml/l		
	indirectă	73.6 mcml/l-	50.6
	mcml/l		
fosfataza alcalină	3800 mmol/s/l	-	3660
	mmoli/s/l (la externare)		
GGTP	15.73 mcotf/l		
Amilaza	20 g/o/l		
Uree	4.9 mmoli/l		
Glucoza	4.3 mmol/l		
Proteina totală	84 g/l		
CIC	71 UDO		
Proba cu timol	0.42 un.		

Coagulograma

Index protrombinic 85% (intern) - 64 80%
(extern)
TCR 76 s (internare) *N* 50-70 57 s
(externare)
Fibrinogen 4.2 g/l (internare) *N* 2-4 4.2 g/l
(ext)
Timp trombinic 26_s *N* 28-32 37 s
(ext.)

APPT 49 s (*N* 38-50 s)

Test cu etanol pozitiv

Marcherii hepatitei virale

HBsAg neg., antiHbcor tot negativ, antiHCV tot negativ, antiHDV tot negat.

SIDA negativ

Anticorpii antimitocondriali 0.68 (*N* <0.9 Un)

Autoanticorpi către proteina hepatica: AMA-M2 – negativ, LKM1 – negativ, LC-1 negativ, SLA/LP – negativ

Crioglobuline 236 (*N* 160)

Anticorpi către ADN negativi

CIC 45 Un

Limfocite T totale 78%, Limfocite teofilin rezistente 80%, limfocite teofilin sensibile nu s-au determinat. IgA 148mg%, IgM 123 mg%, IgG 1394 mg%.

FEGDS Concluzie: Gastroduodenită superficială

USG organelor interne (22.X.04) Concluzie: Indurații difuze a parenchimului ficatului și pancreasului. Hepatomegalie (ficat: ld-15.1, ls -8.1; contur regulat, ecogenitate difuz crescută, v.portae 1.1cm, v.lienalis 0.7 cm, splina 10.7 cu 5.1 cm).

Pancreas 2.1 cu 1.6 cu 1.6 cm.

Scintigrafia hepatică Concluzie: Leziuni diuze hepatice.

Tomografia prin RMN abdominală: mărirea în dimensiuni a ficatului, preponderent din contul lobului stâng. Cefalul pancreasului ușor mărit în volum textual omogenizat. Căile biliare intra- și extrahepatice fără alterări dimensionale. Colecistul vag detaliat. Splina mărită în dimensiuni. Vasele hilului lienal dilatate moderat.

Tratamentul administrat: Prednisolon 90 mg în zi (60 mg i/v, 30 mg per/os) cu antacide și antisecretorii, terapia de dezintoxicare, preparate antiolestatice și hepatoprotectoare, vasculare, antifibrotice, vitaminoterapie, enzime.

Appendix

Medicamente ce induc injurie hepatică

	Hepatita		Colestază			Granuloma toasă	Fibroza/ Ciroză	Afecțiuni vasculare
	Acută	Cronică	Pură	Hepatita colestatică	Cronică			
Acetaminofen		X		X	X		X	
Ajmalina				X	X			
Albendazol								
Alopurinol				X		X		
Amiodarona				X		X	X	
Amitriptilina				X	X			
Androgenii			X	X	X			peliosis
L-Asparaginaza								
Aspirina		X				X		
Azatioprina				X			X	SD peliosis VOD
Captopril		X	X	X				
Carbamazepina				X		X		
Carbenicilina								
Carbimazola				X		X		

Cefalosporine			X		X		
Cloramfenicol			X				
Clordiazepoxid			X				
Clorpromazina	X		X	X	X	X	
Clorzoxazona							
Clorpropamida			X	X		X	
Cimetidine			X				
Acidul clavulanic (combinat cu amoxicilina)			X	X		X	
Clofibrat			X			X	
Clometacina	X		X			X	X
Cloxacilina			X				
Cocaina							
Corticosteroizi							peliosis P
Cromolin de sodium					X		
Ciclosporina			X	X			
Danazol			X				peliosis
Dapsone			X			X	
Diazepam			X	X	X		
Diclofenac	X		X				

Dihidralazina	X		X				
Diltiazem				X		X	
Disulfiram				X			
Enfluran							
Eritromicina	X	X	X			X	
Estrogenii (contraceptive orale)			X			X	SD peliosis BCS
Etionamida				X			
Flucloxacilina				X		X	
Flufenazina				X			
Floxuridina (FUDR)				X			X VOD
Gliburida				X			
Griseofulvina				X			
Haloperidol	X		X	X			
Halotane	X		X			X	X
Hidralazina				X		X	
Ibuprofen				X			
Imipramina				X	X		
Indometacina				X			
Iodipamida				X			
Izoniazida	X		X			X	X

Ketoconazol	X	X	X			
Labetalol	X					
Mebendazol						
Mercapto purina			X		X	VOD
Metimazole			X		X	
Metotrexate					X	
Metoxifluran						
Metildopa	X		X		X	X
Naproxen						
Acidul nicotinic	X		X			
Nifedipina			X			
Nitrofurantoin	X	X	X		X	X
Oxacilina	X		X		X	
Oxifenisatina	X					
Papaverina	X		X		X	X
Acidul para- aminosalicilic	X		X			
Penicilamina		X	X			
Penicilina	X		X		X	
Fenobarbital			X			
Fenilbutazona	X		X	X	X	X
Fenitoina	X		X		X	vasculit is

Piperazina				X				
Piroxicam			X	X	X			
Probenecid						X		
Procainamida		X				X		
Quinidina			X	X		X		
Quinina				X		X		
Rifampicina				X				
Spirolacton								
Streptokinaza								
Sulfasalazina				X		X		
Sulfonamide		X	X	X		X		
Sulindac				X				
Tamoxifen			X	X				peliosis
Tetraciline				X				
Tioridazina				X				
Tolbutamida				X	X	X		
Nutriția parenterală totală			X	X			X	
Trifluoperazin				X				
Trimetoprim/s ulfmetoxazol			X	X		X		
Troleandomici na				X				
Valproat				X			X	SD

Verapamil			X					
Vitamina A							X	peliosis VOD HPS
Warfarina			X					

Nota: BCS = Budd-Chiari sindrom SD = dilatare sinusoidală HPS = scleroza hepatoportală VOD = dereglări veno-occlusive HCA = adenoma hepatocelulară

Referințe literare

1. Al-Kawas FH, Seeff LB, Berendson RA, et al: Allopurinol hepatotoxicity. Report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med*, 1981, 588-590
2. Ammann R, Neftel K, Hardmeier T, et al: Cephalosporin-induced cholestatic jaundice. *Lancet* 2, 1992, 336-33
3. Bellary SV, Isaacs PET, Scott AWM: Captopril and the liver. *Lancet* 2, 1989, 514
4. Bonkovsky HL, Kane RE, Jones DP, Galinsky RE, Banner B. Acute hepatic and renal toxicity from low doses of acetaminophen in the absence of alcohol abuse or malnutrition: evidence for increased susceptibility to drug toxicity due to cardiopulmonary and renal insufficiency. *Hepatology* 1994; 19:1141-1148
5. Beaune PH, Bourdi M. Autoantibodies against cytochromes P-450 in drug-induced autoimmune hepatitis. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 685, 641-645
6. Blum A. Ofloxacin-induced acute severe hepatitis. *South Med J* 1991; 84:1158-1158.
7. Buligescu L. *Tratat de hepatogastroenterologie*, vol.II, București, 1999; 321
8. Brotodihardjo AE, Batey RG, Farrell GC, Byth K. Hepatotoxicity from paracetamol self-poisoning in western Sydney: a continuing challenge. *Med J Aust* 1992; 157:382-385.
9. Barnett CR, Abbott RA, Bailey CJ, Flatt PR, Ioannides C. Cytochrome P-450-dependent mixed-function oxidase and glutathione S-transferase activities in spontaneous obesity-diabetes. *Biochem Pharmacol* 1992; 43:1868-1871.

10. Boyer IL, Bohan A. Mechanism of the hepatic transport of drugs. Implications for cholestatic drug reactions. 2002, 22: 123-136
11. Black M, Scott WE, Kanter R. Ann Intern Med. Possible ranitidine hepatotoxicity, 1984 ; 101(2): 208-10.
12. Carson JL, Strom BL, Duff A, et al. Acute liver disease associated with erythromycins, sulfonamides, and tetracyclines. Ann Intern Med 2003;119:576-583
13. Chen C. Troglitazone: an antidiabetic agent. Am J Health Syst Pharm 1998; 55: 905-25.
14. Chattha G, Arief AI, Cummings C, Tierney LM Jr. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1993; 118:37-39.
15. Dalton TA, Berry RS. Hepatotoxicity associated with sustained-release niacin. Am. J Med 1992; 93:102-104.
16. Davies MH, Harrison RF, Elias E, Hubscher SG. Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. J Hepatol 1994; 20:112-116.
17. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. Diabetic Med 1999; 16: 179-92.
18. Farrell GC. Drug-induced liver disease. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1994.
19. French SW, Wong K, Jui L, Albano E, Hagbjork AL, Ingelman-Sundberg M. Effect of ethanol on cytochrome P450 2E1 (CYP2E1), lipid peroxidation, and serum protein adduct formation in relation to liver pathology and pathogenesis. Exp Mol Pathol 1993; 58:61-75.
20. Fallon MB, Boyer JL. Hepatic toxicity of vitamin A and synthetic retinoids. J Gastroenterol Hepatol 1990; 5:334-342.
21. Gonzalez FJ. Human cytochromes P450: problems and prospects. Trends Pharmacol Sci 1992; 13:346-352.

22. Goodman RC, Dean PJ, Radparvar A, Kitabchi AE: Glyburide-induced hepatitis. *Ann Intern Med* 106: 837-839, 1987.
23. Ghicavii V. *Medicamente și utilizarea lor rațională*, Chișinău, 2004, p.70-88
24. Guengerich FP. Human cytochrome P-450 enzymes. *Life Sci* 1992; 50:1471-1478.
25. Grimm IS, Litynski JJ. Severe cholestasis associated with ticlopidine. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:279- 280.
26. Gut J, Christen U, Huwyler J. Mechanisms of halothane toxicity: novel insights. *Pharmacol Ther* 2000; 58:133-155.
27. Geubel AP, De Galocsy C, Alves N, Rahier J, Dive C. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. *Gastroenterology* 1991;100:1701-1709
28. Gradon JD, Chapnick EK, Sepkowitz DV. Zidovudine-induced hepatitis. *J Intern Med* 1992; 231:317-318.
29. Hull M, Jones R, Bendall M. Fatal hepatic necrosis associated with trazodone and neuroleptic drugs. *BMJ* 1994; 309:378-378.
30. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM, Wilson JA. Hepatic cytochrome P-4503A (CYP3A) activity in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1992; 64:189-199.
31. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:275-283.
32. Hebbard GC, Smith KG, Gibson PR, Bhathal PS. Augmentin-induced jaundice with a fatal outcome. *Med J Aust* 1992; 156:285-286.
33. Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992; 340:384-387.
34. Ishak KG: Hepatic lesions caused by anabolic and contraceptive steroids. *Semin Liver Dis* 1, 1981, 116-128, .

35. Ishak KG: The liver. In Riddell RH (ed): Pathology of Drug-induced and Toxic Diseases. New York, 2002, Churchill Livingstone. pp. 457-513.
36. Kellner M, Wiedemann K, Krieg JC, Berg PA. Toxic hepatitis by clozapine treatment. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 985-986.
37. Keegan AD. Doxepin-induced recurrent acute hepatitis. *Aust N Z J Med* 1993; 23:523-523.
38. Kano Y, Fukuda M, Shiohara T, Nagashima M. Cholestatic hepatitis occurring shortly after etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:133-134.
39. Knight TE, Shikuma CY, Knight J. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis necessitating liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:398-400.
40. Knobler H, Levij IS, Gavish D, et al: Quinidine-induced hepatitis. A common and reversible hypersensitivity reaction. *Arch Intern Med* 146: 1986, 526-527.
41. Koch HK, Gropp A, Oehlert W: Drug-induced liver injury in liver biopsies of the years 1981 and 1983, their prevalence and type of presentation. *Path Res Pract* 179, 1985, 469-47.
42. Kowdley KV, Keeffe EB, Fawaz KA: Prolonged cholestasis due to trimethoprim sulfamethoxazole. *Gastroenterology* 102: 2148-2150, 1992.
43. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-1872.
44. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, et al. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989 ; 9: 679-685.
45. Larrey D, Vial T, Micallef A, et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination: report of 15 cases. *Gut* 1992; 33: 368-371.
46. Larrey D, Babany G, Bernuau J, et al. Fulminant hepatitis after lisinopril administration. *Gastroenterology* 1990; 99: 1832-1833.

47. Lopez-Navidad A, Domingo P, Cadafalch J, Farrerons J. Norfloxacin-induced hepatotoxicity. *J Hepatol* 1990;11: 277-278.
48. Le Dinh T, Freneaux E, Labbe G, Letteron P, Degott C, Geneve J, et al. Amineptine, a tricyclic antidepressant, inhibits the mitochondrial oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247:745-750.
49. Lorenzini I, Jezequel AM, Orlandi F: Cimetidine-induced hepatitis. Electron microscopic observations and clinical pattern of liver injury. *Dig Dis Sci* 26, 1981, 275-280.
50. Ludwig J, Axelsen R: Drug effects on the liver. An updated tabular compilation of drugs and drug-related hepatic diseases. *Dig Dis Sci* 38, 1983 651-666.
51. Murray M. P450 enzymes: inhibition mechanisms, genetic regulation and effects of liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1992; 23. 132-146.
52. Mitchell I, Wendon J, Fitt S, Williams R. Anti-tuberculous therapy and acute liver failure. *Lancet* 2000; 345:555-556.
53. Mazuryk H, Kastenberg D, Rubin R, Munoz SJ. Cholestatic hepatitis associated with the use of nafcillin. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1960-1962.
54. Morelli S, Guido V, De Marzio P, Aguglia F, Balsano F. Early hepatitis during intravenous amiodarone administration. *Cardiology* 1991; 78:291-294.
55. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118:255-267.
56. Michelson EJ. Labetalol hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1991; 114:341-341.

57. O'Connor GT, Olmstead EM, Zug K, et al. Detection of hepatotoxicity associated with methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1989; 125:1209-1217.
58. Picon M, Causse X, Gelas P, Retornaz G, Trépo C, Bouletreau P. Hépatite aiguë sévère à la pentamidine au cours du traitement d'une pneumocystose liée au SIDA. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15:463-464.
59. Planas R, De Leon R, Quer JC, Barranco C, Bruguera M, Gassull MA. Fatal submassive necrosis of the liver associated with piroxicam. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:468-470.
60. Purcell P, Henry D, Melville G. Diclofenac hepatitis. *Gut* 1991; 32:1381-1385.
61. Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;10:305-315
62. Ramakrishna B, Viswanath N. Diclofenac-induced hepatitis: case report and literature review. *Liver* 1994; 14:83-84.
63. Reinhart HH, Reinhart E, Korlipara P, Peleman R. Combined nitrofurantoin toxicity to liver and lung. *Gastroenterology* 1992; 102:1396-1399.
64. Rigas B, Rosenfeld LE, Barwick KW, et al. Amiodarone hepatotoxicity: a clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986; 104:348-351.
65. Onu Vera, Vlada Dumbrava, A.Grebeniuc, L.Procopișina "Alergia la medicamente", Ghid practic, Chișinău 2004
66. Smilkstein MJ, Douglas DR, Daya MR, et al. Acetaminophen poisoning and liver function. *N Engl J Med* 1994; 331:1310-1312.
67. Scheider DM, Klygis LM, Tsang TK, Caughron MC. Hepatic dysfunction after repeated isoflurane administration. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17:168-170.

68. Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *Hepatology* 1991; 12:312-315.
69. Saliba B, Herbert PN. Oxacillin hepatotoxicity in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1994; 120:1048-1048.
70. Stricker BHC, Van den Broek JW, Keuning J, et al: Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). *Dig Dis Sci*, 1989 34: 1576-1580
71. Swank LA, Chejfec G, Nemchausky BA: Allopurinol-induced granulomatous hepatitis with cholangitis and a sarcoid-like reaction. *Arch Intern Med* 1978, 138: 997-998
72. Schiff ER, Maddrey WC. Can we prevent nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic failure? *Gastrointest Dis Today* 1994; 3:7-13.
73. Tedesco FJ, Mills LR: Diazepam (Valium) hepatitis. *Dig Dis Sci*, 1982 27: 470-472
74. Takahashi T, Lasker JM, Rosman AS, Lieber CS. Induction of cytochrome P-4502E1 in the human liver by ethanol is caused by a corresponding increase in encoding messenger RNA. *Hepatology* 1993; 17:236-245.
75. Toft E, Vyberg M, Therkelsen K: Diltiazem-induced granulomatous hepatitis. 1991, 46-78
76. Valla D, Benhamou J-P: Drug-induced vascular and sinusoidal lesions of the liver. *Baillière's Clin Gastroenterol* 1998, 2: 481-500
77. Valla D, Le MG, Poynard T, et al: Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case-control study. *Gastroenterology* 1986, 90: 807-811
78. Wolff T, Strecker M. Endogenous and exogenous factors modifying the activity of human liver cytochrome P-450 enzymes. *Exp Toxicol Pathol* 1992; 44:263-271.

79. Williams CN, Malatjalian DA: Severe penicillin-induced cholestasis in a 91-year-old woman. *Dig Dis Sci* 1991, 26: 470-473
80. Williams SJ, Ruppin DC, Grierson JM, et al: Carbamazepine hepatitis: The clinicopathological spectrum. *J Gastroenterol Hepatol* 1: 159-163, 1986.
81. Watkins PB. Drug metabolism by cytochromes P450 in the liver and small bowel. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:511-526.
82. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 2002; 22:1-21
83. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and alcohol use. *JAMA* 1994; 272:1845-1850.
84. Westphal JF, Vetter D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33:387-401.
85. Woolf GM, Petrovic LM, Rojter SE, et al. Acute hepatitis associated with the Chinese herbal product jin bu huan. *Ann Intern Med* 1994; 121:729-735.
86. William M. Lee, M.D. Drug-Induced Hepatotoxicity: April 2002, Vol 92, No. 4 | *American Journal of Public Health* 670-676
87. Wang, Y M. Gu, C M Ma, Z Y. a clinical analysis of patients with drug-induced hepatitis. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. March 2001, 14(3):A29,.
88. Wawrzvnowicz-Syczewka, M., Kulig, G., Zwierzchoniewska, M., Boron, C14/06 toxic liver injury-possible mechanisms. *Journal of Hepatology - Supplement*. 1986, 26(Supplement no. 1):298
89. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2000