

unei terapii neadjuvante în timpul perioadei de așteptare, b) pacienții cu invazie macrovasculară sau cu răspândire extrahepatică a tumorii să fie excluși din listă. c) transplantul cu donator viu este o metodă de alternativă pentru bolnavii cu o perioadă de așteptare mai mare de 6-7 luni, deoarece acesta deschide noi oportunități pentru cercetare.

Conform nivelului disponibil de dovezi, dacă perioada de așteptare depășește 6 luni, atunci se recurge la terapia locoregională neadjuvantă (ablația locală sau chemoembolizarea), deoarece aceasta a demonstrat rezultate bune și eficacitate după rata răspunsului la tratament.

### Bibliografie

1. Burra P, Germani G., Adam R. et al. *Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes*. In: J. Hepatol., 2013; nr. 58, p. 287-296.
2. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T. et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria*. In: Gastroenterology, 2012; nr. 143, p. 986-994.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: *EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 56, p. j 908-943.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: *Liver transplantation EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. In: Journal of Hepatology, 2016, vol. 64, p. 433-485.
5. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. București: Editura Academiei Române, 2011, 372 p.
6. James Neuberger, James Feguzon, Philip N. Newsome. *Liver Transplantation. Clinical assessment and management*. Wiley Blackwell, 2014, 352 p.
7. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology. A Clinical Textbook. Transplant Hepatology: Comprehensive Update*. Flying Publisher, edition 2015, 649 p.
8. Paul Martin, Andrea DiMartini, Sandy Feng, Robert Brown. *Practice guideline. Evaluation for Liver Transplantation in Adults*. 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation.
9. Rosen C.B., Heimbach J.K., Gores G.J. *Liver transplantation for cholangiocarcinoma*. In: Transplant International, 2010; nr. 23, p. 692-697.

### Natalia Taran,

dr. șt. med., cercetător științific superior,  
Laboratorul Gastroenterologie,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel. cont. +37379257616  
e-mail: natalita\_taran@yahoo.com

CZU: 616.36-002:615.21.3.065

### LEZIUNI HEPATICE DE ORIGINE MEDICAMENTOASĂ

Ana VESELOVSKAIA,

Catedra Medicină de Laborator,  
USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Drug-induced liver injury*

*Despite of strict requirements for development of drug remedies imposed by regulatory agencies, the cases of drug-induced liver injury are one of the public health issues. Drug-induced liver pathology is a challenge for specialists in the assessment of patients not only due to its potential severity but also due to the incapacity to make the final diagnosis in the majority of cases. Acute drug-induced liver injury have a probability of approximately 10% evolution to severe, or even fulminant or chronic forms. A study of the special literature from the MEDLINE database, using the PubMed search engine, was conducted. Drugs or, more commonly, their metabolites affect liver function either directly or by triggering an autoimmune response. Currently, the most commonly used serum biomarkers to detect and monitor acute and chronic liver injury are alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and total bilirubin. Efforts are now being made to identify new biomarkers with high sensibility and high specificity of liver injury of drug origin. Proposed biomarkers include serum markers: sorbitol dehydrogenase, glutathione s-transferase, glutamate dehydrogenase. To improve the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury, it is necessary to continue the research in order to confirm the importance of new biomarkers.*

**Keywords:** *drug-induced liver injury, biomarkers, ALT, miR-122, APAP*

### Резюме

#### *Поражения печени лекарственными препаратами*

*Несмотря на жесткие требования к разработке лекарственных препаратов, которые используются регулируемыми агентствами, случаи поражения печени лекарственными препаратами являются одной из проблем общественного здоровья. Поражения печени лекарственными препаратами являются проблемой для специалистов не только из-за их потенциальной серьезности при обследовании пациентов, но и из-за трудностей, возникающих при постановке окончательного диагноза. Поражения печени лекарственными препаратами имеют вероятность около 10% перехода в тяжелую хроническую или даже летальную форму. Изучение литературы в базе данных MEDLINE проводилось с использованием поисковой системы PubMed. Лекарственные*

препараты или чаще всего их метаболиты непосредственно поражают функцию печени или вызывают аутоиммунный ответ. На данный момент, наиболее часто используемыми биомаркерами для диагностики и мониторинга острых и хронических поражений печени являются: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и общий билирубин. В настоящее время прилагаются усилия по выявлению новых биомаркеров поражений печени лекарственными препаратами с высокой чувствительностью и специфичностью. Новые биомаркеры включают: маркеры поражения печени (сорбитолдегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза) и митохондриальной дисфункции (глутаматдегидрогеназа). Для улучшения диагностики и прогноза поражений печени лекарственными препаратами, необходимы исследования для подтверждения важности новых биомаркеров с высокой специфичностью и чувствительностью.

**Ключевые слова:** поражения печени лекарственными препаратами, биомаркеры, АЛТ, микро-РНК-122, ацетоминофен

## Introducere

În pofida cerințelor stricte pentru dezvoltarea remediilor medicamentoase impuse de agențiile de reglementare, cazurile de leziuni hepatice induse de medicamente reprezintă una dintre problemele sănătății publice. Patologia ficatului indusă de medicamente este o provocare pentru specialiști în evaluarea pacienților nu numai din cauza gravității sale potențiale, dar și a incapacității de a stabili un diagnostic definitiv în majoritatea cazurilor [5, 6]. Leziunile hepatice acute induse de medicamente au o probabilitate de aproximativ 10% de evoluție spre forme cronice severe sau chiar fulminante [1, 2].

Este important ca medicii-specialiști în gastroenterologie și hepatologie să țină cont de posibilitatea apariției leziunilor hepatice induse de medicamente la pacienții cu leziuni hepatice acute sau cronice de etiologie neclară. Inițial, proprietăți hepatotoxice au fost depistate la unele remedii farmacologice, însă ulterior s-a determinat că unele plante și suplimentele alimentare de asemenea pot provoca hepatotoxicitate [3, 5, 6].

## Materiale și metode

A fost efectuat un studiu al literaturii de specialitate din baza de date MEDLINE, utilizând motorul de căutare PubMed. În procesul de căutare au fost folosite următoarele cuvinte-cheie: *leziuni hepatice medicamentoase, markeri ai leziunilor hepatice.*

## Rezultate și discuții

Leziunile hepatice induse de xenobiotice (medicamente, plante medicinale și suplimente alimentare) reprezintă o serie de fenotipuri cu diferită severitate, de la modificări asimptomatice ale testelor de laborator la hepatite acute, sindroame autoimune, steatoză hepatică și insuficiență hepatică [2, 6, 16].

Variatatea hepatopatiilor medicamentoase cuprinde un spectru vast de patologii [16]:

- 1) necroza hepatică;
- 2) colestaza;
- 3) hepatosteatoza;
- 4) leziunile vasculare;
- 5) tumorile hepatice;
- 6) hepatita cronică.

Hepatopatiile medicamentoase sunt afecțiuni care după simptomatologie pot avea similitudini cu alte tipuri de boli hepatice acute sau cronice, de aceea patologii de origine medicamentoasă reprezintă o provocare pentru clinicieni în diagnosticul diferențial și în stabilirea diagnosticului definitiv [6–11]. Ficatul este o țintă specială pentru medicamente datorită rolului său în dezintoxicarea și metabolizarea produselor chimice. Unele medicamente sau, mai frecvent, metabolizii acestora afectează funcțiile ficatului direct sau prin intermediul declanșării unui răspuns autoimun [3].

Un șir de studii *in vitro* și *in vivo* sugerează că stresul oxidativ și sindromul de peroxidare asociat provoacă dereglări ce determină evoluția negativă a afecțiunilor hepatice cronice spre fibroză. Dezvoltarea afecțiunilor hepatice cronice este asociată cu acumularea compușilor carbonilici, 4-hidroxinonenalului și dialhidei malonice (DAM) în ficat. Acest fenomen, care este însoțit de o creștere a numărului de celule hepatice stelate sugerează că peroxidarea lipidică poate contribui la stimularea sintezei de colagen și la proliferarea acestor celule. Oxidarea peroxidică a lipidelor cu radicali liberi dereglează funcționarea sistemelor membranare ale celulei, inclusiv ale lizozomilor, provocând creșterea permeabilității lor, fapt considerat un mecanism universal al leziunilor celulare la nivel membranar [17].

Leziunile hepatice induse de medicamente reprezintă până la 5% din toate bolile hepatobiliare, aproximativ 10% din cazurile de hepatita au origine medicamentoasă [2, 6]. Un raport al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind leziunile hepatice induse de medicamente a indicat că numărul de cazuri a crescut începând cu

anii '90 [3]. Un studiu de cohortă realizat în Franța a stabilit o incidență de 14 cazuri la 100.000 de locuitori [4, 5]. Un alt studiu, realizat în Islanda [3], a raportat o incidență de leziuni hepatice induse de medicamente de 19,1 cazuri la 100.000 de locuitori.

Aproximativ 1000 de preparatele farmaceutice au fost implicate în producerea leziunilor hepatice medicamentoase [10, 11].

Conform datelor unui studiu realizat în SUA (2012), au fost stabilite principalele grupe de medicamente care pot induce diverse leziuni hepatice [7, 9, 10, 12]:

- 1) preparatele antimicrobiene și antivirale – 45,5%;
- 2) preparatele utilizate în tratamentul afecțiunilor sistemului nervos central (antiepileptice, antidepressiv, antipsihotice) – 15%;
- 3) imunomodulatoarele și analgezicele – 10,5%;
- 4) suplimentele alimentare – 9%.

Unele studii [13–16] stipulează că leziunile hepatice induse de medicamente sunt determinate de mai mulți factori și depind de:

- a) natura preparatului cu potențialul hepatotoxic (lipofilia preparatului, doza acestuia, expunerea cronică, structura chimică, greutatea moleculară);
- b) factorii interni (vârstă/sex, statusul hormonal, stilul de viață, comorbidități, prezența patologiilor hepatice, medicație concomitentă, microbiome);
- c) factori genetici;
- d) factori imunologici (coinfecțiile virale, expunerea repetată la medicamente, prescrierea de imunomodulatori, căi tolerogene defecte);
- e) factori metabolici (generarea metaboliților reactivi, modificarea clearance-ului, erori în procesul de detoxificare, inducție sau inhibare enzimatică, consumul de etanol, malnutriția).

Biomarkerii sunt analizați din sânge, urină sau alte probe biologice care ar putea oferi o perspectivă asupra severității, cauzei sau rezultatului unui episod de leziune hepatică indusă de medicamente. În plus, biomarkerii pot îmbunătăți viteza sau precizia unui diagnostic de asemenea leziuni.

În mod ideal, examinarea directă a țesutului hepatic ar oferi cea mai complexă înțelegere a mecanismelor fiziopatologice implicate în leziunile hepatice induse de medicamente, însă este mai dificil de realizat. Actualmente, cel mai frecvent utilizați biomarkeri serici pentru a detecta și

a monitoriza leziunile hepatice acute și cronice sunt: alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), fosfataza alcalină (FA) și bilirubina totală [5, 6, 18].

Alaninaminotransferaza serică este mai specifică leziunilor hepatice decât AST, dar nu reflectă etiologia leziunilor și poate prezenta niveluri crescute și la subiecții cu alte patologii [5, 6, 16]. În mod similar, și activitatea serică a fosfatazei alcaline nu este specifică leziunilor hepatice. Nivelul bilirubinei totale este un marker nespecific pentru majoritatea formelor de boală hepatică, deoarece crește numai în situațiile în care sunt prezente leziuni hepatice extinse sau prin inhibiția directă a transportorilor biliari [5, 6].

Hipoalbuminemia la pacienții cu lupus eritematos sistemic și artrită reumatoidă juvenilă este un factor de risc bine documentat în leziunile hepatice [5].

#### Noi biomarkeri ai leziunilor hepatice [5]

<i>Analit</i>	<i>Sursă și semnificație</i>	<i>Eficacitatea testării</i>
1. Sorbitol dehidrogenază (SDH)	Leziunile specifice hepatocitelor	Markerul leziunilor hepatice acute
2. Glutathion S-transferază alfa (GSTa)	Leziunile hepatice și renale	Indicator timpuriu al leziunii hepatice acute și leziunii renale
3. Glutamat dehidrogenaza (GLDH)	Distrugearea mitocondriilor hepatocitare	Crește în patologii cronice ale ficatului
4. Micro-ARN-uri (miR-122, miR-192)	Eliberarea specifică din hepatocite deteriorate	Se eliberează în plasmă în leziuni acute și cronice ale ficatului
5. HMGB 1	Indicatorul de necroză hepatocitară	Este specific nu numai pentru ficat
6. Fragmente de citokeratin 18	Markerul apoptozei celulare	Este specific nu numai pentru ficat
7. M-30	Markerul apoptozei	
8. M-65	Indicator de apoptoză și necroză hepatocitară	
9. Serum Cys-APAP adducts	Indicator de supradozaj cu APAP (paracetamol)	Monitorizarea tratamentului

Actualmente se depun eforturi de identificare a noilor biomarkeri cu sensibilitate și specificitate înaltă ai leziunilor hepatice de origine medicamentoasă. Biomarkerii propuși includ markeri serici ai leziunilor hepatice (sorbitol dehidrogenază – SDH, glutation s-transferază – GSTa) și ai disfuncției mitocondriale (glutamat dehidrogenază sau GLDH). De asemenea, descoperirea micro-ARN-ului circulant în ser a demonstrat o nouă specificitate tisulară a miR-122 pentru leziunile hepatice [5, 6].

Nivelurile serice ale keratinei-18 (K-18) și alarminei (high mobility group box 1 – HMGB-1) – proteină nucleară cu mobilitate crescută și numeroase funcții desfășurate la nivelul nucleului, dar care – surprinzător – deține un rol extracelular foarte important, reprezentat de capacitatea de a semnaliza distrugerea celulară și tisulară, pot fi utilizate în calitate de biomarkeri de apoptoză sau necroză. Cu toate acestea, niciunul dintre acești biomarkeri nu este specific leziunilor țesutului hepatic. M-30 este o proteină serică ce recunoaște selectiv neopitopii scindați de caspază ai K-18 eliberați din hepatocitele supuse procesului de apoptoză, în timp ce nivelul seric al M-65 reflectă moartea totală a hepatocitelor (apoptoză și necroză). Biomarkerul M-30, în combinație cu alți parametri de laborator, recent a fost dovedit a fi superior criteriilor King`s College Criteria în predicția supraviețuirii spontane în insuficiența hepatică acută [5].

Citokinele și chemokinele serice de asemenea s-au dovedit a fi utile ca biomarkeri în diagnosticul și/sau prognosticul leziunilor hepatice induse de medicamente. Recent, Drug-induced liver injury network a finalizat un studiu a 27 analiți imuni la 78 de subiecți care au fost investigați în termen de două săptămâni de la debutul patologiei respective și peste 6 luni. În rezultatul studiului s-au obținut valori scăzute ale IL-9, IL-17, iar în combinație cu albumina serică au fost stabiliți ca factori de predicție a necrozei hepatocitare. Nivelurile scăzute ale citokinelor IL-9 și IL-17 reflectă un prognostic nefavorabil al leziunilor hepatice de origine medicamentoasă [5, 6].

Heparinele sunt o clasă de preparate utilizate pe larg, iar administrarea acestora este frecvent asociată cu creșteri ușoare și nonprogresive ale valorilor serice ale ALT, însă fără repercusiuni negative asupra funcțiilor hepatice. Un studiu recent, realizat pe 48 de bărbați sănătoși care au

folosit timp de cinci zile heparină, a demonstrat o creștere a nivelului AST și ALT în 90% cazuri. Totodată, s-au menționat creșteri semnificative și ale nivelurilor serice de SDH, GLDH, miR-122 și HMGB-1, cu toate acestea, concentrația serică a K-18 ca indicator al apoptozei nu s-a modificat semnificativ [5].

Un alt studiu realizat, în care au fost utilizate doze terapeutice de acetaminofen (APAP) timp de cinci zile la voluntari sănătoși, a evidențiat că aproximativ 30% din persoanele tratate au prezentat o creștere a nivelelor serice de ALT. De asemenea, s-a înregistrat o creștere a SDH și GLDH serice [5, 6]. Combinația nivelurilor înalte de miR-122, HMGB1 și K-18 a fost determinată ca predictor al leziunilor hepatice cu un grad înalt de precizie, comparativ cu activitatea serică a ALT, a INR (raport internațional normalizat) și nivelul APAP plasmatic [5].

Toxicitatea aspirinei pentru ficat se manifestă mai des într-o formă anicterică (icter la mai puțin de 5%) și valorile transaminazelor se corelează cu concentrația serică a salicilatului (> 25 mg / 100 ml) [2, 5, 6]. Necroză focală nespecifică, degenerarea hepatocelulară sunt frecvent observate în histologia ficatului [5]. Aspirina afectează de asemenea și funcțiile mitocondrii, ce duce la acumularea acizilor grași liberi în hepatocite și, ulterior, apare disfuncția metabolică severă, asociată cu microsteatoză. Un studiu experimental efectuat pe șobolani sugerează că acidul salicilic ar putea declanșa disfuncția mitocondrială, ce cauzează o scădere marcată a ATP intracelular, care, la rândul său, duce la o leziune hepatocelulară letală, prin mecanismul de peroxidare a lipidelor [5, 6].

Diclofenacul este medicamentul cel mai des utilizat în lume dintre *antiinflamatoarele nesteroidiene* [6]. Majoritatea datelor despre reacțiile hepatice la diclofenac provin din studiile retrospective. Diclofenacul este un exemplu tipic al combinației de factori cu hepatotoxicitate (metabolizarea medicamentului, formarea metaboliților reactivi și clearance-ul lor) ce determină severitatea afectării ficatului. Reacțiile hepatice severe și rata de spitalizare după administrarea diclofenacului sunt mai puțin frecvente, creșterea activității ALT se observă în doar 3% din cazuri [5].

Pentru a îmbunătăți diagnosticul și prognosticul leziunilor hepatice induse de medicamente, este necesară continuarea cercetărilor, în scopul de a stabili noi biomarkeri cu specificitate și sensibilitate înalte.

## Concluzii

1. Cazurile leziunilor hepatice de origine medicamentoză reprezintă una dintre problemele sănătății publice, deoarece au probabilitate de evoluție spre forme cronice severe sau chiar fulminante.

2. Biomarkerii serici care sunt utilizați în diagnosticul și prognosticul patologiei respective sunt de generație precedentă: ALT, AST, FA și bilirubina totală.

3. Pentru a îmbunătăți diagnosticul și prognosticul leziunilor hepatice de origine medicamentoasă, sunt necesare studierea și elaborarea biomarkerilor noi, cu sensibilitate și specificitate înalte.

## Bibliografie

- Abboud G., Kaplowitz N. *Drug-induced liver injury*. In: *Drug Safety*, nr. 30, 2007, p. 277–294.
- Bessone Fernando. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?* In: *World J. Gastroenterol.*, 2010, Dec. 7; nr. 16(45), p. 5651–5661.
- N. Chalasani, R.J. Fontana, H.L. Bonkovsky et al. *Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States*. In: *Gastroenterology*, nr. 135 (2008), p. 1924–1934.
- Devarbhavi Harshad *An Update on Drug-induced Liver Injury*. In: *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 2012, Sep.; nr. 2(3), p. 247–259.
- Fontana Robert J. *Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives*. In: *Gastroenterology*, 2014, Apr.; nr. 146(4), p. 914–928.
- Kaplowitz Neil and Laurie D. DeLeve. *Drug-Induced Liver Disease*. Third Edition, 2013, ISBN: 978-0-12-387817-5.
- A. Larsen, J. Polson, R. Fontana et al. *Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study*. In: *Hepatology*, nr. 42, 2005, p. 1364–1372.
- Liao K., Karlson E. *Rheumatoid Arthritis in Rheumatology*. 5<sup>th</sup> edition, Mosby-Elsevier, 2011, p. 823–971.
- Y. Meier, M. Cavallaro, M. Roos, et al. *Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients*. In: *Eur. J. Clin. Pharm.*, nr. 61 (2005), p. 135–143.
- A.L. Mindikoglu, L.S. Magder, A. Regev *Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database*. In: *Liver Transpl.*, nr. 15, 2009, p. 719–729.
- G. Ostapowicz, R.J. Fontana, F.V. Schiødt, et al. *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. In: *Ann. Intern. Med.*, nr. 137, 2002, p. 947–954.
- C. Sgro, F. Clinard, K. Ouazir, et al. *Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study*. In: *Hepatology*, nr. 36 (2002), p. 451–455.
- J.B. Singer, S. Lewitzky, E. Leroy, et al. *A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury*. In: *Nat. Genet.*, nr. 42, 2010, p. 711–714.
- C.F. Spraggs, L.R. Budde, L.P. Briley, et al. *HLA-DQA1\*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer*. In: *J. Clin. Oncol.*, nr. 29, 2011, p. 667–673.
- A. Suzuki, R.J. Andrade, E. Bjornsson, et al. *Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work*. In: *Drug Saf.*, nr. 33, 2010, p. 503–522.
- H. Zimmerman. *Drug Hepatotoxicity*. (2nd ed.). Lippincott, Philadelphia, 1999.
- Lilia Andronache, Olga Tagadiuc, Veronica Sardari, Olga Știrba, Veaceslav Popa, Valentin Gudumac. *Modificările proceselor de oxidare cu radicali liberi și protecției antioxidante în intoxicația cu CCl4 și influența polizaharidelor sulfatate din spirulină*. [library.usmf.md:8080/jspui/bitstream/123456789/913/1/](http://library.usmf.md:8080/jspui/bitstream/123456789/913/1/).
- Protocol clinic național *Artrita reumatoidă la adult*. PCN-75, 2014.

**Ana Veselovskaia**, asistent universitar,  
Catedra Medicină de Laborator,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 022733824; mob.: 069548013  
e-mail: ana.veselovskaia@usmf.md