

Carolina CATCOV, Ina POGONEA, Tatiana CHIRIAC,
Ecaterina STRATU, Nicolae BACINSCHI

Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).06)

HEPATOTOXICITATEA INDUSĂ DE ANTIMICROBIENE: REVIZUIRE FARMACOLOGICĂ

Rezumat

Rezultatele cercetărilor relevă că antimicrobienele sunt implicate în circa 50% din cazurile de hepatotoxicitate indusă de medicamente (DILI). Utilizarea lor necesită evaluarea riscului hepatotoxic. A fost efectuată o analiză a 284 de surse științifice relevante, identificate în baze de date internaționale (PubMed, Scopus, Medline etc.). Hepatotoxicitatea indusă de antimicrobiene se poate manifesta prin leziuni hepatocelulare, colestatice, mixte, steatoză hepatică sau hepatită autoimună. Antimicrobienele cel mai frecvent implicate sunt: amoxicilină-clavulanat, minociclină, rifampicină, isoniazidă, eritromicină, itraconazol, voriconazol, fluocitozină, terbinazină și TVX. Reacțiile imune, disfuncțiile mitocondriale și formarea de metaboliți toxici s-au dovedit a fi principalele mecanisme implicate în leziunile hepatice. Hepatotoxicitatea indusă de antimicrobiene se consideră un fenomen complex, influențat de proprietățile medicamentelor și factorii individuali. Înțelegerea mecanismelor implicate devine esențială pentru prevenirea și gestionarea reacțiilor adverse hepatice în practica clinică.

Cuvinte-cheie: antimicrobiene, hepatotoxicitate, DILI, mecanisme idiosincrazice, polimorfisme genetice

Summary

Antimicrobial-Induced Hepatotoxicity: A Pharmacological Review

Antimicrobials are frequently associated with drug-induced liver injury (DILI), accounting for up to 50% of cases. Due to their widespread use, assessing hepatic risk is essential. A total of 284 relevant scientific sources were analyzed from international databases (PubMed, Scopus, Medline, etc.). Antimicrobial-induced hepatotoxicity can present as hepatocellular, cholestatic, mixed liver injury, hepatic steatosis, or autoimmune hepatitis. The most frequently implicated agents include amoxicillin-clavulanate, minocycline, rifampin, isoniazid, erythromycin,azole antifungals, and fluoroquinolones. Mechanisms involve immune-mediated responses, mitochondrial dysfunction, and the formation of toxic metabolites. Hepatotoxicity caused by antimicrobials is a complex phenomenon influenced by both drug-related and patient-specific factors. Understanding these mechanisms is essential for preventing and managing hepatotoxicity in clinical practice.

Keywords: antimicrobials, hepatotoxicity, DILI, idiosyncratic mechanisms, genetic polymorphisms

Резюме

Гепатотоксичность, вызванная противомикробными препаратами: фармакологический обзор

Установлено, что противомикробные препараты в 50% случаев ответственны за лекарственно-индуцированные повреждения печени (DILI). В связи с их широким применением важно оценивать риск гепатотоксично-

сти. Были проанализированы 284 научных источников из международных баз данных (PubMed, Scopus, Medline и др.). Гепатотоксичность антимикробных средств может проявляться в виде гепатоцеллюлярного, холестаического, смешанного поражения печени, стеатоза или аутоиммунного гепатита. Наиболее часто вовлеченные препараты: амоксициллин-клавуланат, миноциклин, рифампицин, изониазид, эритромицин и фторхинолоны. Иммуные реакции, дисфункции митохондрий и образование токсичных метаболитов, расцениваются как основные механизмы, вовлеченные в лекарственные поражения печени. Гепатотоксичность антимикробных препаратов обусловлено свойствами препарата и индивидуальными особенностями пациента. Понимание механизмов гепатотоксичных препаратов важно для их предотвращения и эффективного контроля в клинической практике.

Ключевые слова: антимикробные препараты, гепатотоксичность, DILI, идиосинкразические механизмы, генетические полиморфизмы

Introducere

Antimicrobienele reprezintă una dintre cele mai larg utilizate clase de medicamente la nivel global, având un rol fundamental în prevenirea și tratamentul infecțiilor. Cu toate acestea, utilizarea lor nu este lipsită de riscuri, iar una dintre cele mai importante reacții adverse, cu potențial sever, este *hepatotoxicitatea* (DILI – *drug-induced liver injury*) [9; 28]. Hepatotoxicitatea indusă de medicamente constituie o provocare majoră în practica medicală contemporană, fiind una dintre principalele cauze de retragere de pe piață a produselor farmaceutice și de spitalizare asociată reacțiilor adverse medicamentoase [7]. Preparatele antimicrobiene s-au remarcat printr-un potențial semnificativ de a induce leziuni hepatice, în special datorită utilizării lor largi, uneori iraționale, atât în practica spitalicească, cât și în cea ambulatorie [29]. Hepatotoxicitatea poate apărea sub diverse forme clinice și biochimice, de la creșteri ușoare ale transaminazelor sau ale fosfatazei alcaline, reversibile și asimptomatice, până la insuficiență hepatică fulminantă [12]. Mecanismele implicate sunt complexe și includ toxicitatea directă, reacții idiosincrazice, inducerea stresului oxidativ, formarea de metaboliți reactivi și reactivare imunitară. De asemenea, susceptibilitatea individuală, determinată genetic, metabolic sau imunologic, influențează considerabil apariția și severitatea reacției hepatotoxice [31].

Conform studiului desfășurat de Rețeaua DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network), aproximativ 45–50% din cazurile de DILI se atribuie antimicrobiene, în special antibioticelor beta-lactamice, tetracinelor, fluorochinolonele, sulfamidelor, preparatelor antituberculoase, antifungice și antivirale [10, 46]. Factori precum vârsta, sexul, polimorfismele genetice, consumul de alcool, comorbiditățile hepatice preexistente și polimedicatia pot crește semnificativ riscul de DILI [4]. În contextul actual al creșterii rezistenței la antimicrobiene și al presiunii de a iniția un tratament empiric, evaluarea atentă a profilului de siguranță hepatică devine esențială [21]. Din aceste considerente, cunoașterea farmacodinamicii și farmacocineticii antimicrobienele cu potențial hepatotoxic, precum și a interacțiunilor medicamentoase, este necesară pentru optimizarea regimului terapeutic [21, 22, 23, 24].

Lucrarea de față își propune o revizuire farmacologică actualizată a hepatotoxicității induse de antimicrobiene, prin sinteza datelor relevante din literatura de specialitate și integrarea acestora în contextul farmacologiei clinice moderne. Au fost analizate mecanismele hepatotoxicității prin evidențierea faptului că orice administrare de medicamente trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu, în funcție de particularitățile individuale ale fiecărui pacient [18, 23, 24]. În literatura de specialitate s-a accentuat ideea că eficiența și calitatea actului terapeutic nu pot fi dissociate de selectarea rațională a medicamentelor și de adaptarea individualizată a regimului farmacologic [19, 20]. Diagnosticarea hepatotoxicității medicamentoase rămâne o provocare clinică, în lipsa unor biomarkeri specifici sau a metodelor imagistice concludente. În majoritatea cazurilor, diagnosticul este diferențial, bazat pe istoricul pacientului și cronologia administrării medicamentului suspect, fiind susținut de scoruri de evaluare precum RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) [9]. În același timp, cercetările recente evidențiază implicarea susceptibilității genetice (alelele HLA) în apariția DILI, ceea ce deschide perspective către o abordare personalizată a farmacoterapiei [15].

Scopul cercetării a constat în identificarea grupelor de preparate antimicrobiene cu potențial hepatotoxic, evidențierea mecanismelor acțiunii hepatotoxice și sistematizarea acestora, menite să faciliteze și să eficientizeze activitatea medicilor practicieni.

Materiale și metode

Au fost selectate și analizate articole științifice redactate în limbile română și engleză, disponibile în bazele de date PubMed Central, Scopus, Cochrane

Library, Medline, HINARI, Google Scholar și Web of Science prin intermediul cuvintelor-cheie „hepatotoxicitate”, „antimicrobiene” și „efecte adverse”. În total, au fost selectate 284 de surse relevante, incluzând studii de cercetare, articole de sinteză și studii de caz care au evidențiat afectarea hepatică indusă de antimicrobiene. Analiza a vizat evidențierea și sistematizarea principalelor clase medicamentoase implicate, precum și mecanismele farmacologice implicate în dezvoltarea hepatotoxicității.

Rezultate

Antimicrobienele reprezintă o cauză frecventă și importantă a hepatotoxicității, de la leziuni hepatice minore (creșteri ale enzimelor hepatice) până la leziuni semnificative clinic, reacții hepatocelulare acute citolitice, colestatice sau mixte. Au fost descrise și alte forme de hepatotoxicitate, inclusiv reacții granulomatoase, steatoză, hepatită cronică și ciroză. Hepatotoxicitatea asociată antimicrobienele, de regulă, s-a raportat a fi ușoară și autolimitată, majoritatea cazurilor se rezolvă după suspendarea preparatului, iar izolat leziunile hepatice s-au manifestat ca o afecțiune fulminantă care pune viața în pericol sau se pot transforma într-o boală cronică cu morbiditate semnificativă [3, 8].

Antibioticele beta-lactamice, cele mai frecvent prescrise antibacteriene, rareori au fost raportate ca fiind responsabile de hepatotoxicitate. Combinația amoxicilină-clavulanat s-a dovedit cea mai frecventă cauză a leziunilor hepatice organice, în timp ce amoxicilina este singura care practic nu provoacă hepatotoxicitate [34, 48]. Hepatotoxicitatea indusă de amoxicilină-clavulanat s-a constatat a fi cauzată de mecanisme imuno-alergice, dovedite prin prezența eozinofilelor în infiltratul inflamator, manifestările de hipersensibilitate, precum erupțiile cutanate și hipereozinofilia, dar și asocierea cu genele antigenului leucocitar uman (HLA). Afecțiunea hepatică s-a raportat a fi de tip hepatocelular, colestatic sau mixtă [37, 34]. Factorii de risc au inclus sexul masculin, vârsta peste 55 de ani, consumul de alcool, utilizarea repetată a medicamentului, durata tratamentului, administrarea concomitentă a altor medicamente hepatotoxice [14]. Alte medicamente din această grupă cu risc crescut includ flucloxacilina, cunoscută ca fiind o cauză a colestazei hepatice mediată imunologic, și oxacilina, respectiv dicloxacilina, pentru care, deși au fost raportate cazuri, riscul dezvoltării hepatotoxicității este considerat mai scăzut [14, 15, 17, 45]. Cefalosporinele s-au dovedit a fi bine tolerate, însă unele pot determina creșteri ale transaminazelor. Ceftriaxonul poate cauza litiiază biliară (pseudocolostază), iar pentru cefotaxim, cefuroxim au fost semnalate cazuri izolate de hepatotoxicitate [34].

Macrolidele (E, C, A) s-au dovedit a fi responsabile de un risc moderat înalt de hepatotoxicitate manifestată prin coleastă, hepatită acută sau creșteri ale enzimelor hepatice. Eritromicina s-a raportat a fi asociată cu dezvoltarea hepatitei colestatice; claritromicina mai frecvent implicată în dezvoltarea toxicității hepatocelulare, iar azitromicina posibil să afecteze ficatul prin mecanisme de tip idiosincrazic [4, 9, 16, 22, 34].

Tetraciclinele s-au dovedit a fi asociate cu un risc semnificativ de hepatotoxicitate, în special la administrarea intravenoasă sau a dozelor mari, manifestată printr-o formă distinctă de steatoză hepatică acută [38]. Hepatotoxicitatea tetraciclinei s-a manifestat prin steatoză microveziculară și mai rar prin hepatită fulminantă. Minociclina s-a constatat a fi cea mai frecvent implicată în provocarea de leziuni hepatice, menționată printre cele mai frecvente 10 cauze de leziuni hepatice induse de medicamente în țările dezvoltate [38, 47]. Hepatotoxicitatea minociclonei s-a demonstrat a fi cu o latență lungă, cu creșteri ale enzimelor hepatocelulare, caracteristici autoimune proeminente cu răspuns aparent la terapia cu glucocorticoizi și o evoluție relativ bună. Doxiciclina s-a considerat mai sigură, în unele cazuri a fost responsabilă de hepatotoxicitate cu evoluție colestatică, manifestări imunoalergice sau autoimune ușoare, care uneori pot avea o evoluție prelungită, dar în final benignă [25, 37, 38].

Medicamentele *antituberculoase* s-au dovedit a fi cele mai frecvente grupe responsabile de hepatotoxicitatea idiosincrată la nivel mondial [8, 42, 49]. Manifestarea hepatotoxicității induse de medicamentele antituberculoase poate varia de la creșteri asimptomatice ale enzimelor hepatice până la insuficiență hepatică fulminantă. Isoniazida s-a raportat a fi asociată frecvent cu hepatotoxicitatea prin necroză hepatocelulară, cu un risc mai crescut la vârstnici și la abuz de alcool [8, 49]. Rifampicina s-a dovedit a induce hepatotoxicitate idiosincrată, manifestată la examenul histologic prin necroză hepatocelulară focală, apoptoză în zona III și coleastă [29, 43]. Pirazinamida a constituit cauza hepatotoxicității severe, dependente de doză (peste 40-50 mg/kg) [42]. Etambutolul și streptomocina s-au dovedit antituberculoase lipsite de hepatotoxicitate [42].

Preparatele antifungice s-au dovedit a fi o altă grupă de antimicrobiene cu risc hepatotoxic. Ketoconazolul s-a raportat cel mai frecvent asociat cu leziuni hepatice severe, motiv pentru care utilizarea orală este limitată [34, 37, 38]. Azolii (itraconazolul, voriconazolul), flucitozina și terbinafina au prezentat un risc hepatotoxic mai mare decât amfotericina B, care a indus hepatotoxicitate la tratamentele de lungă durată [34, 40].

Sulfamidele s-au raportat a fi printre primele 10 medicamente responsabile de leziuni hepatice fatale.

Sulfamidele s-au dovedit responsabile de hepatotoxicitate de tip idiosincrazic și chiar insuficiență hepatică acută [4, 5]. Preparate cu risc crescut sunt sulfametoxazolul și combinația *sulfametoxazol + trimetoprim*, care s-au estimat a dezvolta hepatită colestatică, iar sulfadiazina – sindromul Stevens-Johnson și hepatita imunologică [4, 5, 7, 10, 25].

Fluorochinolonele, considerate sigure și bine tolerate, pot prezenta risc de hepatotoxicitate de tip idiosincrazic [35]. S-a menționat că mecanismul hepatotoxicității induse de fluorochinolone implică generarea de radicali liberi oxidativi în ficat, cu deteriorarea ADN-ului, disfuncție mitocondrială și reglarea genelor, responsabile de leziuni hepatocelulare [3, 41]. Trovafloxacină s-a raportat că amplifică stresul peroxinitritului mitocondrial hepatic, cu nivele bazele crescute de superoxid, cu perturbarea enzimelor mitocondriale critice și a reglării genelor [1, 2, 3, 6, 41]. Preparate cu risc crescut de hepatotoxicitate s-au dovedit a fi trovafloxacină, ciprofloxacina și levofloxacină care induc hepatita acută, creșteri ale transaminazelor [1, 2].

Nitrofuranii, în special nitrofurantoina, sunt bine cunoscuți pentru potențialul lor hepatotoxic. Nitrofurantoina utilizată frecvent în tratamentul și profilaxia infecțiilor tractului urinar s-a asociat cu o gamă largă de manifestări hepatice adverse, de la forme ușoare până la hepatită cronică, coleastă și, mai rar, ciroză hepatică sau insuficiență hepatică fulminantă [16, 17, 37, 44]. Mecanismul hepatotoxicității s-a presupus a fi determinat de metabolismul său nitro-reductiv, care produce radicali liberi oxidativi nocivi. Multe studii au demonstrat o etiologie autoimună, însă unele studii au arătat o legătură cu HLA-DR6 și DR2, dovedind și predispunerea genetică [20, 25, 35, 37].

Discuții

Leziunile hepatice induse de medicamente sunt clasificate ca idiosincratice, intrinseci, indirecte și metabolice [16]. Mecanismele hepatotoxicității idiosincrazice sunt descrise în literatura de specialitate ca reacții rare, independente de doză, care apar doar la indivizii susceptibili genetic sau imunologic. Ele implică frecvent mecanisme imunologice, metabolice, disfuncție mitocondrială și factori genetici (tabelul 1) [35]. Hepatotoxicitatea indusă de *peniciline*, în special de amoxicilină-acid clavulanic, cel mai frecvent de tip hepatocelular sau colestatic, se consideră a fi mediată imun prin formarea de neoantigeni și activarea limfocitelor T CD8+, cu manifestări clinice alergice (febră, erupții, icter) și risc crescut la indivizi purtători ai alelei HLA-B*5701, fiind documentate leziuni

Mecanismele hepatotoxicității idiosincrazice

Nr.	Tipuri	Mecanism
1.	Imunologic (Hipersensibilitate)	Medicamentele și /sau metaboliții se cuplează cu proteinele și formează complexe neoantigene, care implică un răspuns uman celular sau umoral anormal Răspunsul poate fi T-mediat sau umoral
2.	Metabolic (Metaboliți reactivi)	Preparatele sunt metabolizate în compuși toxici care induc stres oxidativ, leziuni celulare și uneori un răspuns imun secundar
3.	Disfuncție mitocondrială	Preparatele și/sau metaboliții interferează cu lanțul respirator mitocondrial sau cu β -oxidarea acizilor grași → steatoză, acidoză lactică, necroză
4.	Factor genetic (HLA, enzime metabolice)	Polimorfismele genetice ale NAT2, HLA-B*5701 sau enzimele citocromului P450 pot determina acumularea de metaboliți toxici sau declanșa un răspuns imun anormal

hepatice persistente rare, în special la pacienți cu comorbidități hepatice sau expunere prelungită [12, 27, 32, 33, 35, 36, 44, 48]. Studiile privind fenomenul DILI arată că leziunile hepatice postmedicamentoase se datorează în principal unor reacții imunoalergice care provoacă migrarea și infiltrarea triadelor portale cu limfocite T, în special limfocite citotoxice CD8+ [20]. S-a sugerat că în procesul de lezare toxică a ficatului s-ar desfășura o acțiune mediată imun asupra colangiocitelor sau hepatocitelor [11, 32]. Flucloxacilina, utilizată pentru tratamentul infecțiilor stafilococice, s-a demonstrat că declanșează icterul indus medicamentos, de obicei forma colestatică. Flucloxacilina, în Regatul Unit, s-a dovedit a doua cea mai frecventă cauză de icter indus medicamentos, iar în Suedia cea mai frecventă cauză de boală hepatică idiosincritică [46]. Există dovezi solide, experimentale și clinice, care susțin faptul că leziunile hepatice colestatice idiosincrazice și cele hepatocelulare cauzate de flucloxacilină urmează două căi distincte. Leziunile colestatice apar prin toxicitatea metabolică a flucloxacilinei, transformată în 5'-hidroximetilflucloxacilină de către enzimele CYP 3A4/3A7, proces ce se desfășoară fără implicarea celulelor imune hepatice. În cazul leziunilor hepatocelulare, flucloxacilina sau unul dintre metaboliții săi acționează ca antigen, cu formarea de legături covalente cu proteinele. Complexul format ar activa sistemul imunitar, celulele imune cu eliberarea de citokine și interferoni și stimularea răspunsului imun înăscut și adaptiv [45]. Trovafloxacină (TVX) s-a raportat a provoca leziuni hepatice neobișnuite printr-un mecanism cu implicarea TNF α , care are un rol important în efectele toxice ale TVX asupra celulelor hepatice. Hepatotoxicitatea TVX, asociată cu TNF α , blochează procesul de autofagie, proces care ajută celulele să se protejeze. De obicei, TVX activează acest proces protector, dar când TNF α interferează, celulele sunt mai afectate și mor mai ușor. S-a demonstrat că prin blocarea anumitor proteine, autofagia poate fi

restaurată, reducând astfel daunele cauzate de TVX și TNF α . Mecanismul metabolic implică formarea de metaboliți reactivi toxici. Medicamentul este metabolizat hepatic de enzimele CYP450, după care apar metaboliți instabili (radicali liberi, electrofili), care se pot lega covalent de proteine sau AND, provocând o alterare celulară cu stres oxidativ, apoptoză sau necroza hepatocitelor. Fiziopatologic se explică prin formare de aducte (medicament-proteină), cu afectarea proteinelor esențiale și activarea sistemului imunitar (limfocite T), inflamații cronice cu citoliză hepatică [16]. Astfel, izoniazida metabolizată în hidrazine toxice produce o necroză hepatocelulară, iar *nitrofurantoina* formează radicali liberi și metaboliți care induc stresul oxidativ și inflamația [12, 29]. Studiile experimentale au arătat că inflamația indusă de lipopolizaharide (LPS), componentă proinflamatorie a bacteriilor gram-negative, poate amplifica hepatotoxicitatea, inclusiv prin atragerea celulelor inflamatorii și eliberarea de citokine. Episoadele inflamatorii ușoare, frecvent trecute cu vederea, pot reduce pragul de toxicitate al unor medicamente, explicând apariția reacțiilor idiosincrazice la antibiotice și antituberculoase [25, 36]. Interacțiunea LPS cu medicamentele implică mai multe mecanisme: (a) activarea sistemului imun înăscut prin legarea LPS de receptorii TLR4 de pe macrofagele Kupffer, cu stimularea eliberării de citokine proinflamatorii (TNF- α , IFN- γ) ce amplifică inflamația și vulnerabilitatea hepatocitelor; (b) inhibarea enzimelor metabolice hepatice (ex.: citocrom P450) și alterarea transportului intrahepatic, cu favorizarea acumulării medicamentelor; (c) generarea de specii reactive de oxigen (ROS), cu efecte citotoxice directe asupra hepatocitelor; (d) activarea cascadei de coagulare cu depunere de fibrină și hipoxie tisulară, contribuind la leziunile hepatice [3, 6]. Administrarea concomitentă a TVX cu LPS amplifică leziunile hepatice idiosincrazice prin stimularea eliberării de citokine proinflamatorii și activarea celulelor imune. Admi-

nistrarea trovafloxacinii (TVX) a fost restricționată din cauza riscului de hepatotoxicitate idiosincrazică [35]. Isoniazida (INH) s-a dovedit mai hepatotoxică în prezența LPS, efect mediat de enzima CYP2E1 și accentuat prin mecanisme de stres oxidativ [49]. Unele antibacteriene afectează funcțiile mitocondriilor prin: a) inhibarea lanțului de transport al electronilor; b) afectarea β -oxidării acizilor grași; c) provocarea acumulării de trigliceride și moarte celulară. Aceste mecanisme determină scăderea cantității de ATP, creșterea producerii de ROS și apariția apoptozei, necrozei și dezvoltării steatozei microveziculare hepatice. Preparatele antibacteriene care cel mai frecvent interferează cu funcțiile mitocondriale sunt tetraciclinele și linezolidul care inhibă complexul I și III mitocondrial cu acidoză lactică și hepatotoxicitate avansată [26].

Polimorfismele genetice pot crește susceptibilitatea individuală la hepatotoxicitate prin afectarea metabolismului hepatic (NAT2, GST) și a prezentării antigenice (HLA-B, HLA-DR), cu favorizarea acumulării metaboliților toxici, ac-

tivarea imună exagerată și scăderea protecției antioxidante. Rifampicina acționează ca ligand al receptorului nuclear PXR, iar administrarea în doze mari activează expresia genelor reglate de acesta (CYP3A11), prin translocarea PXR în nucleul hepatocitelor [41, 43]. Rifampicina s-a constatat a fi metabolizată în ficat prin dezacetilare, rezultând în deacetylirifampicină și, separat, prin conversie în 3-formil-rifampicină. S-a relatat că mecanismul hepatotoxicității rifampicinei poate fi cauzat de disfuncții hepatocelulare în fazele inițiale ale tratamentului, care de obicei dispar odată cu întreruperea administrării. S-a raportat că rifampicina, un inductor enzimatic puternic, prin activarea enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4, se poate implica în metabolizarea mai multor medicamente, inclusiv altor antituberculoase cu creșterea riscului de afectare hepatică [17, 41].

În baza datelor prezentate au fost identificate principalele grupe medicamentoase antimicrobiene implicate în dezvoltarea *hepatotoxicității* (DILI - *drug-induced liver injury*) (tabelul 2).

Tabelul 2

Mecanismele hepatotoxicității induse de antimicrobiene

Clasa	Exemple de preparate	Mecanism principal de hepatotoxicitate	Tip de afectare hepatică
Peniciline	Amoxicilină-clavulanat Flucloxacilină Oxacilină	Reacții de hipersensibilitate mediate imunologic	Hepatită colestatică
Cefalosporine	Ceftriaxonă Cefotaxim	Depuneri biliare, reacții idiosincrazice	Colestază, creșterea transaminazelor
Macrolide	Eritromicină Claritromicină	Disfuncție mitocondrială, reacții imunologice	Hepatită colestatică sau hepatocelulară
Tetracicline	Tetracilină Doxiciclină Minociclină	Inhibarea β -oxidării acizilor grași → steatoză	Steatoză hepatică, hepatită fulminantă
Antituberculoase	Isoniazidă Rifampicină Pirazinamidă	Metaboliți toxici (hidrazine), stres oxidativ, inducția citocromului P450	Necroză hepatocelulară, hepatită acută severă sau fulminantă
Azoli (antifungice)	Ketoconazol Itraconazol	Inhibiție mitocondrială, disfuncții ale transportului biliar	Hepatotoxicitate mixtă sau colestatică
Sulfamide	Trimetoprim/ Sulfametoxazol	Metaboliți reactivi, hipersensibilitate	Hepatită colestatică, necroză hepatică
Fluorochinolone	Ciprofloxacina Levofloxacina Trovafloxacina	Reacții idiosincrazice, metabolizare hepatică deficitară	Hepatită acută, creșteri ale enzimelor
Nitrofurani	Nitrofurantoină	Hipersensibilitate, reacții autoimune	Hepatită cronică, colestază

Concluzii

Hepatotoxicitatea idiosincrazică indusă de medicamente s-a constatat a fi un fenomen imprevizibil, rezultat al interacțiunii dintre medicament, sistemul imun și susceptibilitatea genetică. Inflamația sistemică, în special endotoxina bacteriană (LPS), poate reduce activitatea enzimelor hepatice (citocrom P450), amplificând toxicitatea medicamentelor. Activarea receptorilor inflamatori și a căilor de semnalizare intracelulară (TNF- α , IL-6, caspaze) joacă un rol crucial în declanșarea IDILI în prezența unui "trigger" imun (ex: infecție, endotoxină).

Preparatele antimicrobiene (trovafloxacină, isoniazida, amoxicilina-clavulanat etc.) pot genera metaboliți reactivi sau neoantigene, care activează un răspuns imun mediat celular, determinând leziuni hepatice chiar la doze terapeutice.

Rifampicina s-a dovedit a induce disfuncție hepatică idiosincrazică în primele 6 săptămâni de tratament, cu creșterea transaminazelor (AST, ALT) și bilirubinei, iar inducerea enzimatică (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2) poate afecta metabolismul altor medicamente hepatotoxice (izoniazidă), cu creșterea riscului de hepatotoxicitate. Activează receptorul nuclear PXR, ducând la transactivarea genelor metabolice, ceea ce explică variabilitatea răspunsului în funcție de polimorfismele genetice ale receptorului PXR (NR1I2). În context inflamator (ex.: infecție, LPS), toxicitatea hepatică este amplificată prin stres oxidativ și accentuarea proceselor apoptotice.

Polimorfismele genetice (HLA, NAT2, CYP2E1, PXR) influențează riscul de DILI, explicând probabilitatea de dezvoltare a hepatotoxicității la anumite persoane.

Bibliografie

- ADIKWU, E., DEO, O. (2012). Fluoroquinolones reported hepatotoxicity. In: *Pharmacology & Pharmacy*, 3, 328–336.
- AHN, J.H., JEGAL, H., CHOI, M.S. et al., TNF α enhances trovafloxacin-induced in vitro hepatotoxicity by inhibiting protective autophagy. In: *Toxicol Lett.* 2021 May 15; 342:73-84.
- ALLAMEH, A., NIAYESH-MEHR, R., ALIARAB, A. et al. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. In: *Antioxidants (Basel)*. 2023 Aug 22;12(9):1653.
- ANDRADE, R.J., CHALASANI, N., BJÖRNSSON, E.S. et al. Drug-induced liver injury. In: *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 22;5(1):58. doi: 10.1038/s41572-019-0105-0. PMID: 31439850.
- ANDRADE, R.J., TULKENS, P.M., Hepatic safety of antibiotics used in primary care, In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 66, Issue 7, July 2011, Pages 1431–1446.
- ARAKAWA, K., IKEYAMA, Y., SATO, T., SEGAWA, M., SEKINE, S., ITO, K. Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model. In: *J Toxicol Sci.* 2019;44(12):833-843.
- BABAI, S., AUCLERT, L., LE-LOUËT, H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs. In: *Therapie.* 2021 Nov-Dec;76(6):715-723.
- BACINSCHI, N., ALEXANDRU S., DONICA A. et. al. Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase (sinteza literaturii de specialitate). In: *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине.* 2020. (1 (83)), pp. 12-24.
- BJÖRNSSON, E.S. Drug-induced liver injury due to antibiotics. In: *Scand J Gastroenterol.* 2017 Jun-Jul; 52(6-7):617-623.
- CHALASANI, N., BONKOVSKY, H.L., FONTANA, R., LEE, W. et al. UNITED STATES DRUG INDUCED LIVER INJURY NETWORK. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. In: *Gastroenterology.* 2015 Jun;148(7):1340-52. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- deLEMO, AS., GHABRIL, M., ROCKEY, DC. et al. Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. In: *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2406-2416.
- deLEMO, AS., GHABRIL, M., ROCKEY, DC. et al., DRUG-INDUCED LIVER INJURY NETWORK (DILIN). Amoxicillin-Clavulanate-Induced Liver Injury. In: *Dig Dis Sci.* 2016 Aug;61(8):2406-2416. doi:10.1007/s10620-016-4121-6.
- DIXIT, VA. A simple model to solve a complex drug toxicity problem. In: *Toxicol Res (Camb).* 2018 Nov 29;8(2):157-171.
- FERREIRA, I., GOUVEIA, C., VASQUES, C., ET AL. Drug-Induced Liver Injury Caused by Amoxicillin/Clavulanate. In: *Cureus* 12(12): e12234. December 23, 2020.
- FONTANA, R.J., BJÖRNSSON, E.S., REDDY, R., ANDRADE, R.J. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. In: *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(8):2088-2099.
- GARCIA-CORTESM., ROBLES-DIAZ, M., STEPHENS, C. et al. Leziuni hepatice induse de medicamente: o actualizare. In: *Arch. Toxicol.* (2020), 94 (10), 3381-3407.
- GHICAVÎI, V., BACINSCHI, N., STRATU, E. În: *Farmacologie fundamentală rezumativă.* Chișinău, 2024, p. 824.
- GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T., CARACAȘ, A. Farmacologia clinică – bază reală a farmacoterapiei eficiente și inofensive. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2021, nr. 4(91), pp. 45-51. ISSN 1729-8687.
- GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T. Tratamentul medicamentos eficient și de calitate – o consecință a selectării și utilizării raționale a medicamentelor. În: *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине* 1 (88) (2021): 41-49.
- GHICAVÎI, V., CHIRIAC, T., STRATU, E. Când medicamentele obișnuite devin periculoase sau sunt ineficiente? În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* (2022).
- GHICAVÎI, V., POGONEA, I., COREȚCHI, I., PODGURSCHI, L. În: *Farmacoterapia modernă a dereglărilor digestive. Tipografia Centrală.* Chișinău. 2017.
- GHICAVÎI, V., POGONEA, I., PODGURSCHI, L. Afecțiunile ficatului și modalitatea administrării medicamentelor. În: *Farmacist. ro.* 2018 Jul 1(4).
- GHICAVÎI, V., POGONEA, I., STRATU, E., CHIRIAC, T. Tratament Medicamentos Pervertit Și/Sau Ineficient

- [Perverted and/or Inefficient Drug Treatment. În: *Arta Medica*. Chișinău. 2022, nr. 83 (2), pp. 47–57.
24. GHICAVÎI, V., STRATU, E., GHICAVÎI, V., POGONEA, I. În: *Medicamentele – Baza Farmacoterapiei Raționale. Tipografia Centrală*. Chișinău. 2013.
 25. POGONEA, I., GHICAVÎI, V., BACINSCHI, N. Noi remedii entomologice în tratamentul imunodeficiențelor. În: *Medic.ro*, 2012; 3 (82): 30-34.
 26. HASSAN, H.M., YOUSEF, BA., GUO, H. et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity. In: *Front. Pharmacol.* 2018, March 09, art. 198.
 27. HERNANDEZ, N., BESSONE, F., CHIODI D. et al. O leziune hepatică indusă de amoxicilină-clavulanat: zece ani de experiență din Registrul LATINDILI. Rezumate ale reuniunii anuale din 2023 a ALEH (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado). In: *Ann Hepatol.* 2024;29 Supl. 1:101187.
 28. HOOFNAGLE, J.H., BJÖRNSSON, E.S. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. In: *N Engl J Med.* 2019 Jul 18;381(3):264-273.
 29. IORGA, A., DARA, L., KAPLOWITZ, N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. In: *Int J Mol Sci.* 2017 May 9;18(5):1018.
 30. KONG, X., GUO, D., LIU, S., et al. Incidence, characteristics and risk factors for drug-induced liver injury in hospitalized patients: A matched case-control study. In: *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Nov;87(11):4304-4312.
 31. KULLAK-UBLICK, G.A., ANDRADE, R.J., MERZ, M. et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. In: *Gut.* 2017 Jun;66(6):1154-1164.
 32. LEE, M.Q., CHIGOZIE, R., KHAN, I., O'MARA, G. Prednisolone: role in amoxicillin-clavulanate-induced cholestatic liver injury. In: *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 1;14(4):e239488.
 33. LUCENA, M.I., MOLOKHIA, M., SHEN, Y. et al. Susceptibility to amoxicillin–clavulanate–induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. In: *Gastroenterology.* 2011; 141:338-347.
 34. MA, J., BJÖRNSSON, E.S., CHALASANI, N. Hepatotoxicity of Antibiotics and Antifungals and Their Safe Use in Hepatic Impairment. In: *Semin Liver Dis.* 2024 May;44(2):239-257.
 35. MAK, A., UETRECHT, J. Immune mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury. In: *J Clin Transl Res.* 2017 Feb 12;3(1):145-156.
 36. MOSEDALE, M., WATKINS, P.B. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. In: *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Apr;101(4):469-480.
 37. MOSELEY, R.H. Nitrofurantoin. Hepatotoxicity of antimicrobial and antifungal agents. In: Kaplowitz N., DeLeve L.D., eds. In: *Drug-induced liver disease*. 3rd Edition. Amsterdam: Elsevier, 2013. p. 469-70.
 38. MOSELEY R.H. Tetracyclines. Hepatotoxicity of antimicrobial and antifungal agents. In: Kaplowitz N., DeLeve L.D., eds. In: *Drug-induced liver disease*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2013, p. 468.
 39. PAECH, F., MESSNER, S., SPICKERMANN, J. et al. Mechanisms of hepatotoxicity associated with the monocyclic β -lactam antibiotic BAL30072. In: *Arch Toxicol.* 2017 Nov;91(11):3647-3662.
 40. RAKHSHAN, A., RAHMATI, KAMEL B. et al. Hepatotoxicity Induced by Azole Antifungal Agents: A Review Study. In: *Iran J Pharm Res.* 2023 Apr 9;22(1):e130336.
 41. RAMACHANDRAN, A. et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: current understanding and future perspectives. In: *J. Clin. Transl. Res.* 2018, vol. 4(1), pp. 75-100.
 42. RAMAPPA, V., AITHAL, G.P. Hepatotoxicity Related to Anti-Tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. In: *J Clin Exp Hepatol.* 2013 Mar;3(1):37-49.
 43. SHI, M., SHENG, L., LIAN, M. et al. Efficacy and safety of rifampicin in patients with persistent hepatocellular secretory failure. In: *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;36(11):3233-3238.
 44. SUNDARAM, V., BJÖRNSSON, E.S. Drug-induced cholestasis. In: *Hepatol Commun.* 2017 Sep 11;1(8):726-735.
 45. TESCHKE, R., Idiosyncratic Hepatocellular Drug-Induced Liver Injury by Flucloxacillin with Evidence Based on Roussel Uclaf Causality Assessment Method and HLA B*57:01 Genotype: From Metabolic CYP 3A4/3A7 to Immune Mechanisms. In: *Biomedicines.* 2024 Sep 27;12(10):2208.
 46. TESCHKE, R., FRENZEL, C., KIEHN, L. et al. Drug Induced Liver Injury: Can Biomarkers Assist RUCAM in Causality Assessment? In: *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 11;18(4):803.
 47. URBAN, T.J., NICOLETTI, P., CHALASANI, N. et al. Minocycline hepatotoxicity: clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor. In: *J Hepatol.* 2017.
 48. WILKINSON, J., ZAINAL, A., NAQVI, S.Y. Penicillin-induced liver injury during treatment for ocular neurosyphilis. In: *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 7.
 49. ZHANG, Y., CEN, J., JIA, Z. et al. Hepatotoxicity Induced by Isoniazid-Lipopolysaccharide through Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis Pathways in Zebrafish. In: *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Apr 25;63(5):e01639-18.

Autor corespondent:

Carolina Catcov, asistent universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37369307599,
e-mail: catcov.carolina@usmf.md