

CZU: 616.36-02:615.06:618.2



## LEZIUNEA HEPATICĂ INDUSĂ MEDICAMENTOS ÎN SARCINĂ

*Ilinca Doncilă<sup>1</sup>, Irina Burdeniuc<sup>2</sup>, Rodica Catrinici<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană, studentă

<sup>2</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană, medic rezident în obstetrică și ginecologie

<sup>3</sup> USMF „Nicolae Testemițanu”, Disciplina de Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

**Cuvinte-cheie:** insuficiență hepatică, medicamente, sarcină, acetaminofen, antibiotic, a-Metildopa

### Introducere

Leziunile hepatice de etiologie medicamentoasă (LHIM) reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze (< 40%) ale insuficienței hepatice acute la nivel global. Există peste 1000 de substanțe care pot provoca această afecțiune. Efectele medicamentelor sunt diferite, în funcție de particularitățile lor farmacocinetice, farmacodinamice și farmacotoxicologice, perioada în care acționează și de starea fiziologică sau patologică a viitoarei mame. Pe parcursul evoluției sarcinii, metabolizarea hepatică a substanțelor medicamentoase este redusă. Factorii principali care modifică farmacocinetica medicamentelor la femeile gravide sunt: modificările cardiovasculare și respiratorii, creșterea țesutului adipos, a volumului lichidului extracelular și diminuarea concentrației proteinelor plasmatiche.

Studiile clinice abordează rar efectele medicamentelor la gravide din cauza problemelor etice. Incidența generală a LHIM este de la 10 la 15 cazuri la 100000 de femei însărcinate pe an. Factorii de risc pentru LHIM includ doza, lipofilitatea medicamentului și metabolismul hepatic. Cele mai frecvente remedii medicamen-

toase ale LHIM în sarcină sunt analgezicele, antihipertensivele (metildopa, hidralazina), antimicrobienele (nitrofurantoina, minociclina), agenții antiretrovirali, anticolinergicele și propiltiouracilul.

**Scopul** acestui studiu este de a investiga remediile medicamentoase care pot cauza leziuni hepatice la gravide, în scopul asigurării inofensivității administrării acestora.

Obiectivele cercetării includ studierea particularităților farmacocineticii la pacientele gravide; identificarea și enumerarea preparatelor medicamentoase care au fost asociate cu leziuni hepatice în timpul sarcinii; conștientizarea efectelor potențiale la nivel hepatic ale medicamentelor administrate în perioada de gestație.

## **Materiale și metode**

Pentru atingerea acestor obiective, studiul a implicat cercetarea articolelor publicate în bazele de date: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, folosind termeni de căutare relevanți, precum „insuficiență hepatică”, „sarcină”, „acetaminofen”, „a-metildopa” și „antibiotic”.

## **Rezultate**

Această cercetare a analizat efectele la nivel hepatic ale mai multor medicamente utilizate în timpul sarcinii, inclusiv acetaminofenul,  $\alpha$ -metildopa, antibioticele, antituberculoasele și antitirodiencele. Acetaminofenul, un medicament comun utilizat pentru febră/durere, a fost asociat cu cea mai mare parte a cazurilor de insuficiență hepatică acută (42%). Supradozajul (o doză care depășește 4 grame pe zi) este adesea cauza principală, manifestându-se prin simptome precum greață și vărsături. Caracterul nespecific al simptomelor și apariția lor frecventă în timpul sarcinii pot întârzia stabilirea diagnosticului. Alte simptome includ: acidoză metabolică, coagulopatie, insuficiență renală acută, pancreatită și comă. Acetaminofenul traversează cu ușurință placentă, ceea ce poate duce la leziuni hepatice la făt sau chiar deces fetal, iar tratamentul precoce cu N-acetilcisteină poate reduce riscul de efecte adverse.  $\alpha$ -Metildopa este un medicament antihipertensiv frecvent utilizat în timpul gravidității, fiind considerat sigur pentru făt și bine tolerat de pacientă. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de hepatită indusă de metildopa în sarcină. Mecanismul prin care acest medicament afectează ficatul este legat de metabolismul anormal al  $\alpha$ -Metildopei de către citocromul P450. Prin procese imunologice, metabolitul acționează ca un antigen și declanșează un răspuns imun. Leziunile hepatice asociate cu  $\alpha$ -Metildopa pot fi tranzitorii, de obicei, fără simptome, dar pot apărea acuze precum anorexie, dureri abdominale, prurit și semne de hepatomegalie. Examenul paraclinic relevă creșterea fosfatazei alcaline serice, a bilirubinei serice, a nivelurilor de transaminaze glutamice oxaloacetice, precum și retenție de bromsulfaleină. De obicei, leziunile hepatice cu  $\alpha$ -Metildopa dispar spontan după întreruperea tratamentului, dar în unele cazuri, se recomandă terapia cu glucocorticosteroizi.

Antibioticele neteratogene sunt adesea prescrise în timpul sarcinii pentru tratarea infecțiilor tractului urinar și a infecțiilor respiratorii superioare, precum și pentru profilaxia în cazul operației cezariene sau al rupturii premature a membranelor înainte de travaliu. Azitromicina poate provoca colestază intrahepatică, iar nivelul probelor hepatice revine la normal în decurs de aproximativ 4 săptămâni după întreruperea tratamentului. Leziunea hepatică indusă de tetraciclină cauzează infiltrarea grasă a ficatului, iar riscul este mai mare în prezența disfuncției renale și a sarcinii.

Hipertiroidismul este o tulburare endocrină comună care afectează 2% dintre femeile din întreaga lume. Medicamentele antitirodience tionamidice, metimazolul, carbimazolul și propiltiouracilul sunt prescrise pentru tratamentul acestei afecțiuni în timpul sarcinii. Propiltiouracilul poate provoca necroză hepatică, dilatare a triadelor portale, formare a infiltratului limfoplasmocitar, insuficiență hepatică acută. Toate acestea favorizează avortul spontan, encefalopatia ischemică antenatală și cresc rata de nașteri prin cezariană. Organizația Mondială a Sănătății recomandă tratamentul tuberculozei active în timpul sarcinii cu patru medicamente de primă linie: etambutol, rifampicină, izoniazidă și pirazinamidă. Se știe că ultimele trei medicamente pot provoca hepatotoxicitate. Monitorizarea funcției hepatice și a simptomelor clinice precum anorexia, greața, vărsăturile, urina închisă la culoare, icterul și erupțiile cutanate este esențială pentru diagnosticul precoce al leziunilor hepatice induse de aceste medicamente.

## **Concluzii**

Datele indică faptul că doar 30% dintre femei se simt informate cu privire la riscurile asociate administrării de medicamente în timpul sarcinii. Aceste paciente sunt considerate parte din grupul de risc pentru dezvoltarea leziunilor hepatice de etiologie medicamentoasă. Principalele cauze includ schimbările fiziologice legate de sarcină care influențează farmacocinetica medicamentelor, precum modificările fluxului

sanguin hepatic, nivelurile de activitate a enzimelor microzomale, distribuția fluidelor corporale și nivelurile de albumină serică. Administrarea de medicamente ar trebui să fie efectuată numai cu recomandarea medicului atunci când beneficiile depășesc riscurile, după o consiliere prealabilă adecvată și în funcție de vârsta gestațională și de categoria medicamentului, pentru a minimiza reacțiile adverse.