

Akutni hepatitis uzrokovan metildopom

Acute hepatitis caused by methyl dopa

Lejla Čalkić, Eldira Hadžić, Lejla Bajramović-Omeragić*

Sažetak

Prikazan je slučaj 35-godišnje bolesnice sa slikom akutnog hepatisa, koja je zbog hipertenzije za vrijeme trudnoće i u puerperiju, liječena metildopom. Nakon prekida terapije došlo je do potpunog oporavka. Hepatotoksičnost lijekova je unatoč brojnim kliničkim i toksikološkim istraživanjima često prisutna i predstavlja diferencijalno dijagnostički problem u infektološkoj praksi.

Ključne riječi: toksični hepatitis, metildopa

Summary

The case of a 35-year-old patient has been shown as a manifestation of acute hepatitis, which is due to hypertension during pregnancy and puerperium treated with methyl dopa. After therapy interruption, there was a full recovery. Drug hepatotoxicity is still present and represents a differential diagnostic problem in infectology practice, despite of numerous clinical and toxicological researches.

Key words: hepatitis toxica, methyl dopa

Med Jad 2014;44(3-4):139-141

Uvod

Toksična oštećenja jetre od velikog su kliničkog značaja i često su predmet diferencijalno dijagnostičkog ispitivanja infektologa. Ona uzrokuju oko 5% svih ikterusa i oko 25% slučajeva masivne nekroze jetre. Lijekovi postaju sve važniji uzrok žutici i masivnim nekrozama jetre, tako da na to treba obratiti pažnju pri uzimanju anamneze ikteričnih bolesnika.¹ Hepatotoksični lijekovi^{2,3} mogu biti ili pravi (predvidljivi) hepatotoksini, ili pak, dovode do oštećenja jetre idiosinkratičkom reakcijom (nepredvidljivi hepatotoksini) (Tablica 1.)

Idiosinkratičko oštećenje jetre je nepredvidljivo, a javlja se samo u osjetljivih osoba, neovisno o dozi lijeka. Incidencija ovoga oštećenja jetre je 19/100.000 liječenih osoba, smrtnost je veća od 10%, a češće oboljevaju žene.³

Metildopa se dugo koristila kao važan antihipertenziv. Gestacijsku hepatotoksičnost prvi je prijavio Elkington Smith (1969.) i predložio praćenje serumskih aminotransferaza tijekom ove terapije u trudnoći. Metildopa je "lažni prekursor" kateholaminskih neurotransmitera, kao što su dopamin i noradrenalin. Vežući se na receptore u mozgu uzrokuju smanjenje utjecaja simpatikusa na krvne

žile, zbog čega dolazi do njihovog širenja i smanjenja krvnoga tlaka. Metildopu ne smiju koristiti bolesnici koji pate od depresije i akutne jetrene bolesti. Sedacija je uobičajena nuspojava, mada prolazna i obično se javlja na početku liječenja ili kada se doza povećava, jer se organizam prilagođava utjecaju metildope. Osim toga mogu se javiti glavobolje, astenija, te osjećaj slabosti.⁴

Reaktivni hepatitis nije česta, ali je poznata ozbiljna nuspojava ovoga antihipertenziva. Oštećenje jetre nastaje idiosinkratičkom reakcijom alergijskoga tipa. Učestalost hepatalne lezije u bolesnika koji uzimaju metildopu je oko 1%. U žena koje nisu trudne stopa hepatotoksičnosti je oko 2,5 – 10%. Prodromi u vidu umora i anoreksije obično se javljaju dva do tri tjedna nakon početka terapije, no mogu i znatno kasnije.

* **Kantonalna bolnica Zenica**, Služba za zarazne bolesti, Bosna i Hercegovina (prim. doc. dr. sc. Lejla Čalkić, dr. med., prim. mr. sc. Eldira Hadžić, dr. med., Lejla Bajramović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address*: Dr. Lejla Čalkić, Fra Grge Martića 14 c, 72000 Zenica, BiH, E-mail: lejla_calkic@hotmail.com

Primljeno / *Received* 2013-11-28; Ispravljeno / *Revised* 2014-04-16, Prihvaćeno / *Accepted* 2014-05-02

Tablica 1. Podjela hepatotoksičnih lijekova
Table 1 Hepatotoxic medicaments

Hepatotoksično djelovanje <i>Hepatotoxic activity</i>	Hepatotoksični lijekovi <i>Hepatotoxic medicaments</i>
Idiosinkrazija / <i>Idiosyncrasy</i> : a) hipersenzitivnost / <i>hypersensitivity</i> b) imunološki / <i>immunological</i> c) metabolički / <i>metabolical</i>	acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antireumatici (diklofenak, indometacin, ibuprofen, naproksen, nimesulid), eritromicin, sintetski penicilini (ampicilin, fluksoksacilin, amoksicilin), sulfonamidi, izoniazid, pirazinamid, nitrofurantoin, probenecid, alopurinol, antikonvulzivi i antiepileptici (fenitoin, karbamazepin), metildopa, psihoaktivni lijekovi (klorpromazin)
Pravi hepatotoksini / <i>Real hepatotoxins</i> : a) izravni / <i>direct</i> b) neizravni (citotoksični i kolestatski) <i>indirect (cytotoxic and cholestatic)</i>	tetraciklini, rifampicin, ketokonazol, flukonazol, citostatici i imunosupresivi (metotreksat), anabolni steroidi, kontraceptivi, ACE inhibitori (kaptopril, enalapril, lizinopril), hipolipemici (simvastatin, fluvastatin), supstance koje izazivaju ovisnost (kokain, ekstazi), alternativni lijekovi (ljejkovite trave)

Nekoliko tjedana nakon pojave prodroma dolazi do povišenja serumskih transaminaza i ikterusa. Histološka slika je identična onoj kod akutnog virusnog hepatitisa, a u nekih se bolesnika razvije i kronični agresivni hepatitis. Ako se terapija prekine u većine bolesnika dolazi do potpune regresije, no opisani su slučajevi u kojih se razvila ciroza jetre, unatoč prekidu davanja lijeka.⁵ Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze o unosu medikamenta, kliničkoga nalaza, laboratorijskih pokazatelja, a nerijetko i patohistološkom potvrdom. Terapijski pristup u osnovi ima prekid unosa medikamenta. Najvažnija je simptomatska terapija, a kod težih oblika ordinira se kortikosteroid.^{6,7}

Cilj rada je ukazati na sve veći značaj upotrebe lijekova i alternativnih sredstava u etiologiji toksičnog hepatitisa i teškoće u diferencijalnoj dijagnozi ikterusa.

Prikaz bolesnice

U siječnju 2013. domaćica u dobi od 35 godina, hospitalizirana je u Službu za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica pod dijagnozom hepatitis acuta virosa suspecta. Bolest se počela javljati postupno, 5-6 dana ranije, s općom slabošću, mučninom i gubitkom apetita. Drugoga dana bolesti pacijentica je imala crvenkastu mokraću, a trećega svjetliju stolicu. Dan prije hospitalizacije primijetila je žutilo očiju i kože. Rodila je u studenom 2012. godine. Mjesec dana prije poroda zbog hipertenzije je pila metildopu 250 mg, 1-2 tbl svaki dan. Nepuna dva mjeseca nakon poroda, ponovo je počela piti

metildopu, sada 3x1 tbl, a tri tjedna kasnije javljaju se simptomi hepatitisa. Pri prijemu u bolnicu bolesnica je bila ikterična, hepar se palpiao do 2 cm, a lien na rebrenom luku. Ovo joj je bila treća trudnoća. Hipertenzija je registrirana u drugoj trudnoći 15 dana prije termina poroda, pa je trudnoća završena ranije. Nakon drugog poroda pila je Corvitol i Lopril, ali nije došla dijete. Epidemiološka anamneza je bila negativna. Negirala je upotrebu drugih lijekova i alergije.

Bolesnici su odmah urađeni laboratorijski nalazi: SE 20/40; leukociti 1,9 K/uL (ly 1,2; mid 0,2; gran 0,5); eritrociti 5,27 M/uL; hemoglobin 13,9 g/dL; trombociti 208 K/uL; bilirubin 150,1 μmol/L; aspartat aminotransferaza 1125 U/L, alanin aminotransferaza 1199 U/L. Zatim se urade kompletni markeri A, B i C hepatitisa, koji se pokažu negativni. Tada se iz terapije hipertenzije isključuje metildopa. Ostali nalazi u prvom tjednu hospitalizacije bili su: ŠUK 5,6 mmol/L; urea 2,8 mmol/L; kreatinin 77 μmol/L; gama GT 249 U/L; LDH 453 U/L; ukupni proteini 63 g/L; albumini 37 g/L; PV 74%, INR 1,16 jed INR; APTT 33,6 sec; eho abdomena: jetra je voluminoznija, promjera 15 cm, homogena, ehogenija, slezena granične veličine, nema slobodne tečnosti. Magnetska rezonanca abdomena bila je uredna. Naknadno urađena autoantitijela AMA i ANA su negativna i isključuju autoimuni hepatitis. Bolesnica nije pristala na biopsiju jetre.

Krajem drugoga tjedna hospitalizacije ukupni bilirubin dostiže maksimalnu vrijednost 242,0 (izravni 240,0). Tada su: AST 1032; ALT 973; gama GT 297; PV 90%; INR 1,04; APTT 32,4; ALP 208;

Fe 22,3 $\mu\text{mol/L}$; C3 2,0 g/L; C4 0,2 g/L; anti-TPO 1,0 IU/ml; imunoglobulini uredni. Od četvrtog tjedna hospitalizacije bolesnica se postepeno oporavlja i nestaje žuta boja kože i sluznica. U petom tjednu liječenja laboratorijski nalazi bili su: bilirubin 31,3; AST 101 U/L; ALT 172 U/L; gama GT 399 U/L; LDH 131; ALP 105. U šestom tjednu hospitalizacije bolesnica se otpušta, na vlastiti zahtjev. Liječena je simptomatskom terapijom, bez kortikosteroida. Mjesec dana nakon otpusta iz bolnice jetreni nalazi u cijelosti su bili uredni.

Rasprava

Metildopa je antihipertenzivni lijek centralnog djelovanja. Sadašnji Europski vodič za hipertenziju preporučuje ga samo u trudnoći, te ako bolesnik ima astmu ili srčanu insuficijenciju.⁴

Pračena bolesnica je u zadnjem mjesecu trudnoće, zbog hipertenzije pila metildopu i nije razvila hepatitis. Iza poroda ponovo je ordinirana metildopa, a tri tjedna kasnije javlja se akutni hepatitis. Klinička slika i tijek bolesti odgovaraju opisima drugih autora. U stručnoj literaturi posljednjih godina gotovo da i nema kliničkih opisa ove nuspojave metildope, a samo nekoliko njih se odnosi na liječenje hipertenzije u trudnica.

Thomas i Cardwell 1997. u SAD opisali su samo jedan slučaj hepatitisa, povezan s trudnoćom. Bolesnica je u 17. tjednu gestacijske dobi redovito kontrolirana za povišen serumski alfa-fetoprotein, koji se koristi kao skrining test za oštećenje ploda. Nakon detaljne anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijske evaluacije, dijagnosticiran joj je hepatitis prouzročen metildopom. Autori su zaključili da pronicljivi kliničar treba analizirati majčinu funkciju jetre u diferencijalnoj dijagnozi povišenog serumskog alfa-fetoproteina i uzeti u obzir razinu aminotransferaza nakon pokretanja terapije metildopom u trudnoći.⁸ Slim i suradnici u Tunisu opisuju novi slučaj toksičnoga hepatitisa u trudnice.⁹ Ozsvár i sur. u Mađarskoj daju prikaz akutnog toksičnoga hepatitisa u 35-godišnje trudnice s hipertenzijom u 21. tjednu gestacije. U 23. tjednu razvio se akutni hepatitis. Dijagnoza hepatitisa potvrđena je i razinom kapaciteta metabolizirajućeg lijeka.¹⁰ Ali i suradnici u SAD-u opisuju 12 tjedana trudnu, 33-godišnju afroamerikanku, sa žuticom i promjenama u boji mokraće. Testovi funkcije jetre otkrili su povišene transaminaze i normalnu alkalnu fosfatazu. U šestom tjednu trudnoće počela je s primjenom metildopa. U terapiji je ordiniran prednizon, te su dva tjedna kasnije enzimi imali normalne vrijednosti.⁷

Literatura pokazuje da ne postoji idealan antihipertenziv u trudnoći. Isto tako, svi antihipertenzivi se izlučuju u mlijeku dojilje. Zbog toga, za uvođenje antihipertenzivne terapije u trudnoći i postpartalnom razdoblju, treba imati stroge indikacije, te redovito praćenje hemodinamskog i koagulacijskog statusa.⁴ Jedan od uvjeta za racionalnu uporabu je poznavanje nuspojava i interakcija lijekova i medicinskih proizvoda. Nепрепозnavanje nuspojave i nastavak terapije uzročnim lijekom mogu dovesti do porasta smrtnosti. Toksični hepatitis je ozbiljan diferencijalno-dijagnostički problem za sve kliničare, pa i infektologe.

Literatura

1. Kostić V, Trifunović G, Đorđević M, i sur. Hepatitis toxica – prikaz bolesnika. *Acta Medica Medianae*. 2009;48:49-51.
2. Čolić-Cvrlje V. Toksična i medikamentozna oštećenja jetre. U: Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu. 2008; 847-50.
3. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:673-84.
4. Habek D, Moslavac S, Čerkez-Habek J. Liječenje hipertenzivne bolesti u trudnoći. *Med Jad*. 2011;41: 23-35.
5. Gonzalez Galilea A, Garcia Sanchez MV, la Mata Garcia M, Mino Fugarolas G. Early-onset acute toxic hepatitis induced by intravenous amiodarone administration. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:392-4.
6. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:887-90.
7. Ali T, Srinivasan N, Le V, Rizvi S. Alpha-methyldopa hepatotoxicity in pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19:125-6.
8. Thomas LA, Cardwell MS. Acute reactive hepatitis in pregnancy induced by alpha-methyldopa. *Obstet Gynecol*. 1997;90:658-9.
9. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-methyldopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:361-3.
10. Ozsvár Z, Solymossi Z, Monostory K. Methyldopa-induced acute reactive hepatitis in pregnancy, drug-metabolizing capacity of the liver. *Orv Hetil*. 2010; 151:457-61.

