

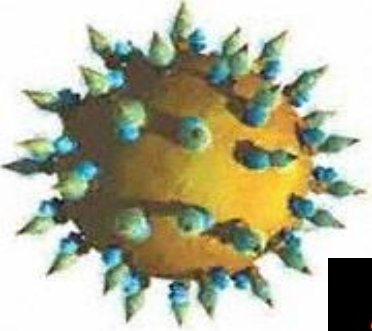


Лекарственные поражения печени

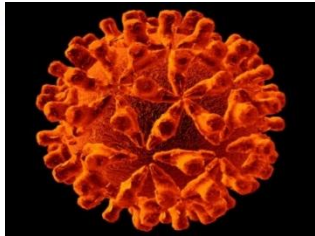
Научно-исследовательский отдел гепатологии
Руководитель: д.м.н. Винницкая Е.В

Москва, 02 марта 2017 г

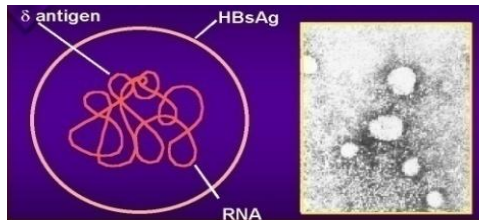
Основные этиологические факторы прогрессирующих заболеваний печени...



НСV



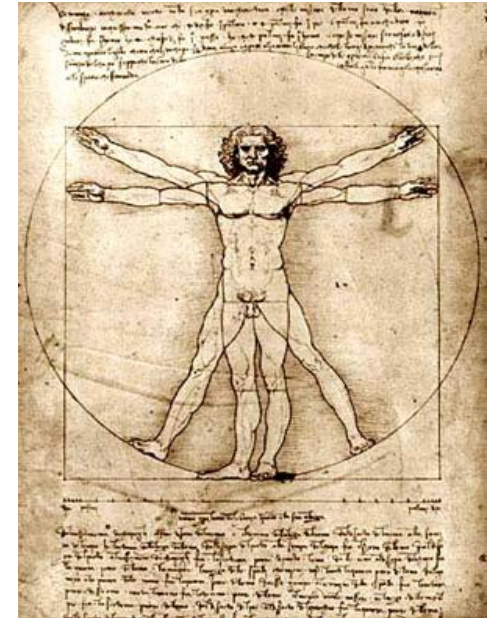
НВV



НDV



НАЖБП



Генетические факторы



ЛИПП

АЖБП

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. 8 495 304 30 39
www.mknc.ru

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

- Гепатотоксичность – патологические процессы 1901 г. – введение Аркиным Е.А. термина "лекарственная болезнь"
- 1902 г. – первое употребление термина "анафилаксия" (Рише и Портье)
- 1906 г. – введение термина "аллергия" (Пиркет)
- Первая половина XX века – формирование понятия “побочное действие лекарственных средств”
- 1954 г. – доклад Тареева Е.М. “Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни”
- 1968 г. - первый международный симпозиум по побочному действию лекарств с первой классификацией:
 - истинно побочное действие
 - токсические эффекты
 - осложнения, связанные с внезапной отменой
 - индивидуальная непереносимость

Распространенность лекарственно-индуцированных поражений печени

- **6–3,9 на 100 000 пациентов**

Ibanez L. et al. Hepatol. 2002; 36: 451–455.

- **0,7-20% - в структуре острых и хронических заболеваний печени**

Vuppalanchi R. et al. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 558–562.

- **Более 1000 препаратов вызывают гепатотоксические реакции**

Лекарственно-индуцированные поражения печени -ЛИПП, drug induced liver injury - DILI

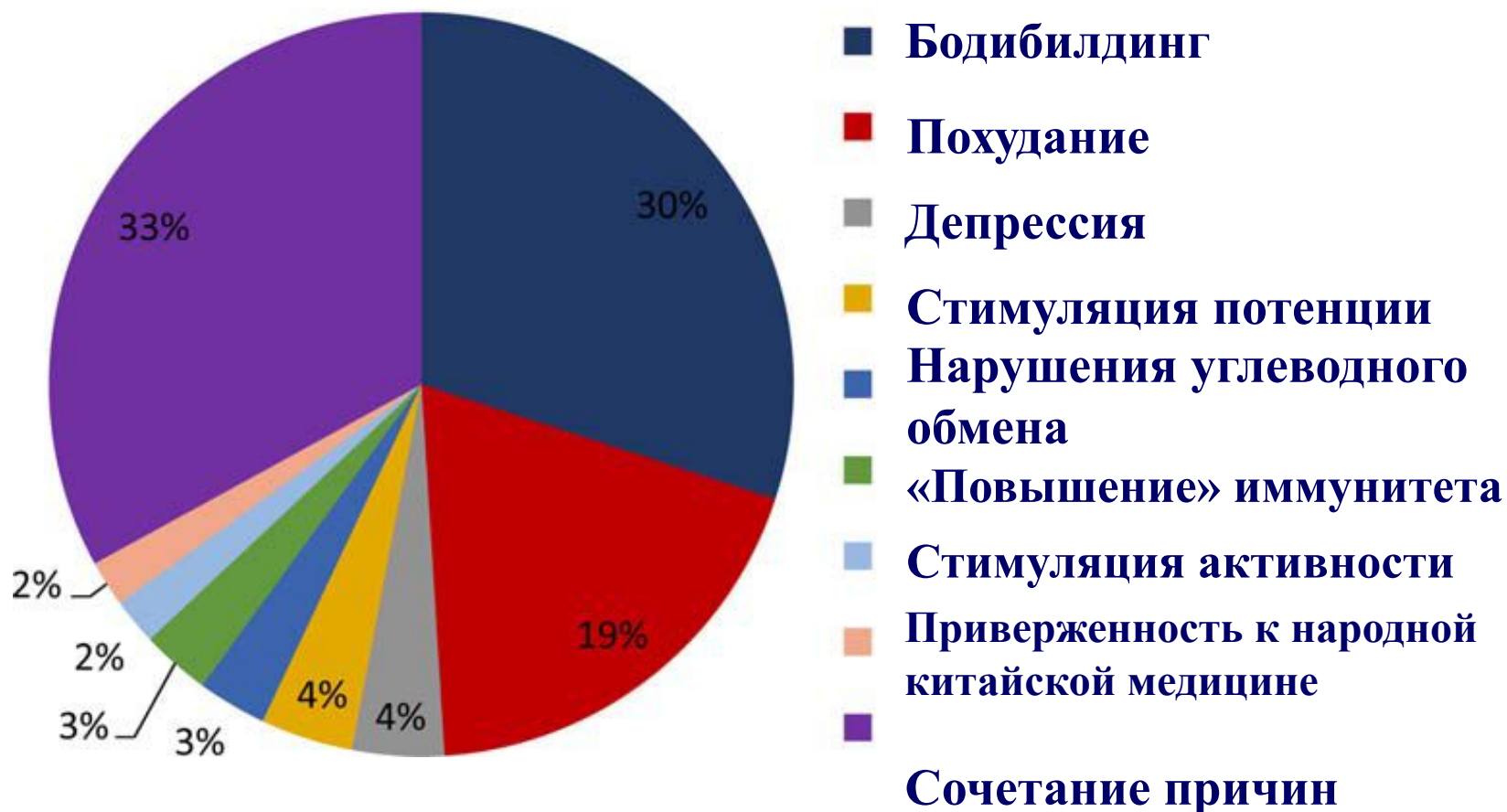
- - поражения печеночной ткани, вызванные приемом медикаментов или их неправильной дозировкой
- *ЛИПП являются причиной*
 - 2-5% всех госпитализаций по поводу желтухи,*
 - 40% случаев гепатитов у лиц старше 40 лет и*
 - 25% всех случаев развития молниеносной (фульминантной) формы печеночной недостаточности*

Drug-induced liver injury network (DILIN) <http://www.dilin.org/>

Лекарственные поражения печени в США

- Регистрируется до 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности.

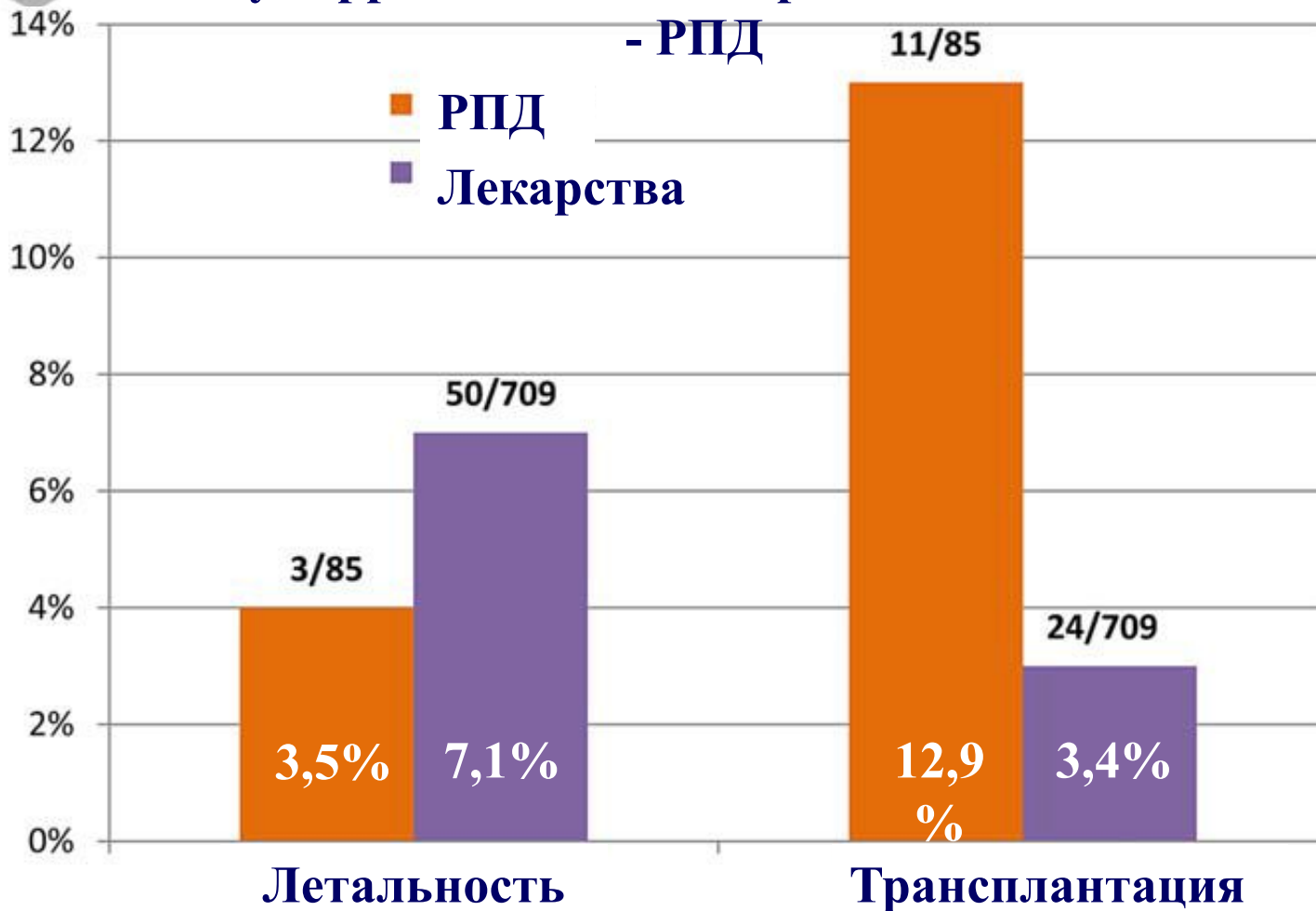
Причины потребления растительных и пищевых добавок (РПД) у пациентов с ЛИПП



Navarro VJ et al. The rising burden of herbal and dietary supplement-induced hepatotoxicity in the U.S.A. *Hepatology*. 2013; 58 (4): 264A.

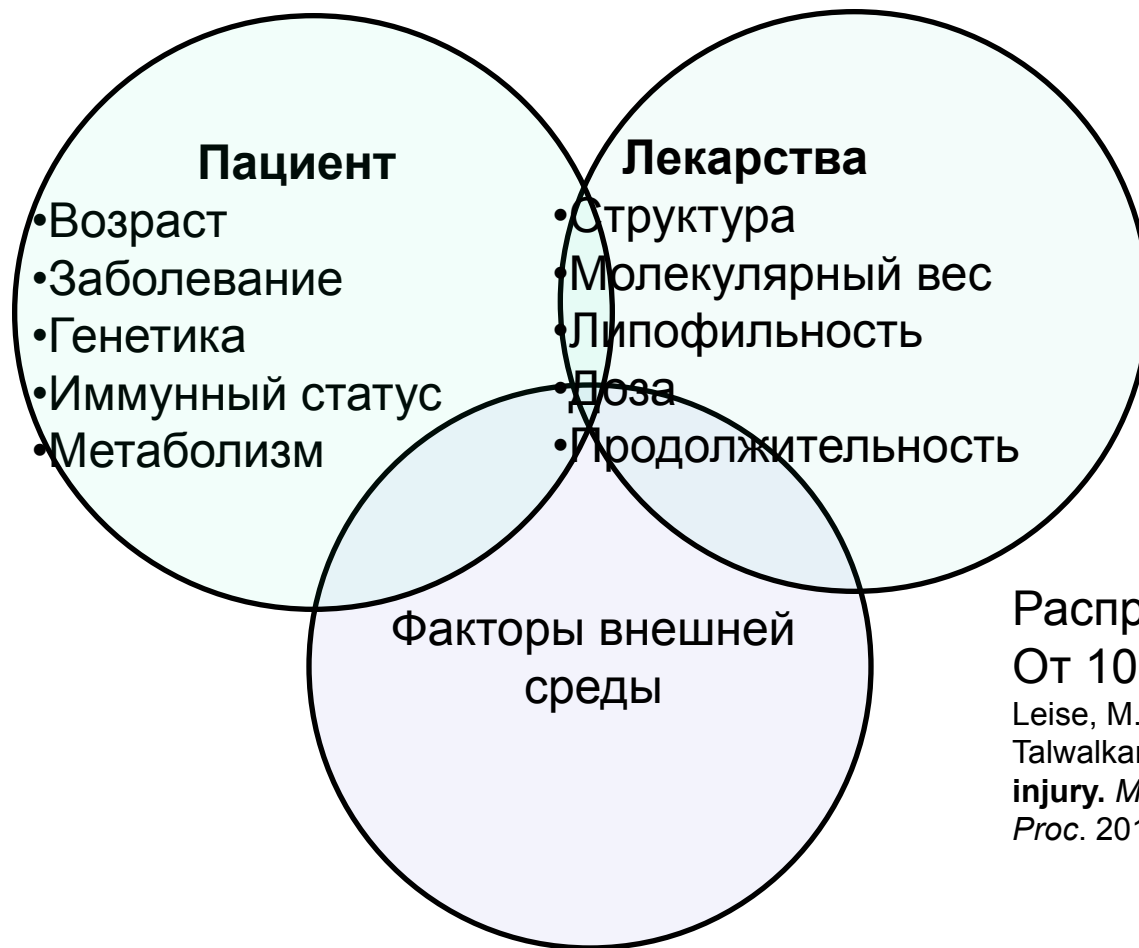
Летальность и трансплантация печени при ЛИПП

Herbal and dietary supplements – HDS – растительные и пищевые добавки



Navarro VJ et al. The rising burden of herbal and dietary supplement-induced hepatotoxicity in the U.S.A. *Hepatology*. 2013; 58 (4): 264A.

Факторы, влияющие на лекарственную непереносимость



Распространенность
От 10 до 19 на 100000
Leise, M.D., Poterucha, J.J., and
Talwalkar, J.A. **Drug-induced liver
injury.** *Mayo Clin
Proc.* 2014; 89:95–106

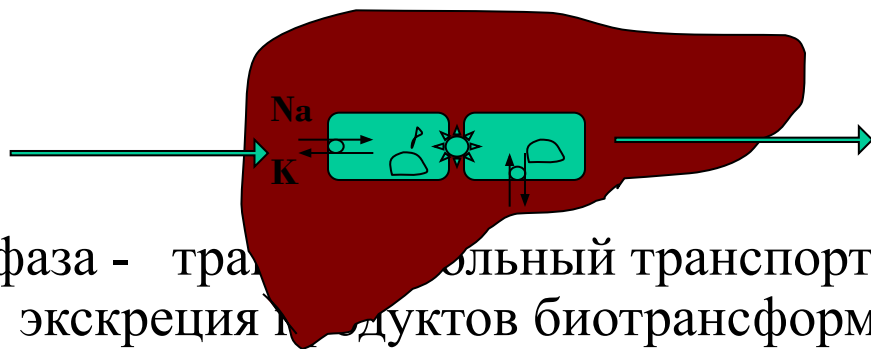
Апросина ЗГ Клини геп 2005;1: 5-16; Chazouilleres O Hepatol 2000;32: 16-18 Czaja AJ // In: The Handbook of Liver Disease 1998, 63-83; Manns MP J Viral Hep 1996;4: 42-47

Определение

Лекарственный гепатит - патологический процесс,
который развиваются в печени при
применении
лекарственных агентов в терапевтических
дозах

Метаболизм лекарств в печени

- 1 фаза - метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, цитохром-С-редуктазы, каталазы, цитохрома Р450 (реакции окисления, восстановления или гидроксилирования)
- 2 фаза - биотрансформация (связывание) лекарственных веществ или их метаболитов с различными кислотными остатками (глутатионом, сульфатом, глюкуронидом, ацетилом, глутамином и др.)



- 3 фаза - транспорт и выведение метаболитов с помощью белков-переносчиков и экскреция метаболитов биотрансформации с желчью или мочой

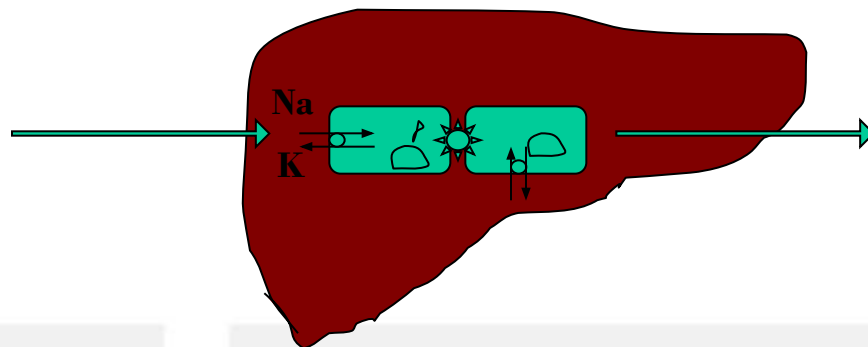
МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВ В ПЕЧЕНИ

Лекарства с высоким печеночным клиренсом:

- метаболизм в печени более 60% от принятой дозы
- системная биодоступность – 30-40%

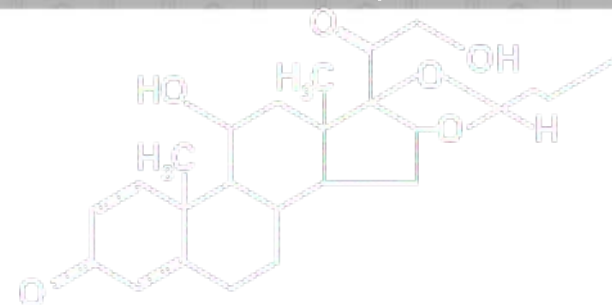
Лекарства с низким печеночным клиренсом:

- метаболизм в печени менее 30% от принятой дозы
- системная биодоступность –



70-80%

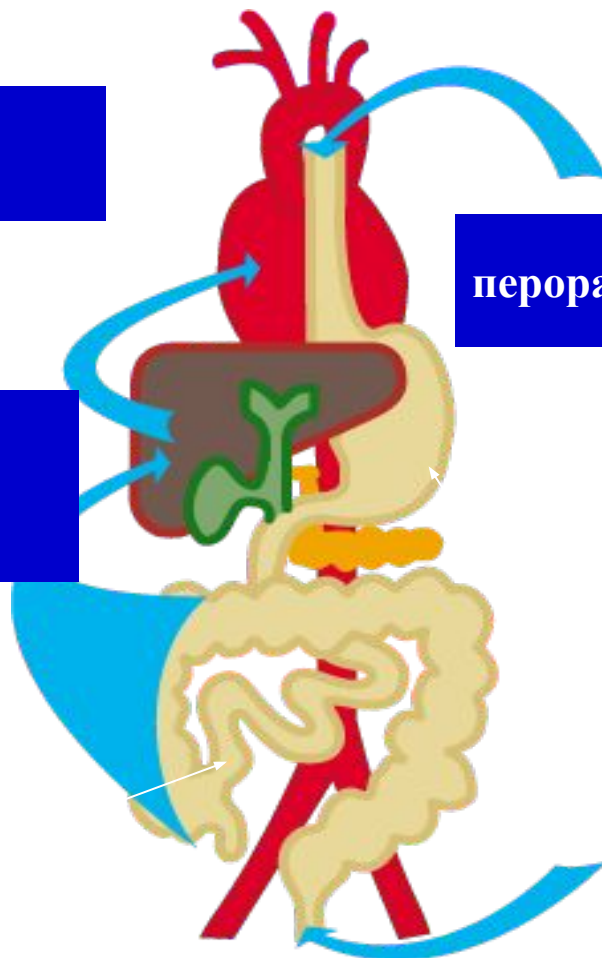
Топический ГК – будесонид (Буденофальк)



10% - в крови
88% - связано с белками

перорально

90% метаболизируется
в печени при первом
прохождении



В желудке и
выделяются
кислотоустойчивые

Механизмы повреждающего действия лекарственных препаратов

Прямое
токсическое действие
на печень



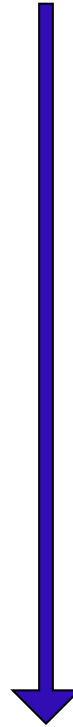
определяется дозой и временем приема препарата, воспроизводится в эксперименте, развивается у большинства лиц, предсказуемы

- изониазид
- парацетамол
- тетрациклин и др.

Токсическое действие
метаболитов лекарственных средств
на печень



не зависит от дозы препарата, не воспроизводится в эксперименте, развивается у немногих лиц, не предсказуемы



-
**Иммуноаллергические
поражения печени**

Факторы риска ЛПП

Токсический потенциал лекарственного препарата

- Реактивные метаболиты
- Митохондриальные эффекты
- Истощение детоксицирующих молекул (глутатиона и др.)

Генетические факторы

- Метаболизм лекарств
- Детоксикация
- Транспорт

Факторы окружающей среды

- Исходное состояние функции печени
- Возраст
- Пол

- Количество принимаемых препаратов



Выделяют различные типы лекарственного поражения печени: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный .

При гепатоцеллюлярном типе поражения печени отмечается значительное увеличение показателя АЛТ: $АЛТ \geq 2N$, ЩФ — нормальные показатели, соотношение $АЛТ/ЩФ \geq 5$.

При холестатическом типе $ЩФ \geq 2$, активность АЛТ в пределах нормы, $АЛТ/ЩФ \leq 2$.

Синдром	АЛТ	ЩФ	АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный тип поражения	> или =2	N	> или=5
Холестатический тип поражения	N	> или = 2	< или =2
Смешанный тип	> или = 2	> или = 2	2-5

Терапия лекарственного поражения печени

1-отмена лекарственного препарата

Назначение УДХК имеет положительный результат в 2/3 случаях (1)

Назначение стероидной терапии ? (2)

EASL Clinical Practice Guidelines 2015

- 1 Nathwani, R.A. and Kaplowitz, N. Drug hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2006
- 2 Maddrey, W.C. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. J Clin Gastroenterol. 2005;

ИСХОДЫ

1. Выздоровление
2. Хронизация
3. Фульминантное течение

Хронизация лекарственного гепатита

Рабочая группа США по изучению DILI определяет хронизацию DILI как персистирующее повышение печеночных биохимических показателей на 2 позиции, гистологические или радиологические доказательства персистенции повреждения печени более 6 месяцев после манифестации DILI

Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009; 32:55-68.

Наилучшее определение хронического DILI
обсуждается



K71 Токсическое поражение печени

K73.8 Хронический лекарственный гепатит

Tisdale J.E., Miller D.A.

Drug-induced diseases. Am Soc. of Helth System Pharm, 2010. - 1110 p.

Zimmerman H.J.

Hepatotoxicity. The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. – 789 p.

Пальцев М. А., Кукес В. Г., Хабриев Р. У. (ред.)

Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств: Руководство. М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. – 294 с.

Хронизация лекарственного гепатита

Ретроспективный анализ 685 б-х с острым лекарственным гепатитом и желтухой показал , что у 8 развился ЦП (5 криптогенный) в среднем через 10 лет.

Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. J Hepatol 2009; 50:511-517.

years

Лекарственные препараты и ЛИПП (1)

Tisdale J.E., Miller D.A. Drug-induced diseases. Am Soc. of Health System Pharm, 2010

Противотуберкулезные средства (*изониазид, рифампицин*)

Антибиотики из группы тетрациклинов (*тетрациклин, доксициклин, хлортетрациклин и др.*), **пенициллинов** (*амоксициллин, бензилпенициллин и др.*), **макролидов** (*эритромицин*)

Гормональные препараты (*оральные контрацептивы, половые гормоны, анаболические стероиды и др.*)

Противоязвенные препараты (*омепразол и др.*)

Нестероидные противовоспалительные средства (*аспирин, диклофенак, напроксен, ибупрофен и др.*)

Противоэпилептические, противосудорожные средства (*карбамазепин, дифенил и др.*)

Сульфаниламиды (*сульфадиметоксин, ко-тримоксазол и др.*)

Лекарственные препараты и ЛИПП (2)

Tisdale J.E., Miller D.A. Drug-induced diseases. Am Soc. of Health System Pharm, 2010

Статины (ловастатин, провастатин, симвастатин)

Гипотензивные препараты (*блокаторы кальциевых каналов – нифедипин и ингибиторы ангиотензинпревращающих ферментов – энalapрил и др.*)

Противоаритмические препараты (*амиодарон*)

Средства, влияющие на нервную систему: *антидепрессанты (амитриптилин), транквилизаторы (диазепам), нейролептики (хлорпромазин)*

Диуретики (*фуросемид, гидрохлоротиазид и др.*)

Противодиабетические препараты

Цитостатики (*метотрексат, циклоспорин А, и др.*)

Препараты железа

**Основные группы препаратов, вызвавшие ЛИПП:
противоинфекционные средства (32%)**

(II)

**препараты, воздействующие на центральную нервную систему
(17%)**

опорно-двигательный аппарат (17%)

желудочно-кишечный тракт (10%)

**Из всех препаратов, вызвавших ЛПП, наиболее часто (12,8%)
фиксировался *амоксициллин/клавуланат***

**Факторами, независимо связанными с развитием фульминантной
печеночной недостаточности были:**

женский пол; гепатоцеллюлярное поражение

высокий уровень билирубина

Побочные эффекты растений на печень (1)

Растение	Побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист	Гепатит	Сенозид
Валериана	Гепатит	Алкилирующие агенты
Дубровник	Гепатит, некрозы гепатоцитов	Флавоноиды
Жин Бу Хуан, плаун	Гепатит	Не известно
Зеленый чай	Гепатит	Катехин
Кава-кава	Гепатит с последующим развитием ЦН и печеночной недостаточн.	Не известно
Карликовый дуб	Гепатит	Органические кислоты
Комбуча (чайный лист)	Гепатит	Не известно
Мелисса болотная	Некрозы гепатоцитов	Пулегон

Побочные эффекты растений на печень (2)

Растение	Побочный эффект	Действующее вещество
Мята болотная	Некрозы гепатоцитов	Пулегон
Окопник лекарственный	Вено-окклюзивный синдром, аденома печени, цирроз печени	Алкалоиды пиррилизидина
Омела	Гепатит	Не известно
Сассафрас	Гепатит, рак печени	Сафрол
Стеблелист	Гепатит, гепатотоксичность	Не известно
Хамелеон белый	Гепатит	Гуммиферин, атрактилат калия
Чистотел	Гепатит	Не известно
Шлемник	Гепатит	Гликозиды

ПОЛИПРАГМАЗИЯ

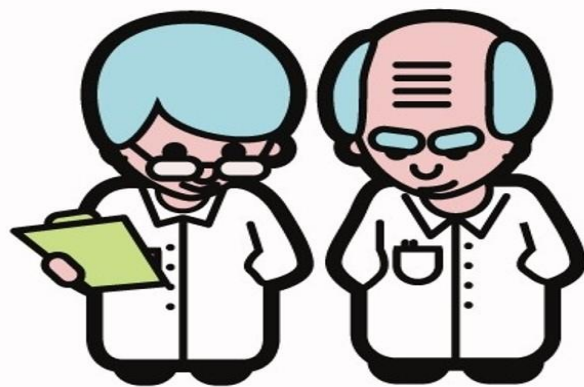
При одновременном приеме !

5 лекарственных средств вероятность побочных (нежелательных) явлений составляет 4%,

5-10 препаратов – 10%,

11-16 препаратов – 28%,

17-20 препаратов – 54%



В 1997 г. - Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств на базе кафедры общей и клинической фармакологии РУДН

- выявление неблагоприятных побочных реакций, разработка предложений по их профилактике и обеспечение медицинской общественности соответствующей информацией

1999 г. - функции Федерального центра выполняет отдел токсикологии и изучения побочных действий лекарств Института доклинической и клинической экспертизы лекарств Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава РФ

"Закон о лекарственных средствах», 1998 г.

- регистрация всех случаев побочных действий и особенностей взаимодействия лекарств с другими лекарственными препаратами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению

Off-label - использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению

Общие принципы диагностики ЛИПП

- ❖ **Тщательный сбор анамнеза**
- ❖ **Оценка временной связи выявленных клинико – лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом лекарственного препарата**
- ❖ **Оценка динамики синдромов, характеризующих повреждение печени, с *отменой* лекарственного препарата**
- ❖ **Тщательная оценка состояния больного после повторного (случайного) приема препарата**
- ❖ **Исключение сопутствующей патологии печени**

Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) – критерий определения связи ЛС с ЛИПШ

Показатели	Баллы
Время начала ЛВПШ (момент клинической или лабораторной манифестации)	0–2
Длительность ЛИПШ	2–3
Факторы риска	0–2
Ответ на повторное назначение лекарственного средства (ЛС)	2–3
Исключение не связанного с ЛС ЛИПШ	3–2
Вероятность связи ЛИПШ с ЛС	0–2
Применение других препаратов	0–3
8 - высоко вероятная связь, 6-8 – вероятная, 3-5 – возможная, 1-2 -	

маловероятная

Danan G, Benichou C. J clin epidemiol. 1993;46: 1323-1330.

Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11: 272–276. (1)

Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции

Этиологическая связь считается: **предположительной**, если продолжительность интервала составляет 5-90 дней и **определенной** — 90 дней и более

Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата

Этиологическая связь считается **очень предположительной**, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; **предположительной** — в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения печени

Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11: 272–276. (2)

Исключение других причин поражений печени

Развитие аналогичных поражений печени

(по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза) при повторном введении препарата, если это допустимо

Основные клинико-морфологические варианты ЛИПП

**Адаптация (толерантность) - транзиторное повышение
аминотрансфераз**

Острый гепатит / острая печеночная недостаточность

Хронический гепатит (включая аутоиммунный гепатит)

Стеатоз / стеатогепатит

Холестаз

Гранулематозное поражение печени

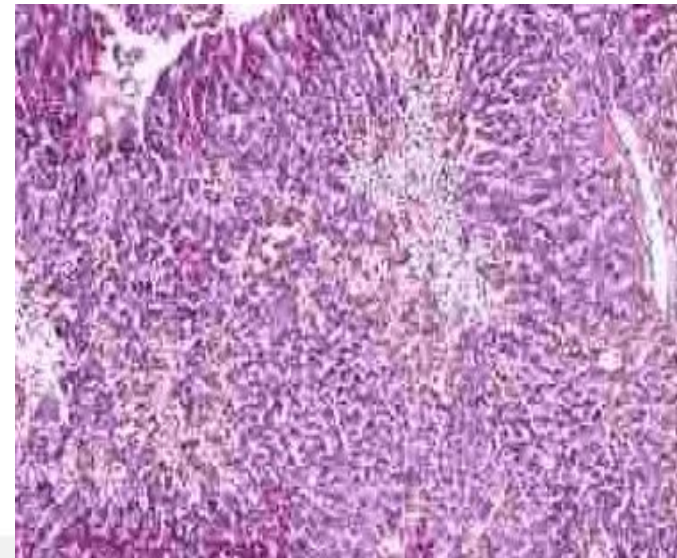
Фиброз

Цирроз

Поражение сосудов

Неопластические реакции / опухоли

- *значительное содержание эозинофилов
в воспалительном инфильтрате*
- *четкая зона демаркации между некрозом
и непораженной паренхимой*



ОСТРЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ

Противотуберкулезные препараты

изониазид

Аминогликозидные антибиотики

стрептомицин, амикацин, рифампицин

Антигипертензивные препараты

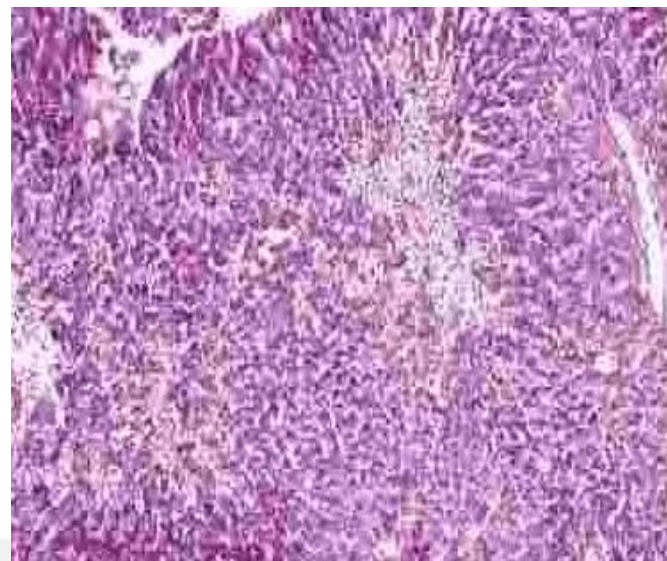
метилдофы, атенолола, метопролола, лабетолола, ацебутолола, производных гидролазина, эналаприла, верапамила

Противогрибковые препараты

кеτοконазол, флуконазол

Антиандрогенные препараты *флутамид*

Препараты никотиновой кислоты *ниацин, эндурацин*

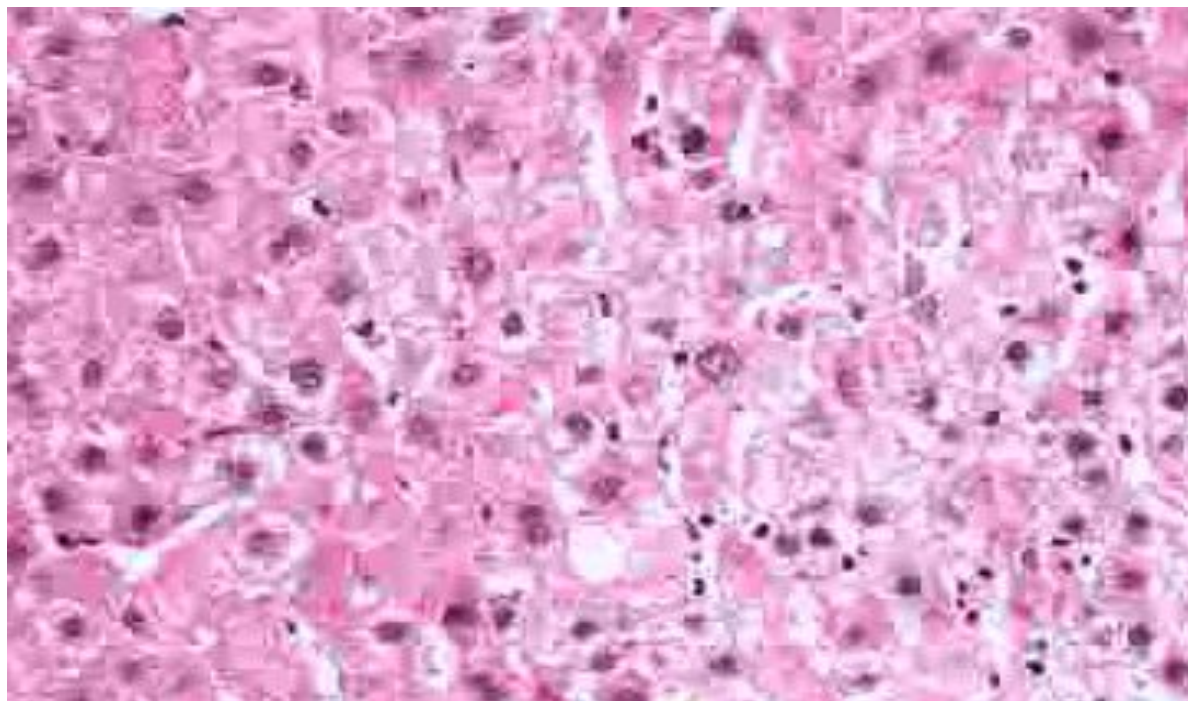


ХРОНИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилен, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилстильбэстрол, полное парентеральное питание

Типы лекарственного стеатоза

Микровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз	Фосфолипидоз
Аспирин	Парацетамол	4,4'- диэтиламиноэтилгексэс терол
Кетопрофен	Цисплатин	Перексидина малеат
Тетрациклин	Кортикостероидные гормоны	Амиодарон
Зидовудин	Метотрексат	Бисептол
	Тамоксифен	Препараты для парентерального питания



Морфологическая картина стеатогепатита
на фоне приема *амиодарона*

Лекарственно индуцированный АИГ

Оксифенизатин

Метилдопа

Нитрофурантоин

Миноциклин

Диклофенак

Пропилтиоурацил

Инфликсимаб

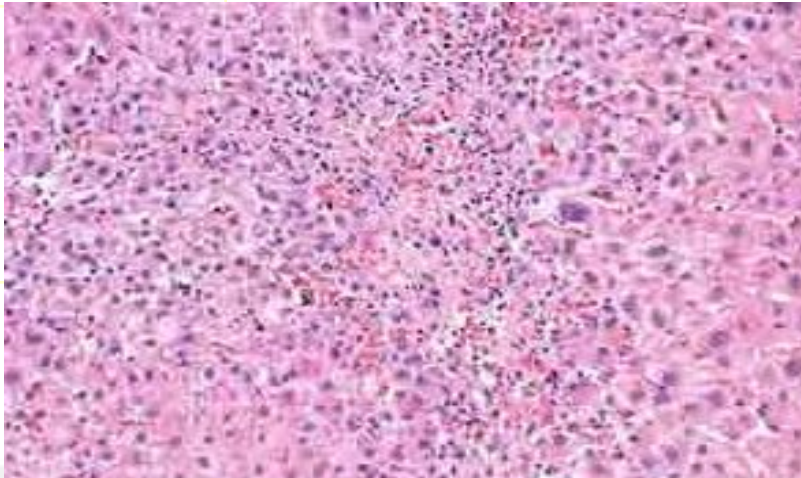
Аторвастатин

Вакцина против гепатита А

Амоксиклав

Эналаприл

Типы лекарственного холестаза

Канальцевый	Канальцево-паренхиматозный	Внутрипротоковый
Пероральные контрацептивы	Сульфаниламиды	Беноксипрофен
Анаболические стероиды	Антибиотики пенициллинового ряда, макролиды	
Циклоспорин А	Блокаторы H₂-рецепторов	
	Производные сульфанилмочевины	
	Хлорпромазин	

Лекарственное гранулематозное поражение печени

Аспирин

Аллопуринол

Диазепам

Дилтиазем

Изониазид

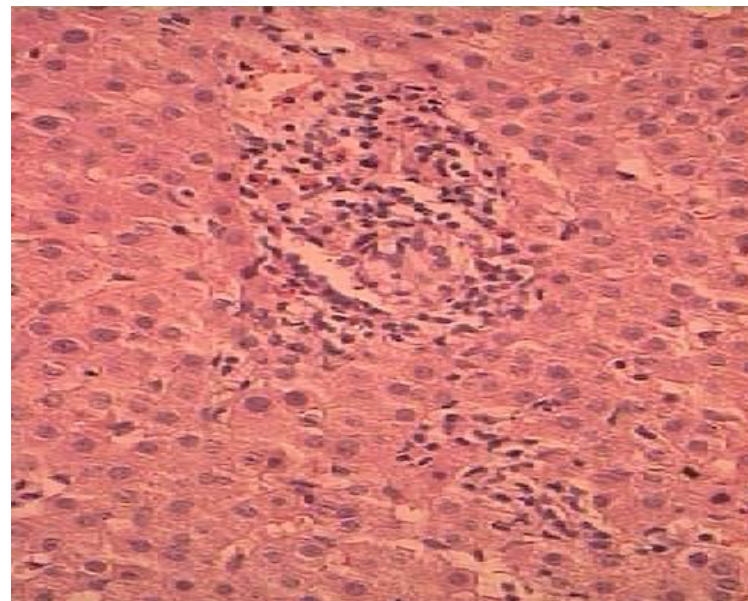
Пенициллин

Пероральные контрацептивы

Препараты золота

Хинидин

Фенитоин



СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, связанные с приемом лекарств

Облитерирующий эндофлебит **Алкалоиды пирролизидина,
азатиоприн, афлатоксин,
противоопухолевые препараты,
рентгенотерапия**

**Пелиоз
(печеночная пурпура)** **Анаболические и андрогенные
стероиды, азатиоприн,
гидроксимочевина, оральные
контрацептивы, тамоксифен**

Веноокклюзионная болезнь **Алкалоиды пирролизидина,
азатиоприн, бусульфан,
циклофосфамид, даунорубицин,
тиогуанин**

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ, связанные с приемом лекарств

Фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, пероральные контрацептивы
Аденома печени	Пероральные контрацептивы, анаболические стероиды
Гепатоцеллюлярная карцинома	Пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, оксид тория (торотраст), винилхлорид
Холангиокарцинома	Торотраст
Ангиосаркома	Препараты мышьяка, торотраст, винилхлорид, анаболические стероиды

Hu's Rule – правило Хайя (1968 г.)



H.J. Zimmerman

1917-1999

**АЛТ или АСТ > 3 N, или ЩФ > 1,5 N
в сочетании с об. билирубин > 3 N**

« ... Если в случае лекарственно-индуцированного поражения печени появляется желтуха в отсутствии обструкции желчных протоков, летальный исход следует ждать по крайней мере у 1 из 10...»

Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. The adverse effect of drugs and other chemicals on the liver. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. – 789 p.

Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
Тел. 8 495 304 30 39
www.mknc.ru

Критерии отмены «причинного» препарата, вызвавшего ЛИПП

При гепатоцеллюлярном типе ЛИПП:

- *АЛТ > 8 N в любой момент от начала приема препарата*
- *АЛТ > 5 N в течение более 2 нед.*
- *АЛТ > 3 N в сочетании с повышением уровня билирубина > 2 N*
- *ПВ-МНО > 1,5 N*

При холестатическом типе ЛИПП:

- *увеличение билирубина > 3 N*
- *удлинение ПВ-МНО > 1,5 N*



<http://www.fda.gov/cder/guidance/7507dft.htm>

Задачи лечения ЛИПП

Отмена препарата, вызвавшего НЯ

(промывание желудка, клизмы, форсированный диурез, эфферентные методы, трансплантация печени)

Введение антидотов

(силимарин, N-ацетилцистеин...)

Применение так называемых «гепатопротекторов»

(β-каротин, адеметионин, урсокислоты, силимарин, эссенциальные фосфолипиды...)

Клинико-лабораторные синдромы, при которых эффективны эфферентные методы терапии



Паренхиматозная желтуха

(высокий уровень билирубина)

Синдром холестаза

(кожный зуд, высокая активность ЩФ и ГГТП)

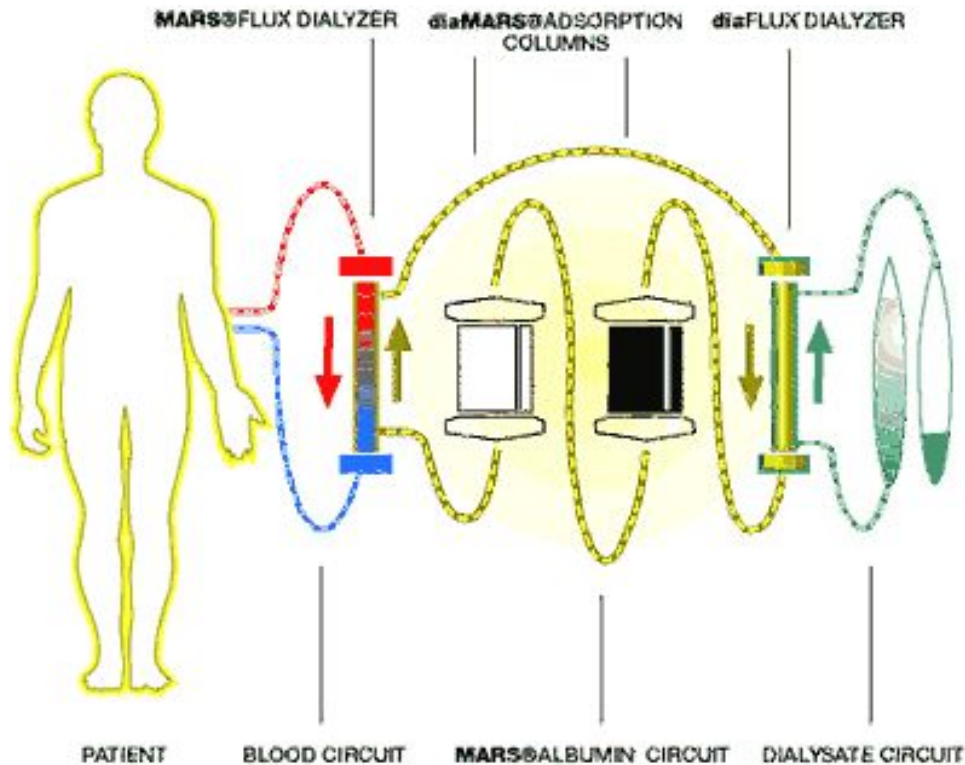
Цитолитический синдром

(высокая активность АЛТ, АСТ)

Гиперхолестеринемия,

гипертриглицеридемия

MARS



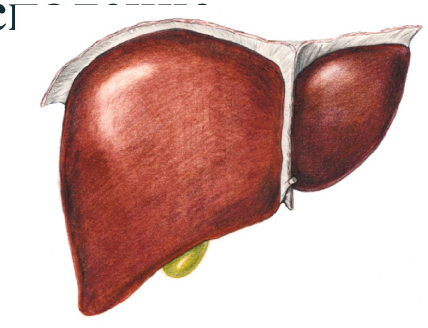
процедура MARS-терапии (молекулярно-адсорбционная рециркуляционная система);

Гепатопротекторы - препараты патогенетической направленности, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных или эндогенных факторов на печень, усиливающие ее функцию и способствующие репаративным процессам в гепатоцитах

- ✓ **Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (гепабене, легалон, карсил, гепатофальк-планта, силибор...)** **54 %**
- ✓ **Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды др. растений (хофитол, гепалив...)**
- ✓ **Гепатопротекторы, содержащие эссенциальные фосфолипиды (эссенциале, фосфоглив, эсливер...)** **16%**
- ✓ **Органопрепараты (гепатосан и др.)** **30%**
- ✓ **Препараты разных групп (УДХК, адеметионин, орнитин-аспартат, липоевая кислота и др.)**

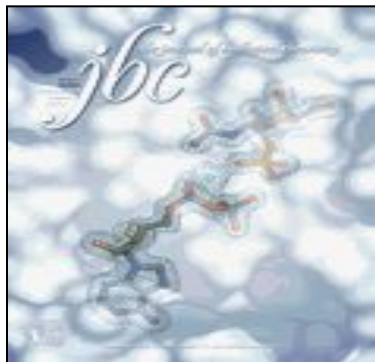
Основные требования к «идеальному гепатопротектору» (по R. Preisig)

- Достаточно полная абсорбция
- Наличие эффекта "первого прохождения" через печень
- Выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений
- Возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление
- Подавление фиброгенеза
- Стимуляция регенерации печени
- Естественный метаболизм при патологии печени
- Экстенсивная энтерогепатическая циркуляция
- Отсутствие токсичности



Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy» // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. — 2007. — Bd. 59. — S. 1559—1560.

Адеметионин – естественный метаболит организма



the journal of biological chemistry

S-ADENOSYLMETHIONINE; A NEW INTERMEDIATE
FORMED ENZYMATICALLY FROM L-METHIONINE
AND ADENOSINETRIPHOSPHATE*

By G. L. CANTONI

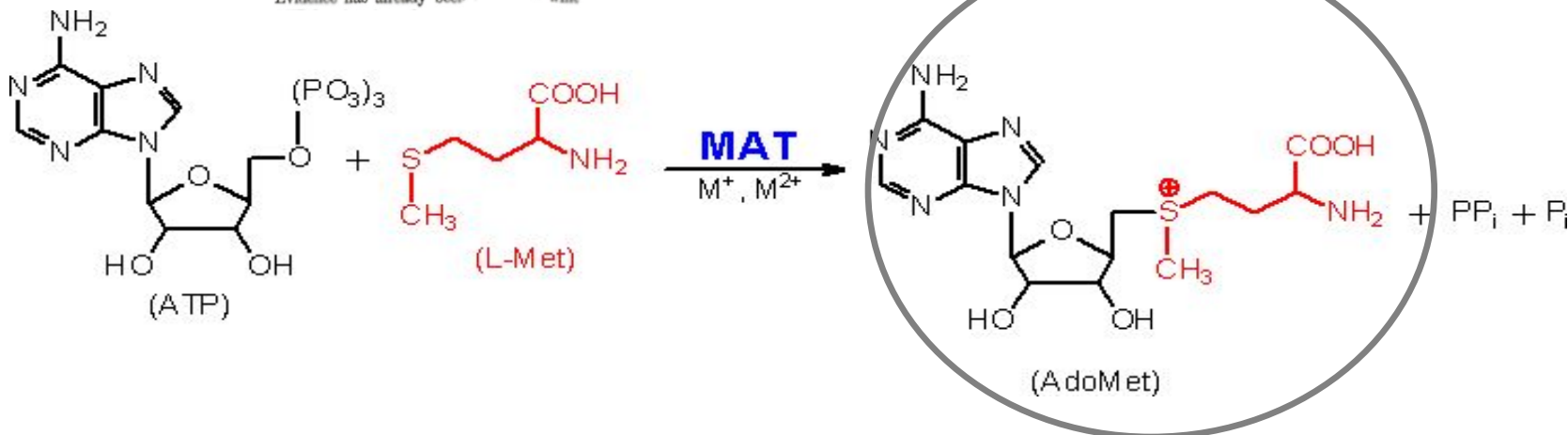
(From the Department of Pharmacology, School of Medicine, Western
Reserve University, Cleveland, Ohio)

(Received for publication, March 23, 1953)

It is now well established that ATP¹ plays an essential rôle in the trans-
methylation reactions which utilize methionine as the methyl
Evidence has already been

Джулио. Л. Кантони, 1953

S-аденозил-L-метионин
(адеметионин)



Биодоступность при приеме внутрь – **5%**,
при парентеральном введении – **96%**

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин)

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ,
ВЫЗВАННОЙ РАЗЛИЧНЫМИ ГРУППАМИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

НПВП

Гормональные контрацептивы

Анаболические стероиды

Некоторые антибиотики

Антиретровирусные препараты

Противотуберкулезные препараты

Противоопухолевые препараты

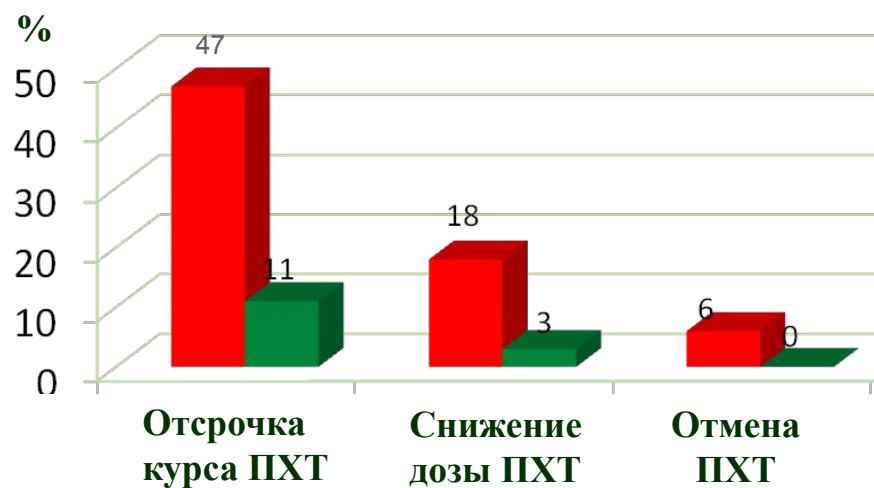
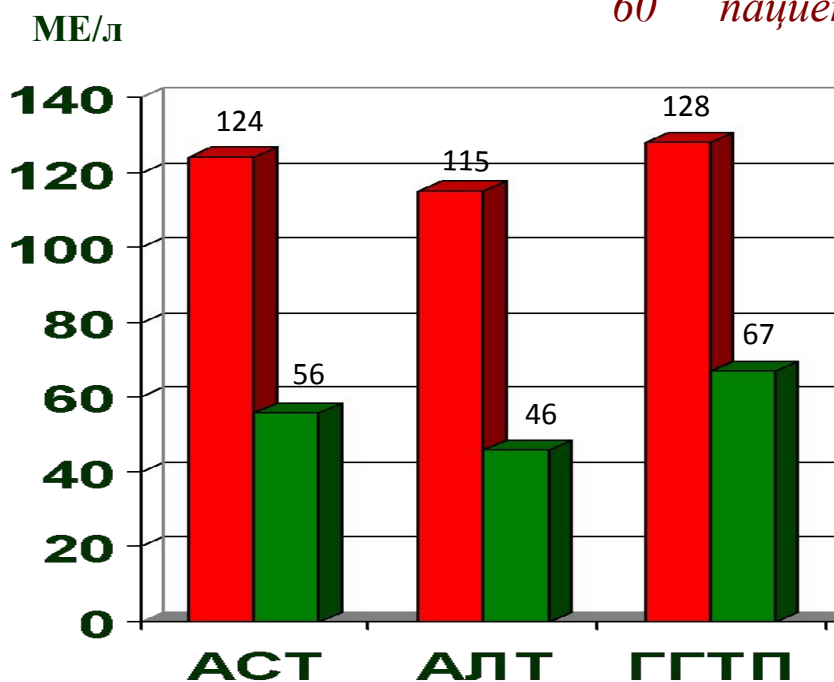
- 400 мг – 800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м
- Порошок растворяют только в специально прилагаемом растворителе (раствор L-лизина)
- Поддерживающая терапия:
– внутрь 800-1600 мг/сут. между приемами пищи (не менее 2-4 нед.)

Эффективность «сопроводительной терапии»: гептрал у пациентов с колоректальным раком, получающих полиохимиотерапию (ПХТ)

12 курсов

45 пациентов - 5-фторурацил + оксиплатин

60 пациентов - гептрал 400 мг x 2 раза /сут + ХМТ



Vincenzi B, Santini D. Expert Opin. Drug Saf. 2011;10: 345-349.

Гептрал уменьшает проявления абстинентного синдрома, улучшает функциональное состояние печени и стимулирует процессы микросомального окисления (антипириновая проба) у пациентов с опийной наркоманией в период абстиненции

35 пациентов в возрасте 17-38 лет

**Диагноз: опийная наркомания, 2 ст.
Абстинентный синдром**

- *нейролептики*
- *противоэпилептические препараты*

Гептрал способствовал увеличению клиренса антипирина и снижению периода полувыведения антипирина



Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Серова Т.И., Петраков А.В., Сильвестрова С.Ю. Опыт применения гептрала у больных опийной наркоманией с поражениями печени РГЖ. - 1996. - № 1. - С. 49-53.

Адемет: SAMe (Ademethionine) - S-Аденозил-L-метионин

123 пациента с алкогольным ЦП
84% - гистолог. подтверждение ЦП

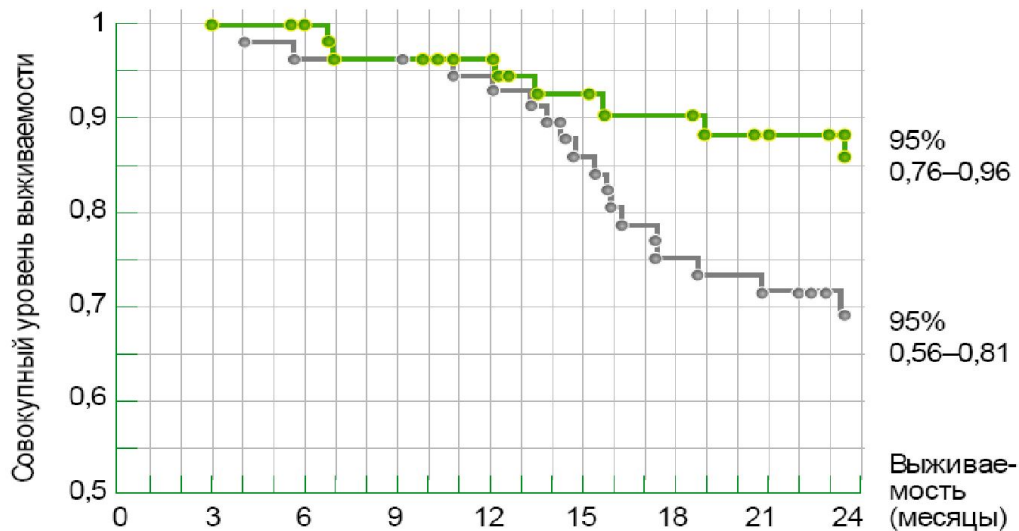
1200 мг SAMe в сутки (n=62)
1200 мг плацебо (n=61)

Длительность терапии 2 года

Летальность в 2,5 раза ниже в
группе, получавших SAMe (12%
29%)

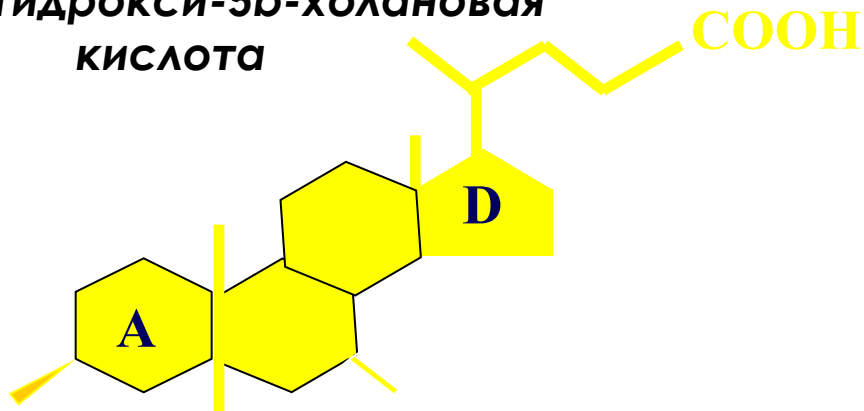
(при исключении пациентов
с ЦП класса С по Child-Pugh, n=8)

Выживаемость - 90% SAMe vs 73% - плацебо



УРСОДЕОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -холановая
кислота



13-15 мг/кг



- ✓ УДХК – 7-бета-эпимер хенодеоксихолевой кислоты
- ✓ УДХК – третичная желчная кислота, образуется эндогенным путем в организме человека; 3% всего пула желчных кислот
- ✓ УДХК – наиболее гидрофильная из желчных кислот
- ✓ УДХК – первое сообщение об использовании при ХЗП в 1961 г.

Легалон



70-140 мг x 3
не менее 3 мес.

Силимарин - четыре изомера флавонолигнана - *силибинин, изосилибинин, силикрестин, силидианин*, выделенных из экстрактов плодов расторопши пятнистой (*Cardui mariae fructus*) – **чертополоха**

Строго стандартизированный силимарин

(силибинин, силикрестин, силидианин - 3:1:1)

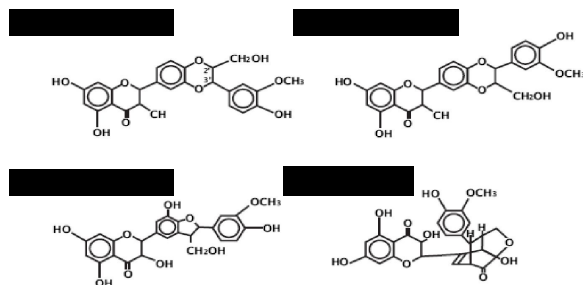
Силибинин - основное фармакологическое активное вещество

- **70 мг силимарина (30 мг силибинина в 90 г экстракта)**
- **140 мг силимарина (60 мг силибинина в 180 мг экстракта)**

Расторопша пятнистая (молочный чертополох)



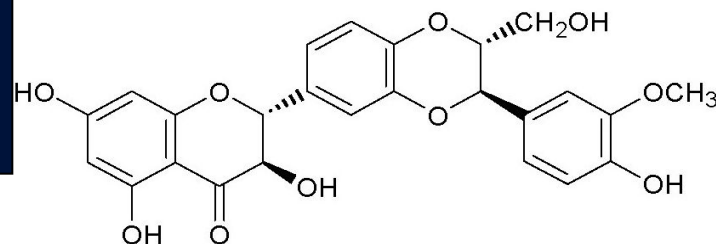
Семена



Главный активный ингредиент

Силибинин

> 55% (ВЭЖХ)



Профилактика ЛИПП (1)

Соблюдение дозы, кратности и длительности приема и пути введения лекарственного препарата

Не рекомендовать препараты с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с факторами риска

Избегать полипрагмазии, особенно включая растительные компоненты

Учитывать лекарственные взаимодействия

Биохимический мониторинг при терапии



Галимова С.Ф. РЖГГК, 2014; 1: 21-27.

АБП, которые не требуют коррекции дозы даже в случае терминальных стадий цирроза печени

Цефалоспорины I-IV (цефазолин; цефуроксим; цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим; цефепим...)

Монобактамы (азтреонам)

Карбапенемы (эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем)

Макролиды: кларитромицин, азитромицин

Фторхинолоны (ципрофлоксацин)

Аминогликозиды (гентамицин, амикацин, тобрамицин - коррекция дозы требуется при сопутствующем нарушении ренальной функции)

Оксазолидиноны (линезолид)

Гликопептиды (тейкопланин, ванкомицин)

Полимиксины





***Не более 2 стандартных доз в день
(140 мл этанола в нед.) – для женщин
Не более 3 стандартных доз в день
(210 мл этанола в нед.) – для мужчин**

Нет безопасных доз алкоголя!

1 drink (дринк) эквивалентен:

12 мл 100% этанола

30 мл водки (40°)

100 мл сухого вина (12°)

40 мл пива (5°)

Доза алкоголя (по Widmark)

в г/100 мл напитка = об% x 0.8

Превышение потребления

60 - 80 г/сут

(0,8 - 1,0 г / 1 кг / сут)

**увеличивает риск развития
висцеральных поражений**

1 unit = 8 мл 100% этанола

***World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis // J Clin Gastroenterol 2014;48: 467-473**

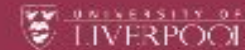
Межлекарственные взаимодействия

www.hep-druginteractions.orgreport

Нежелательные явления

Drug-Induced Liver Injury (DILI)

<http://livertox.nih.gov>

www.hep-druginteractions.org

Interaction Report

Report ID:
Date Produced: 25 September 2016

Hepatitis Treatment

Co-medications

Sofosbuvir

Amiodarone
Amodiaquine

This report lists the summaries of potentially clinically significant interactions (i.e. "red" and "amber" classifications for the drugs in the table above).

Interactions with a "green" or "grey" classification (i.e. no clinically significant interaction or no clear data) have been checked and are listed at the end of this report, but summaries are not shown.

For full details of all interactions, see www.hep-druginteractions.org.

Description of the interactions

Drugs that should not be coadministered (RED)

Sofosbuvir + Amiodarone

Coadministration of amiodarone and sofosbuvir combined with another direct acting antiviral such as daclatasvir or simeprevir may result in serious symptomatic bradycardia and is not recommended. The mechanism of the effect is unknown.

No clinically significant interaction expected (GREEN)

Sofosbuvir + Amodiaquine

Профилактика ЛИПП (1)

Соблюдение дозы, кратности и длительности приема и пути введения лекарственного препарата

Не рекомендовать препараты с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с факторами риска

Избегать полипрагмазии, особенно включая растительные компоненты

Учитывать лекарственные взаимодействия

Биохимический мониторинг при терапии

цит. по Галимовой С.Ф. РЖГГК, 2014; 1: 21-27.

Профилактика ЛИПП (2)

- Обязательно информировать пациента о возможных рисках и мерах безопасности
- Сообщать пациенту о препаратах, имеющих сходную с «причинным» средством структуру
- Осуществлять раннюю диагностику лекарственных поражений печени
- Минимизировать употребление алкоголя, воздействие профессиональных вредностей
- Проводить лечение сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет и др.)

цит. по Галимовой С.Ф. РЖГГК, 2014; 1: 21-27.

Noli nocere, si juvare non potes!

Не вреди, если не можешь помочь!





Спасибо за внимание!