



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

**д.м.н., профессор
Селиванова Галина Борисовна**

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НА ПРЕПАРАТЫ

- По мере роста числа лекарственных средств, увеличивается риск возникновения нежелательных побочных реакций.
- До появления сульфаниламидов (конец 30-х гг. XX века) осложнения медикаментозного лечения наблюдались лишь у 0,5–1,5% больных, а в настоящее время только у больных, находящихся в стационаре, они возникают в 15–30% случаев



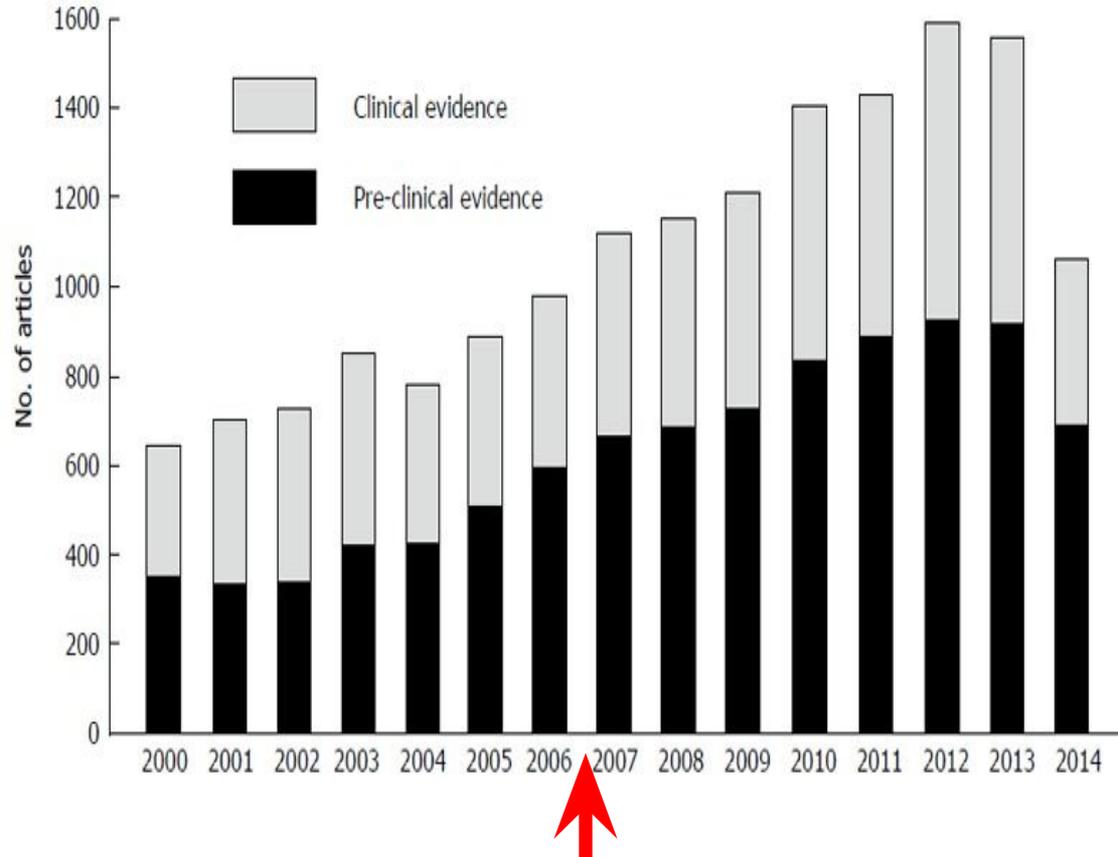
ЛПП и ПОЛИПРАГМАЗИЯ



- ***Полипрагмазия встречается у 56% пациентов моложе 65 лет и у 73% старше 65 лет.***
- Прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов.
- Прием 5 препаратов увеличивает их частоту до 50%.
- ***При приеме 10 препаратов риск лекарственных взаимодействий достигает 100%.***



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛПП



Согласно данным клиники Мейо (США), побочные эффекты ЛС выступают в роли причины желтухи у 2–5% госпитализированных больных.

40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности

W J H World Journal of
Hepatology

Publication trend over the past 15 years of articles on drug- and herb-induced liver injury, classified in terms of preclinical and clinical evidence. The search was performed in PubMed on January 13th, 2015.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ



- лекарственные поражения печени не имеют характерной клинической картины
- тяжесть течения варьирует от **бессимптомного до тяжелого с развитием печеночной недостаточности**
- лекарственная гепатопатия может протекать **остро** или **хронически**
- острота и тяжесть течения зависят не только от длительности приема препарата, но и от характера его повреждающего действия



Факторы риска гиперчувствительности



- **Прерывистое и повторное назначение лекарств (по сравнению с непрерывным лечением)**
- **Парентеральное введение**
- **Местное применение**
- **Полипрагмазия**

Факторы риска гиперчувствительности



- ✓ Женщины реагируют чаще, чем мужчины (70% vs 30%)
- ✓ Пожилой возраст
- ✓ Полиморбидность

Симптомы, нацеливающие на поиск лекарственной природы поражения печени



- Лихорадка
- Ринит
- Конъюнктивит
- Зуд, сыпь
- Артралгии, миалгии
- Анорексия, тошнота
- Боль в животе
- Диарея
- Лимфаденопатия, Эозинофилия
- Лейкоцитоз/лейкопения

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ



- Повышение ГГТП в крови указывает на продолжительную (в течение нескольких недель) активацию системы биотрансформации при приеме лекарств (если исключены другие причины, например, употребление алкоголя)
- При поражении гепатоцитов повышаются АЛТ и АСТ
- Повышение ЩФ (часто с сопутствующим повышением АЛТ и ГГТП) указывает на холестатический тип поражения
- Выявленные аутоантитела (ANA, ASMA, AMA) косвенно указывают на иммуноаллергический патогенез повреждения (выявление антител не имеет диагностического значения)

ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ И НЕКОТОРЫЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ИХ ВЫЗЫВАЮТ



ПАТОЛОГИЯ

ПРЕПАРАТЫ

Острые поражения

Острый гепатит

изониазид, индометацин,
сульфаниламиды

Фульминантная
печеночная
недостаточность

Парацетамол, никотиновая кислота,
нитрофурантоин, пропилтиоурацил

Внутрипеченочны
й холестаза

Амитриптилин, ампициллин,
карбамазепин, аминазин, циметидин,
ранитидин, каптоприл, эстрогены,

Хронические поражения



Патология

Препараты

Хронический
гепатит

Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин

Стеатогепатит

Амиодарон, статины, полное
парентеральное питание

Фиброз/цирроз

Метилдофа, изониазид, метотрексат

Деструктивный
холангит

Аминазин, галоперидол

Веноокклюзион-
ная болезнь

Азатиоприн, циклофосфамид,
даунорубицин

Специфические эффекты статинов в отношении печени



- Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением АЛТ и АСТ крови в 3 р и более.
- Аналогичный эффект наблюдается в отношении других печеночных ферментов – ЩФ, ГГТП и билирубина.
- Особенности бессимптомного повышения трансаминаз:
1) транзиторный характер, 2) развитие симптома в первые 12 нед. лечения, 3) отсутствие корреляции б/х отклонений с гистопатологическими изменениями печени.

Специфические эффекты статинов в отношении печени



- **Механизм повышения трансаминаз** изменение липидных компонентов мембраны гепатоцитов, приводящего к повышению ее проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь.
- Этот эффект присущ не только статинам, но и другим снижающим липиды препаратам.

Рекомендации экспертов по оценке побочного действия статинов на печень The National Lipid Association Statin Safety (США)



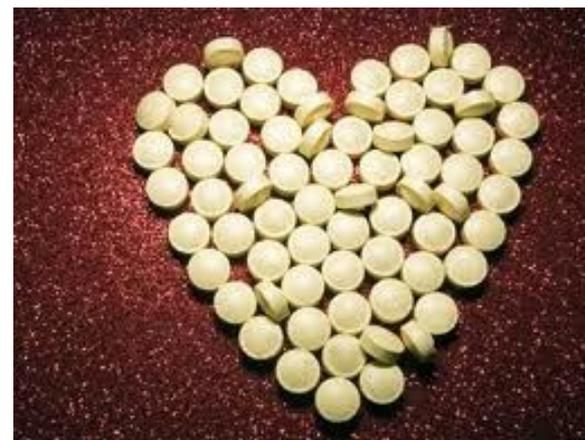
- Во время обследования больных, принимающих статины, желательно оценить уровень печеночных трансаминаз.
- Если получены патологические результаты, необходимо провести дополнительное обследование для определения причины.
- **Целесообразно определение трансаминаз до начала лечения, через 12 нед. после начала лечения, после увеличения дозы препарата и затем периодически.**



Рекомендации экспертов по оценке побочного действия статинов на печень The National Lipid Association Statin Safety (США)



- Необходимо настороженно относиться к сообщению больных, принимающих статины, о появлении желтухи, общего недомогания, повышенной утомляемости, сонливости и связанных с ними симптомов, которые могут быть признаком токсического влияния терапии на печень.
- Проявления токсического влияния на печень включают желтуху, увеличение печени, непрямого билирубина и повышение протромбинового времени.



Опухоли



Патология

Препараты

**Фокальная
нодулярная аденома**

Эстрогены, оральные
контрацептивы

**Гепатоцеллюлярная
карцинома**

Анаболические и андрогенные
стероиды

Холангиокарцинома

Торотраст

Гепатобластома

Эстрогены

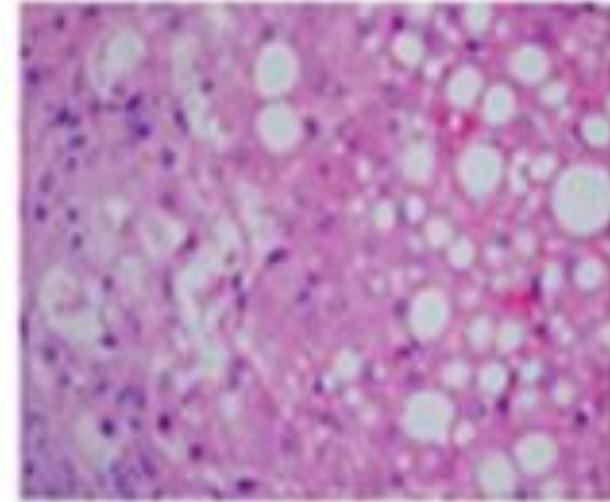
Ангиосаркома

Мышьяк, винилхлорид, торотраст

Гепатотоксический эффект противоопухолевых препаратов

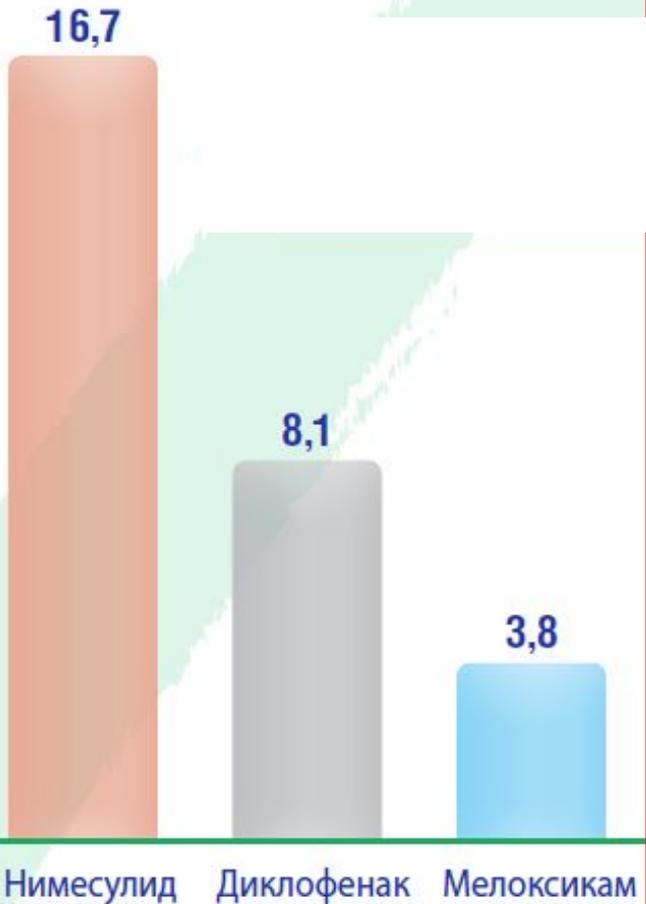


- активация и распад большинства противоопухолевых лекарственных препаратов;
- токсические метаболиты могут повреждать печень;
- нарушение гомеостаза
- накопление токсических продуктов обмена
- негативное влияние на течение биохимических процессов;
- **возникновение серьезных побочных эффектов химиотерапии**
- **Данные о частоте гепатотоксичности при проведении химиотерапии варьируют 14,3 до 100%**



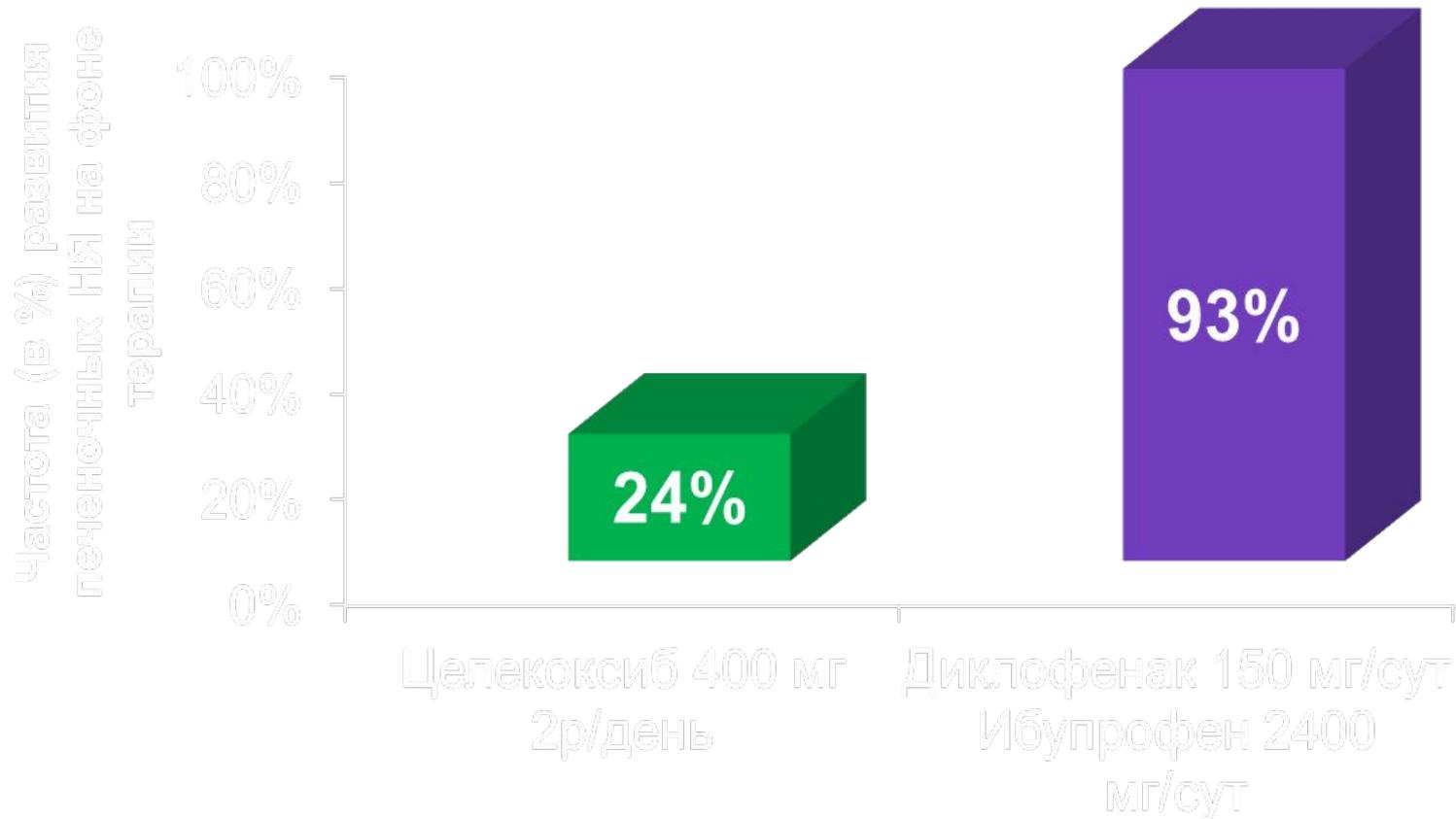
Liver histology of a patient with MTX induced hepatotoxicity demonstrating macro and microvesicular steatosis, hepatocellular ballooning, and Mallory hyaline bodies. H&E, original magnification ×400 (image courtesy of Dr. Eli Brazovsky, Tel-Aviv Medical Center, Israel).

Влияние НПВП на риск развития печеночных осложнений



Наиболее высокий риск развития печеночных осложнений

Риск развития печеночных осложнений за 2 года непрерывного применения целекоксиба, диклофенака и ибупрофена



ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ



- лечебное питание
- введение сорбентов
- терапия, сочетающая антиоксидантную защиту и противовоспалительную активность, стабилизацию мембран гепатоцитов – глюкокортикоиды
- Гепатопротекторы
- симптоматическая терапия: прокинетики, пробиотики, электролиты
- при синдроме холестаза целесообразно назначение препаратов УДХК (урсосан)

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ



Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды: карсил, хофитол, гепабене

2. *Органопрепараты животного происхождения:* сирепар, гепатосан

3. *Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды:* эссенциале Н, эсливер форте, фосфоглив

4. *Препараты разных групп:* адеметионин (гептор® и др.), орнитин, витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения (витамины Е и С, липоевая кислота - тиоктацид)

5. *Препараты УДХК* (урсосан, урдокса)

ТАУРИН – не чужеродное вещество в организме,

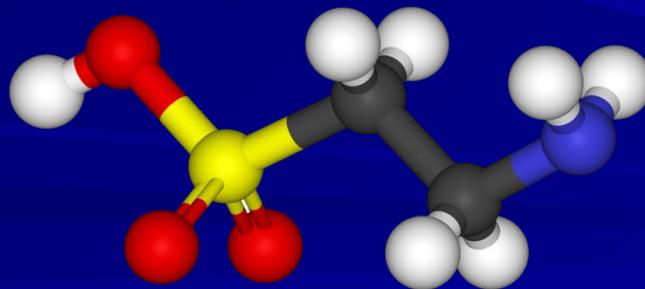
а естественный внутриклеточный метаболит,

который присутствует в организме всех животных и человека и действует на субклеточном уровне.

В растениях таурин не содержится

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ТАУРИНА

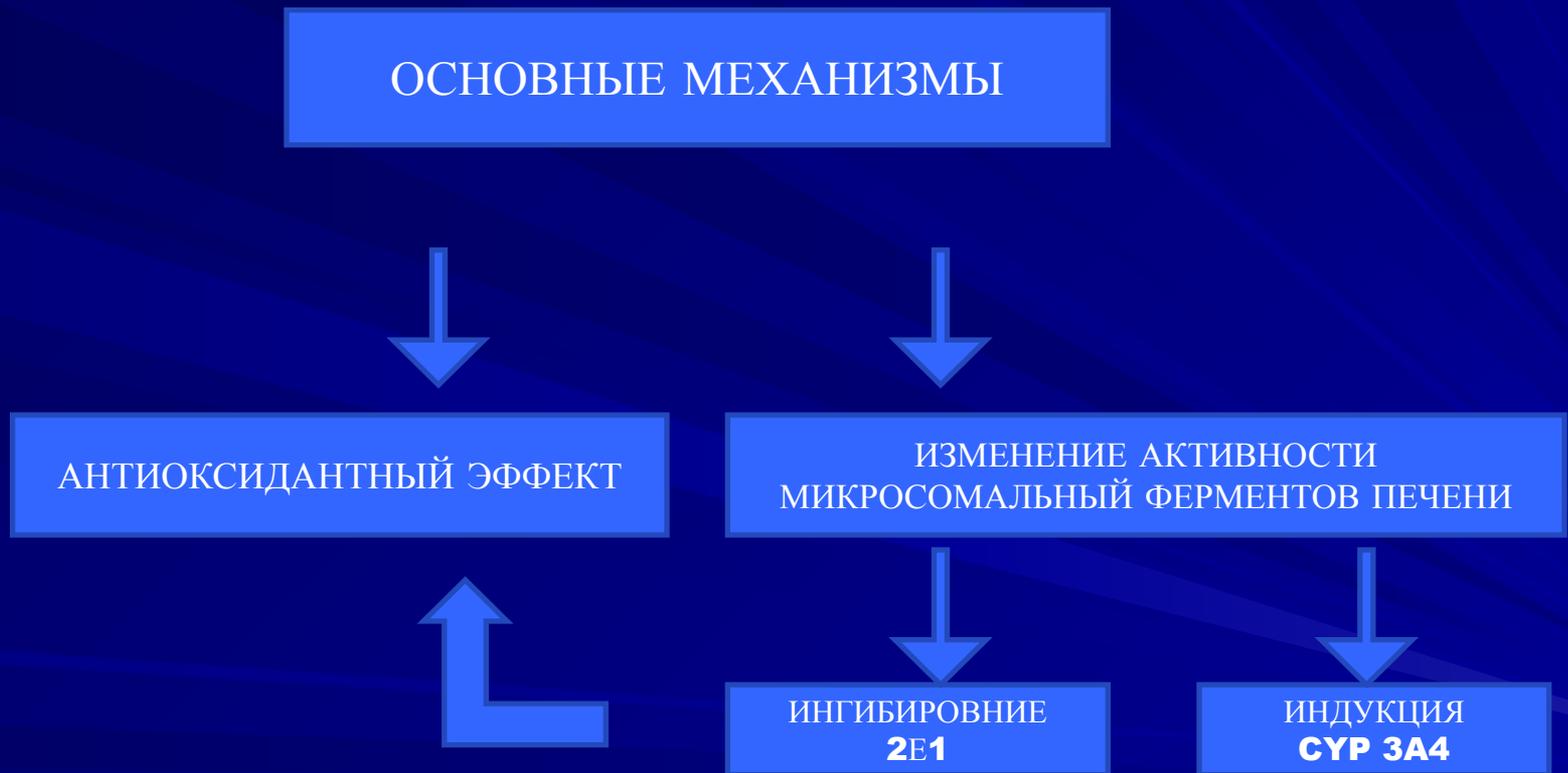
- В составе таурохолевых кислот участвует во всасывании липидов и жирорастворимых витаминов;
- Основной осморегулятор;
- Мембранный протектор;
- Детоксикатор;
- Регулятор внутриклеточного кальция;



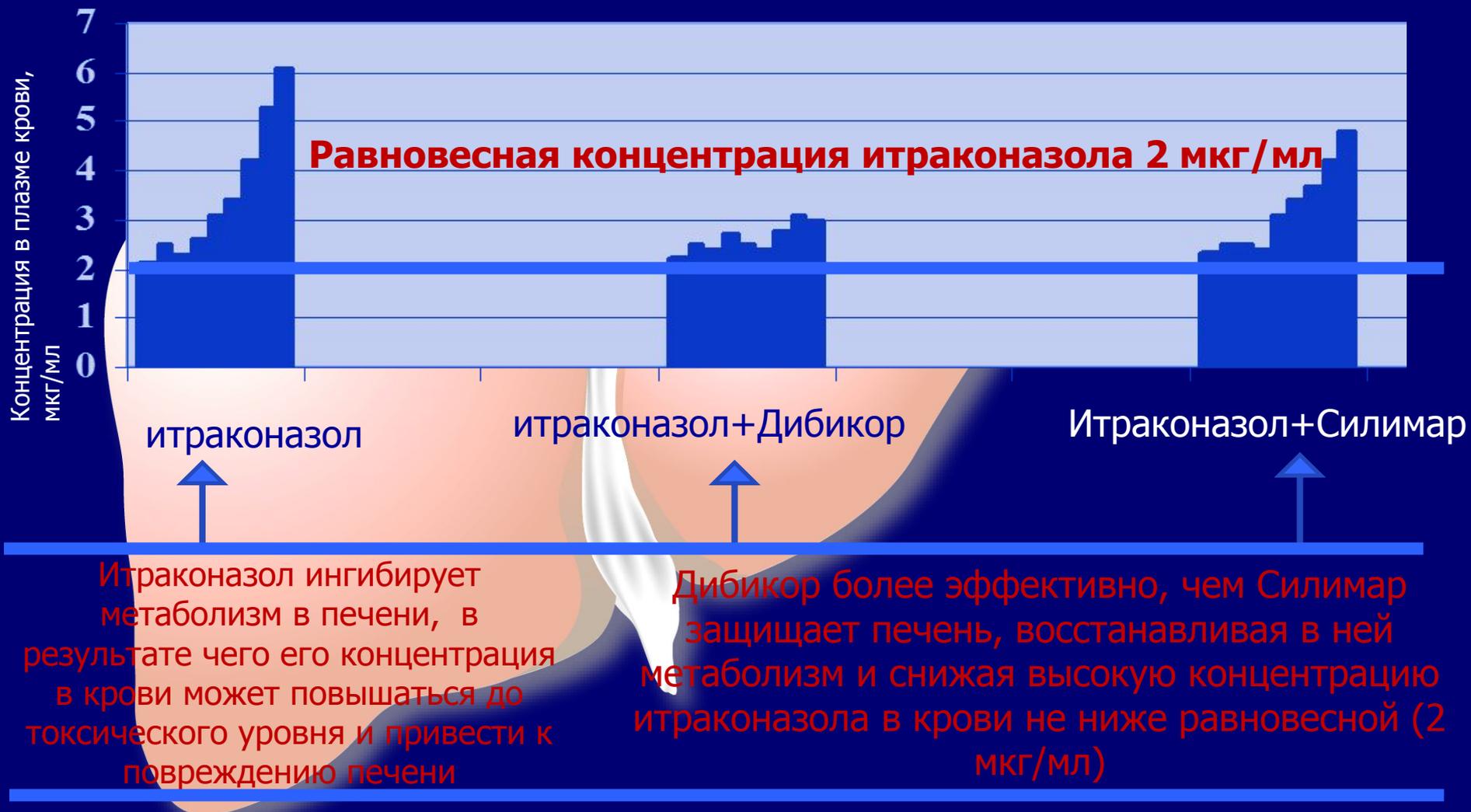
Механизм антифибротического действия Дибикора (таурина)



МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ТАУРИНА ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ



Изменение концентрации итраконазола в плазме крови больных онихомикозом



Дибикор, защищая печень, не изменяет эффективность противогрибковой терапии итраконазолом

Дифференцированное применение гепатопротекторов в условиях холестаза

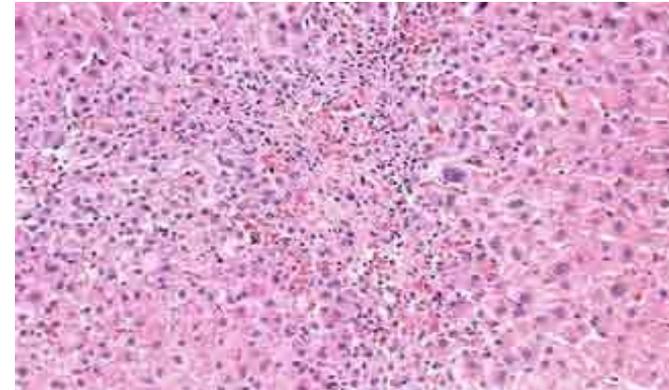


- в ряде случаев ЭФЛ могут усиливать проявления холестаза, поэтому ЭФЛ имеют ограничения при холестатических заболеваниях печени;
- **Гепатопротекторы на основе расторопши (силимарин):**
- следует соблюдать осторожность у больных холестазом, поскольку есть сведения, что под воздействием препаратов расторопши холестаз может усиливаться;
- **Холестаз не является официальным противопоказанием для назначения силимарина**
- **Силимарин не устраняет холестаз, а значит для коррекции этого синдрома требуется назначение других препаратов (УДХК, адеметионин)**

ЛПП, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ХОЛЕСТАЗОМ



- Пероральные контрацептивы, содержащие эстрогены и гестагены, андрогенные и анаболических стероидов.
- хлорпромазин, сульфаниламиды, полусинтетические и синтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин), макролиды (эритромицин, олеандомицин), блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин), пероральные сахароснижающие препараты – производные сульфанилмочевины (гликлазид, глибенкламид).



Паренхиматозно-кальцевый холестаз, развившийся на фоне приема бисептола (1)

ХОЛЕСТАЗ. Значение

Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis

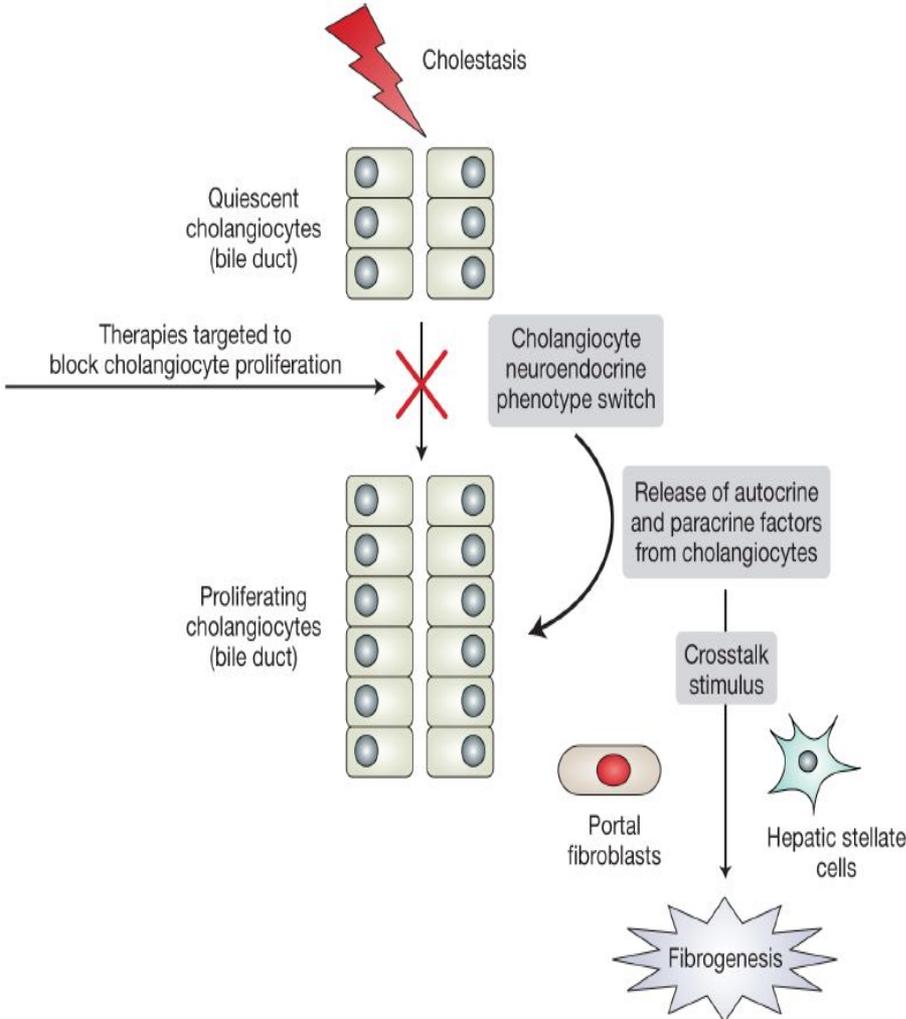
Shannon S. Glaser^{1,*}, Eugenio Gaudio², Tim Miller¹, Domenico Alvaro³, and Gianfranco Alpini¹

¹Department of Medicine, Scott and White and Texas A&M Health Science Center, Temple, TX 76504, USA.

²Department of Anatomy, Sapienza University of Rome, Via Alfonso Borelli 50, 00161 Rome, Italy.

³Division of Gastroenterology, Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Via R. Rossellini 51, 00137 Rome, Italy.

Желчные кислоты,
накапливаясь при холестазах,
 вызывают пролиферацию
 холангиоцитов, активацию
 фибробластов и stellatных
 клеток, стимулируя
 фиброгенез, проводят к
фиброзу печени



УДХК и транспортные системы гепатоцита при холестазах – оригинальное исследование

УДХК стимулирует экспрессию базолатеральных транспортеров желчных кислот (ОАТР2) и каналикулярных экспортирующих насосов (BSEP), ограничивая тем самым накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах

BSEP
исходно

BSEP на фоне терапии
УРСОСАНОМ

Проведенное исследование показало достоверное повышение уровня BSEP в ткани печени у пациентов с ПБЦ III ст. на фоне терапии урсосаном ($p^w < 0,05$)

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ДАННЫХ ЛПП



- <http://livertox.nlm.nih.gov> .

The screenshot shows the LiverTox website interface. At the top, there is a header with the NLM (National Library of Medicine) and NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) logos on the left, a central illustration of a liver, and the title "LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury". Below the header is a navigation menu with links for Home, NIDDK, NLM, All Items, About Us, Contact Us, and Search. The main content area is titled "SEARCH THE LIVER TOX DATABASE" and contains a search prompt: "Search for a specific medication, herbal or supplement:". Below this prompt is a search input field and a "Search" button. At the bottom of the search area, there is a section for browsing by medication name: "Browse by first letter of medication, herbal or supplement:" followed by a row of letters from A to Z.

Веб - сайт, LiverTox ® , предпринята попытка обеспечить современной, точной и доступной информацией о диагнозе, причинах, частоте и закономерности поражения печени, рецептурных и безрецептурных ЛС. В LiverTox ® есть данные о почти всех ЛС, продаваемых в США, вызывающих и не вызывающих ЛПП.

ПРОБЛЕМА: качество опубликованных докладов.

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ДАННЫХ ЛПП

- В LiverTox, ЛС произвольно разделены на 4 категорий вероятной токсичности для печени:
- Категория А с > 50 опубликованных отчетов,
- В с > 12 , но менее 50,
- С с > 4 , но меньше 12,
- D с 1 до 3-х случаев
- категория Е – случаев токсичности не зарегистрировано.
- Среди 671 лекарственных средств, доступных для анализа, 353 (53%) опубликовала убедительные отчеты случаев гепатотоксичности.

Drugs that, according to analysis of data in LiverTox, have been associated with more than 100 cases of drug-induced liver injury.* (1)

Drug	Drug Class/Indication
1. Allopurinol	Gout prophylaxis
2. Amiodarone	Arrhythmia
3. Amoxicillin-clavulanate	Antibiotic
4. Anabolic steroids	Body building
5. Atorvastatin	Lipid lowering agent
6. Azathioprine/6-Mercaptopurine	Immunosuppressive agent
7. Carbamazepine	Antiepileptic
8. Chlorpromazine	Psychosis
9. Contraceptives	Birth control
10. Diclofenac	NSAID
11. Erythromycin	Antimicrobial
12. Gold salts	Immunosuppressive agent
13. Halothane	Anaesthetic
14. Hydralazine	Antihypertensive
15. Ibuprofen	NSAID
16. Infliximab	Immunosuppressive agent
17. Interferon alpha/Peginterferon	Antimicrobial



**Category
A**

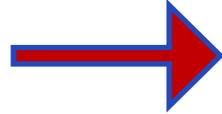
Int J Mol Sci. 2016 Feb; 17(2): 224.

**Hepatotoxicity by Drugs:
The Most Common
Implicated Agents**

Einar S. Björnsson
Rolf Teschke, Academic Editor
and Raúl J. Andrade, Academic
Editor

Drugs that, according to analysis of data in LiverTox, have been associated with more than 100 cases of drug-induced liver injury.* (2)

Drug	Drug Class/Indication
20. Methotrexate	Immunosuppressive agent
21. Methyldopa	Antihypertensive
22. Nimesulide	NSAID
23. Nitrofurantoin	Antibiotic
24. Phenytoin	Antiepileptic
25. Propylthiouracil	Antithyroid
26. Rifampin	Antituberculosis
27. Simvastatin	Lipid lowering agent
28. Sulfamethoxazole/Trimethoprim	Antibiotic
29. Sulfazalazine	Antibiotic
30. Sulfonamides	Antibiotic
31. Sulindac	NSAID
32. Ticlopidine	Platelet inhibitor
33. Valproate	Antiepileptic



Category A

Drugs that, according to analysis of data in LiverTox, have been associated with more than 100 cases of drug-induced liver injury.* (3)

Category A

- 98% препаратов, отнесенных к категории А, имели по крайней мере один документированный случай летального исхода.
- Все эти препараты были разрешены для применения более 15 лет, а 63% из них в течение более чем 35 лет.
- **Наиболее распространенные классы препаратов:**
- противомикробные - 33%;
- лекарственные средства, действующие на ЦНС - 12,5%,
- сердечно-сосудистую систему - 12,5%,
- для лечения ревматических заболеваний - 12,5%,
- противоопухолевые - 10%,
- эндокринные - 6 %
- все остальные - 13%.
- Противомикробные средства были наиболее распространенными также в категории В (30%), С (19%) и D (27%).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!