



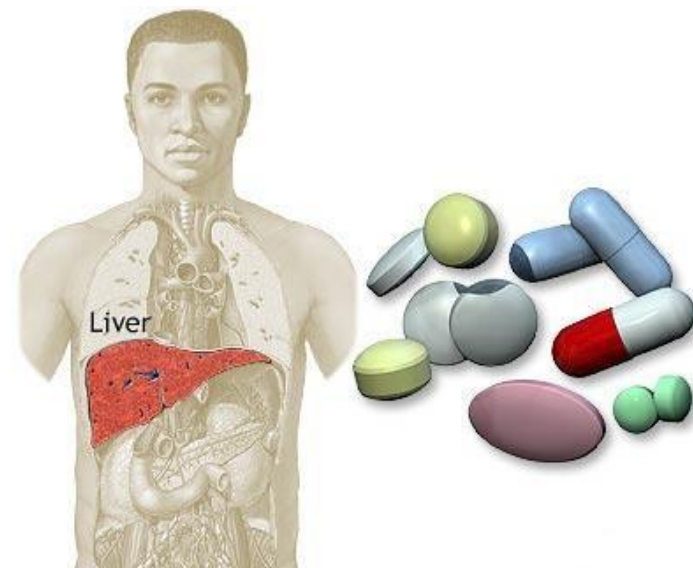
МЕЖДУНАРОДНАЯ АКАДЕМИЯ ИНФОРМАТИЗАЦИИ
общественная организация
В ГЕНЕРАЛЬНОМ КОНСУЛЬТАТИВНОМ СТАТУСЕ
С ЭКОНОМИЧЕСКИМ И СОЦИАЛЬНЫМ СОВЕТОМ ООН С 1995 Г.



**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ** *имени И.М.Сеченова*

30 августа 2011 года, Москва.

Лекарственная гепатотоксичность



РОМАНОВ Борис Константинович

зав. каф. фармакологии фарм.ф-та 1-го МГМУ им.И.М.Сеченова

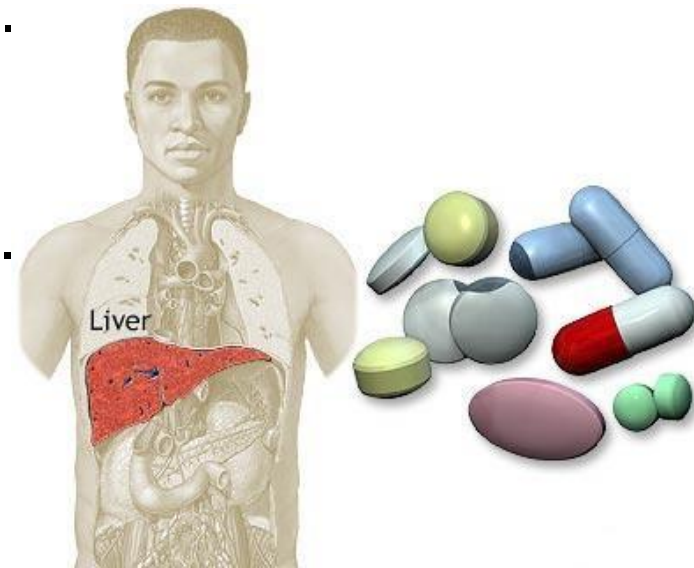
ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕК.СРЕДСТВ

- **Высокоактивные** («агрессивные», даже в ОТС),
- **Обезличенные** (официально, «перегрузка» MR),
- **Вариабельные** (в популяции, экофакторы),
- **Комбинированные** (поли -терапия, -прагмазия).

**ОСТАЕТСЯ ВЫСОКИМ УРОВЕНЬ РИСКА
МЕДИЦИНСКИХ ПРОБЛЕМ,
СВЯЗАННЫХ С Л.С.**

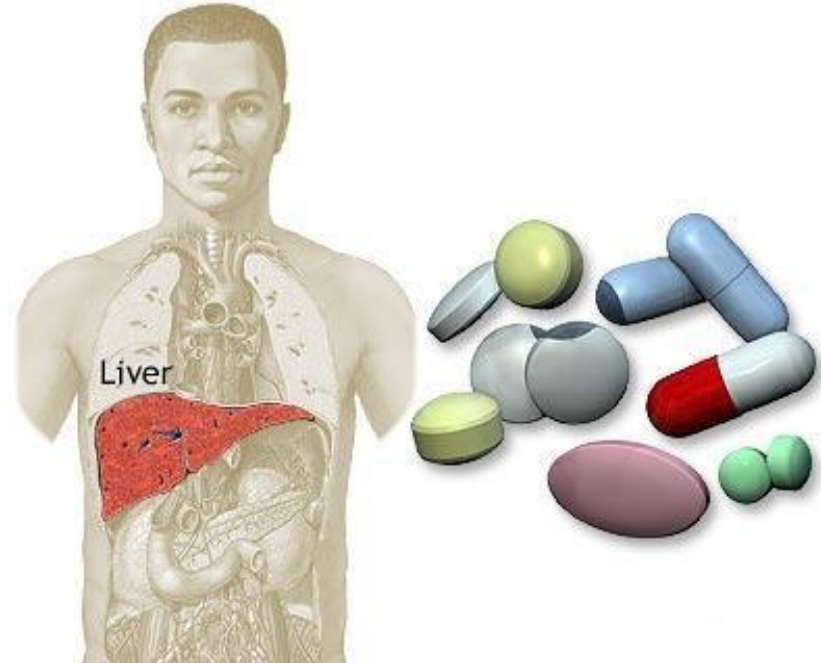
Медицинские проблемы, связанные с ЛС.

1. Нежелательные побочные реакции (НПР, НЯ).
2. Off-label (не по инструкции); и
3. Unlicensed drug (у спортсменов, у детей,...).
4. Некачественные ЛС и фальсификаты.
5. Острые и хронические отравления.
6. Злоупотребления ЛС.
7. Неблагоприятные взаимодействия.
8. Смертность, вызванная ЛС.



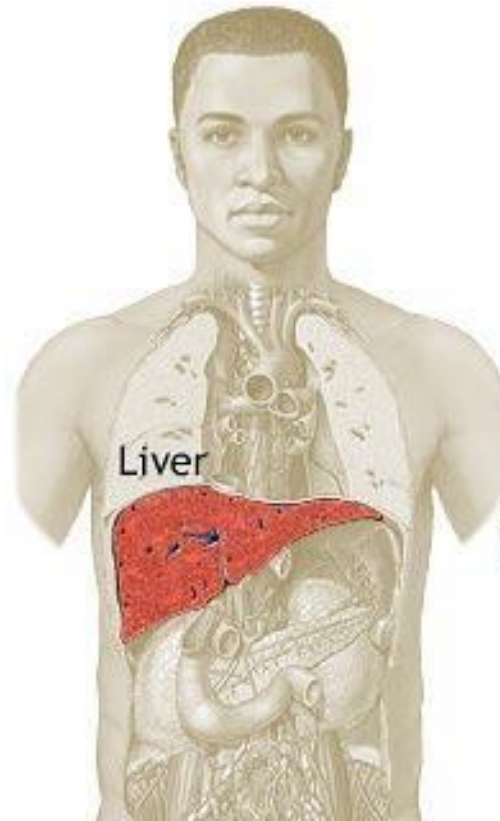
НПР, НЯ («лекарственная болезнь»)

- 1. Побочное** (оротостаз, и др.) **и ТОКСИЧЕСКОЕ действие:**
 - Органотоксичность (гепато-, нефро-, кардио-, ото-, нейро-....)
 - Эмбриотоксичность, тератогенез.
 - Фетотоксичность
 - Мутагенность и канцерогенез
- 2. Дисбиоз, бактериолиз.**
- 3. Идиосинкразии.**
- 4. Психогенные эффекты**
- 5. Аллергические и псевдоаллергические реакции.**
- 6. Ятрогенные эффекты.**



ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ

- ЭТО СВОЙСТВО ХИМ. ВЕЩЕСТВ,
ВЫЗЫВАТЬ СТРУКТУРНО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
ПЕЧЕНИ.



ПОЧЕМУ СТРАДАЕТ ПЕЧЕНЬ

1. Печень - это первый орган, стоящий на пути ксенобиотиков (чужеродных в-в).

2. Печень - орган, ответственный за 1 и 2 фазы метаболизма ксенобиотиков.

При этом образуются токсичные промежуточные продукты и свободные радикалы, повреждающие печень.

Критерии значимой ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

1. Частое или выраженное (более чем в 8 раз по сравнению с верхней границей нормы) повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ, АЛТ),
2. Увеличение отношения АлАТ/АсАТ выше 1.6 (более надежный признак),
3. Гипербилирубинемия.

ПОТЕНЦИАЛЬНО ГЕПАТОТОКСИЧНО ЛЮБОЕ ЛВ

Это зависит от способа его применения (доза, длительность и путь введения...), от индивидуальных особенностей организма, и др. факторов.

- Каждый третий человек на планете заражен гепатитом.
- Более 2 млрд. человек – носители ВГБ (ВОЗ, 28.07.11 г.).

Самые частые причины гепатотоксичности
– **алкоголь и парацетамол.**

Патогенез гепатотоксичности

можно отнести к одному из двух классов:

цитотоксические и холестатические.

Их сопровождают патологические реакции: **некроз, стеатоз, холестаза, фиброз (цирроз), канцерогенез.**

Цитотоксические повреждения печени

проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом.

Холестатические - нарушением секреции желчи, развитием желтухи.

Гепатотоксичность может иметь смешанный характер (алкоголь – стеатоз + отек стенки 12-п кишки).

Патогенез лекарственной гепатотоксичности

1. **Цитотоксичность** (НПВС, салицилаты, АБ и а/ТВС, п/язвенные, а/метаболиты, и др.).
2. **Холестаза** (стероиды алкилированные по C₁₇, ОК, антидепрессанты, транквилизаторы, АБ, а/диабетические, холевые кислоты, и др.).
3. **Гиперчувствительность** (парацетамол и др. обезболивающие, а/ТВС, метилдофа, и др.).
4. **Канцерогенез** («циклические» соединения).

СТЕАТОЗ (жировое перерождение печени) - это избыточное накопление жира в гепатоцитах. Одновременно отмечается снижение содержания в плазме крови липидов и липопротеидов.

Это самое раннее проявление гепатотоксичности.

Механизмы инициации стеатоза:

- нарушение синтеза белка в клетках печени;
- нарушение процессов конъюгации триглицеридов с белками и образования ЛПНП;
- повреждение механизмов транспорта липопротеинов через клеточные мембраны;
- угнетение синтеза фосфолипидов;
- нарушение окисления жирных кислот в митохондриях;
- нарушение биоэнергетики в клетках, необходимых для осуществления синтеза белка и фосфолипидов.

НЕКРОЗ

это дегенеративный процесс, приводящий к гибели клеток как отдельных участков печени (**фокальный некроз**), либо всю массу органа (**тотальный некроз**).

Этапы некроза: отек цитоплазмы, набухание митохондрий с разрывом крист, деградация полисом, разрушение органел и ядра, разрушение мембран клетки.

Биохимические изменения: инициацию свободно-радикальных процессов, связывание токсикантов или их метаболитов с белками, нуклеиновыми кислотами и ненасыщенными жирными кислотами мембран клеток, нарушение пластических и биоэнергетических процессов, резкое повышение содержания в клетке свободного кальция, повреждение клеточных мембран и органел (митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом), денатурация структурных протеинов, инактивация энзимов.

ХОЛЕСТАЗ

- это нарушение процесса желчевыведения, с усилением проницаемости стенки желчевыводящих каналов, дисфункцией микроворсинок эпителия жёлчных ходов, обеспечивающих ток желчи. Воспаление или закупорка желчных ходов также приводят к задержке желчи в печени, что в свою очередь сопровождается развитием желтухи.

ФИБРОЗ

- конечный результат хронически протекающих патологических процессов.

В поврежденном органе появляются коллагеновые тяжи, разрушающие нормальную структуру органа, нарушающие внутрипеченочный кровоток, желчеотделение.

Клинически это проявляется синдромом портальной гипертензии.

Наиболее часто развивается при алкоголизме и хронической интоксикации галогенированными веществами.

ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЫ ЧЕЛОВЕКА

Доказанные: Винилхлорид, Диоксид тория,
Мышьяк.

Предполагаемые: Альдрин,
Четыреххлористый углерод,
Хлороформ, ДДТ, Диэльдрин, Гептахлор,
Полигалогенированные бифенилы,
Трихлорэтилен.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Острые лекарственные поражения печени – 90%

Вирусоподобный (цитолитический) острый гепатит – НПВС,
Простой (каналикулярный) холестаз
Холангиолитический (гепатоканаликулярный) гепатит
Гранулематозный гепатит
Фосфолипидоз

Хронические лекарственные поражения печени – 9%

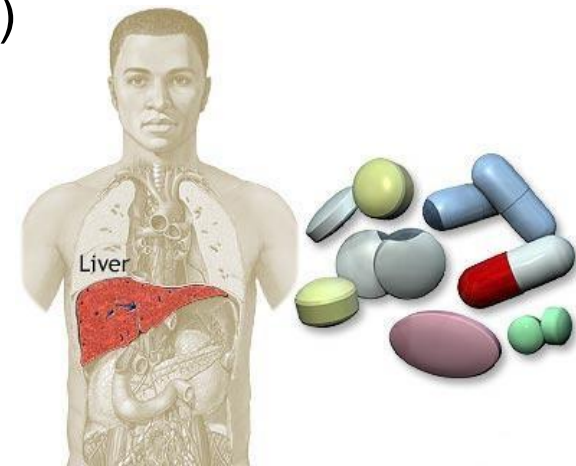
Хронический активный гепатит
Хронический персистирующий гепатит
Хронический холестаз
Фиброз печени
Цирроз печени – исход.

Гепатоваскулярные поражения

Веноокклюзионная болезнь (синдром Бадда—Киари)
Пелиоз (пурпурная печень) – микрогематомы.
Тромбоз печеночной вены

Опухоли

Фокальная модулярная гиперплазия
Гепатоцеллюлярный рак
Ангиосаркома



Внешние проявления



Иктеричность склер и желтушных кожных покровов

Типы ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ

<p>Тип А (облигатный) дозо-зависимый, воспроизводимый, частый (~70%; >1:100), но низкая летальность.</p>	<p>Причины: Абсолютная и относительная передозировка лекарств (парацетамол и др.)</p>
<p>Тип В (факультативный) – дозо-независимый, невоспроизводимый, редкий (~ 20%; <1:1000), но тяжелый, высокая летальность.</p>	<p>Иммуннопатии, энзимопатии, реакции неизвестного генеза</p>
<p>Тип С (следствие длительного приема ЛВ, ОСОБЕННО - ИХ КОМБИНАЦИЙ) - точной статистики нет. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция, подавление выработки эндогенных веществ.</p>
<p>Тип D (отсроченная токсичность) – точной статистики нет. Диагностика затруднительна.</p>	<p>Мутагенность, канцерогенность, тератогенность, реакции неизвестного генеза.</p>

Особенность изучения
лекарственной гепатотоксичности
в спорте - проблема получения
достоверной статистики.

Чтобы только **ВЫЯВИТЬ РИСК**
гепатотоксичности частотой $> 1\%$ -
нужно не менее 2000 наблюдений.

Если наблюдений меньше, то их
«статистическая мощность» по
вероятности предсказания риска $< 70\%$.

Изучение ЛС в ДКИ и КИ **не позволяет избежать появления на рынке гепатотоксичных препаратов.**

Примеры: фторхинолоны (тровафлоксацин),
тиазолидиндионы (троглитазон) и НПВП
(бромфенак).

При их изучении не были зарегистрированы тяжелые гепатотоксические реакции, однако **они наблюдались в клинической практике** (в том числе с летальным исходом), что заставило отказаться от применения этих препаратов.

Применимость методов выявления НПР

Метод \ Частота НПР	> 10%	10-1%	1-0,1%	0,1-0,02 %	0,02-0,001%	< 0,001 %
	Метод спонтанных сообщений	-	+	++	++	++
Спонтанные сообщения на уровне ВОЗ (72 страны)	-	-	+	++	+	++
Интенсивное мониторингирование в стационаре	-	-	++	++	+	-
Мониторинг выписываемых рецептов	-	+	++	++	+	-
Наблюдение типа «случай-контроль»	-	-	+	++	+	-
Метод учета медицинских записей о больном	-	-	++	++	+	+
Клинические исследования (фаза III-IV)	++	+	-	-	-	-

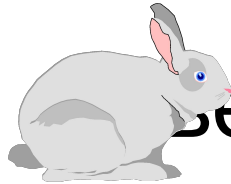
- метод не применяется или малоэффективен; + - метод может быть полезен; ++ - метод очень подходит

Методы, оптимальные для выявления НПР

Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
КИ (фаза III-IV)	Метод спонтанных сообщений	Исследования типа «случай- контроль»	Исследования типа «случай- контроль»
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод учета записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа «случай-контроль»	Анализ заболеваемости и потребления ЛП	
Спонтанные сообщения	Данные регистров заболеваний	Метод учета записей о больном	
Экспериментальные исследования на животных	Метод учета записей о больном	Долговременный мониторинг выписываемых рецептов.	

Этапы исследования безопасности ЛС:

1. ДКИ (вероятность предсказания переносимости человеком – 65-70%)



2. КИ (Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ -GLP выявляют риск НПР $\geq 1\%$)



GCP

при 2000 наблюдений в III и IV фазу

3. Послерегистрационные

исследования

риск НПР $>0,02\%$)

(всего)

при 3,255 млн.наблюдений

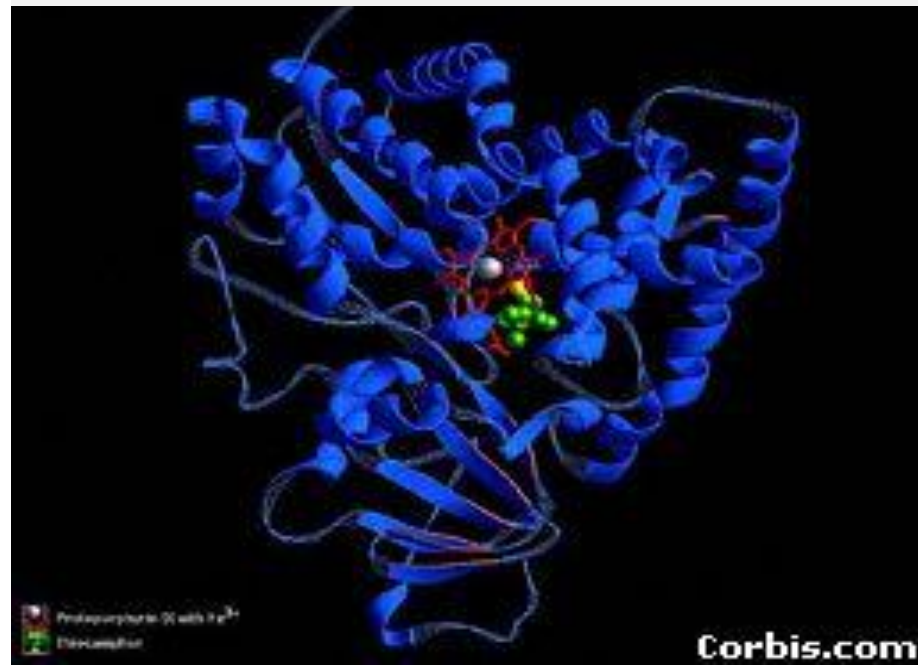
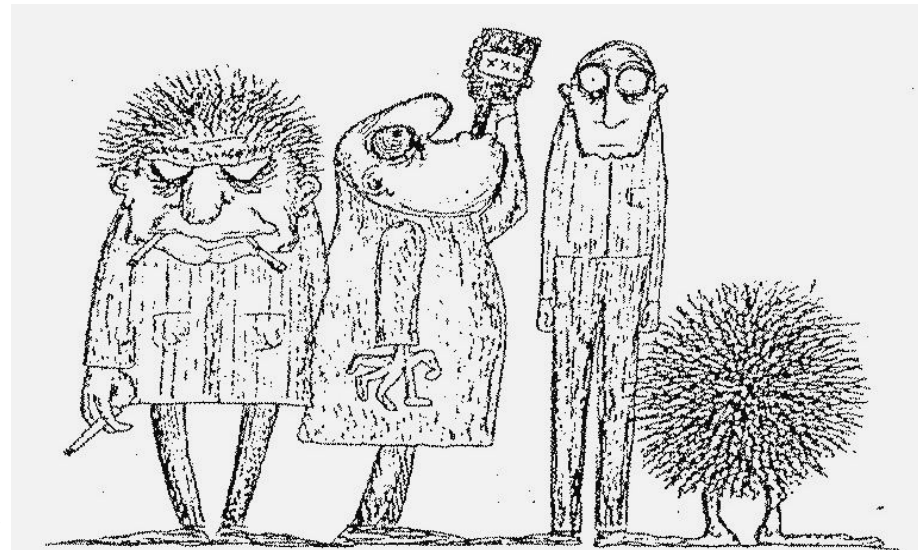


Почему сложен прогноз эффекта лечения и риска НЯ?

Фармакокинетика ЛС у разных пациентов может существенно отличаться:

Основные ферменты биотрансформации ЛС – 50 изоферментов цитохрома P-450.

Локализация - гепатоциты, энтероциты, эпителий почечных канальцев.



Парацетамол – причина 50% гепатотоксичности и фульминантного гепатита

Под влиянием изоферментов цитохрома P450 - ацетируется в N-ацетил-p-бензохинонимин (NAPQI), который связывается с глутатионом.

При приеме высоких доз парацетамола (более 15,0), при его сочетании с алкоголем, или с индукторами P450 - **могут истощиться запасы глутатиона в печени.**

При снижении содержания глутатиона более чем на 70-90% NAPQI связывается с макромолекулами гепатоцитов и вызывает их **некроз и апоптоз.**

Диагностика лекарственного поражения печени

Анамнез (прием гепатотоксичных препаратов, и/или явления лекарственной непереносимости в прошлом).

Лаб.диагностика: биохимия (\uparrow АЛТ >8 раз + б-н).

Диф. диагностика:

- с острым ВГ (маркеры ВГ в сыворотке крови и ткани печени).
- с подпеченочной механической желтухой (УЗИ печени и ПЖ).

Сбор анамнеза

- основа диагностики гепатопатий химической этиологии.

- Какие ЛВ используются,
- С какими хим. веществами контактирует,
- Не злоупотребляет ли алкоголем,
- Не было ли ранее заболеваний печени,
- Не страдает ли аллергиями,
- Нет ли гиперчувствительности к каким либо факторам окружающей среды.

Биохимия поражения печени

Проба	Тип поражения печени			
	Гепато- целлюлярный	Обструктивный	Ишемический	Инфильтра- тивный
АсАТ и АлАТ*	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑	N-↑
Щелочная фосфатаза	↑-↑↑	↑↑↑	↑-↑↑	↑-↑↑↑
5'-Нуклеотидаза	↑-↑↑	↑↑↑	↑	↑-↑↑↑
Билирубин	↑-↑↑↑	↑-↑↑↑	N-↑	N
Протромбиновое время	↑-↑↑↑	N**	N-↑↑	N
Альбумин	N-↓↓↓	N***	N-↓	N

* Аспаратаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза. При острой полной обструкции показатели могут увеличиваться быстро и внезапно, но уже через 1-3 дня, даже при сохраняющейся обструкции, снижаются почти до нормы.

** Может быть увеличено при сохраняющейся билиарной обструкции и вторичном били-арном циррозе.

*** Может быть снижен при сохраняющейся билиарной обструкции и вторичном билиар-ном циррозе. Условные обозначения: N - норма, t - повышен, l - снижен.

Оценка метаболической активности печени

Методы прямого измерения активности энзимов, принимающих участие в метаболизме ксенобиотиков.

Клиренс-тесты выявления острых и подострых поражений печени- индоцианин-зелёный, антипирин, кофеин, фенацетин, ионные красители, желчные пигменты.

Аминопириновый дыхательный тест - для установления прогноза исхода интоксикации в терминальной стадии ПечН.

Скорость элиминации эндогенных веществ - галактоза, 6-гидрокортизол.

Определение уровня билирубина и желчных кислот в плазме крови.

Уровень билирубина и желчных кислот отражает глубину субхронических и хронических поражений печени, в то время как активность энзимов в плазме - острых поражений.

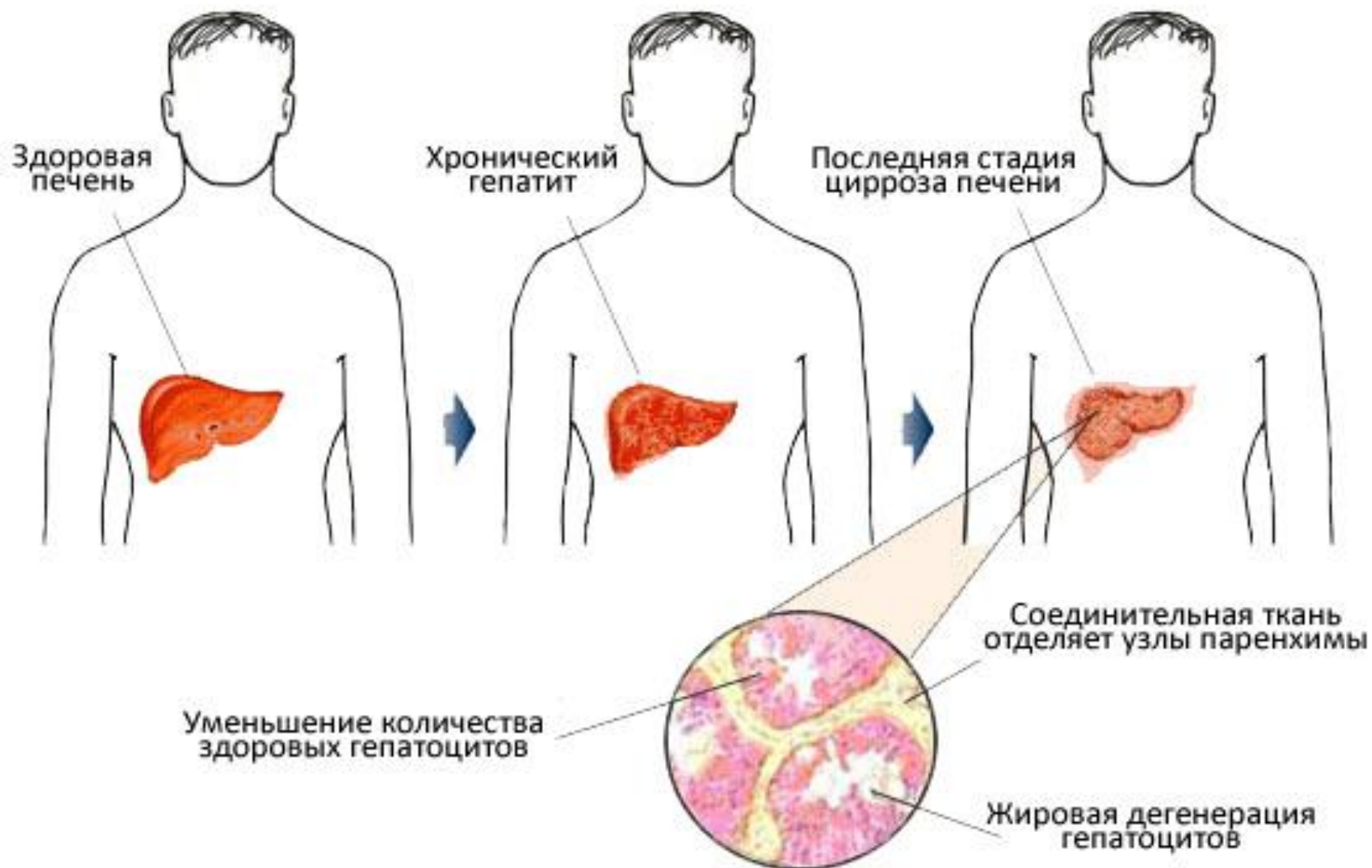
Оценка синтетической активности печени

Наиболее часто определяют альбумины, протромбин, холестерол, транспортные белковые молекулы, например, трансферин. Печень имеет огромный резерв синтетических функций и вследствие этого лишь при очень существенном дефиците массы паренхимы органа следует ожидать изменение показателей.

Структурные исследования

Чувствительны при выявлении патологии печени на ранних стадиях её развития. Но результаты морфологических исследований также не всегда легко интерпретировать, поскольку в органе, в ответ на действие различных этиологических факторов, развивается относительно небольшое количество типических патологических изменений.

Морфология гепатотоксичности



Профилактика лекарственной гепатотоксичности

1. Учет аллергологического и лекарственного анамнеза.
- 2. Исключение полипрагмазии.**

Перед назначением облигатно и факультативно гепатотоксичных средств - проверить функциональное состояние печени, добавить гепатопротектор.

Допустимо повышение активности АлАТ - до 2,5 раз при отсутствии иных симптомов поражения печени.

Лечение гепатотоксичности

1. **Немедленная отмена препарата**, вызвавшего лекарственное повреждение печени – достаточно в легких случаях.
2. **Гепатопротекторы** - ЛС, улучшающие репаративные процессы в печеночных клетках.
3. **Урсодезоксихолат, Адеметионин** – при холестазе.
4. **ГКС** (не доказательно) - при тяжелых аллергических реакциях с печеночно-клеточной недостаточностью.
5. **N-ацетилцистеин** - в первые 8-10 ч после передозировки парацетамола предотвращает тяжелое поражение печени и быстро снижает активность аминотрансфераз. Полное восстановление функции печени происходит обычно через 1-3 недели. За 10 лет наблюдений из 2540 пациентов, которым был своевременно введен N-ацетилцистеин, умерли только 11.
6. **Трансплантация печени.**

Типовые механизмы действия «гепатопротекторов»

А. "Мембранотропные":

1. Фосфолипиды - компоненты мембран гепатоцитов («строй. материал»).
2. Силимарин - гасят ПОЛ в мембранах гепатоцитов.

Б. "Липотропные":

L-карнитин, холин, лецитин, инозитол, глутоксим, метадоксим, моликсан, линолиевая кислота, тиоктовая (альфа-липоевая) кислота, бетаин, метионин, адеметионин (SAM, S-аденозил-L-метионин) - препятствуют жировой дистрофии гепатоцитов.

В. "Гипоаммонийные":

Орнитин, артишок - утилизируют аммонийные группы в синтезе мочевины (в орнитиновом цикле).

Гепатотоксичные ЛС

Антибиотики: хлорамфеникол, рифампицин, тетрациклин, нитрофураны, сульфониламидные препараты и др.;

Фунгициды: гризеофульвин, амфотерицин-В, 5-флюороцитозин и др.;

Протозооциды: эметин, метронидазол, и др.;

Противотуберкулёзные средства: циклосерин, изониазид, рифампицин, ПАСК;

Противовирусные средства: циторабин, видарабин;

Эндокринные препараты: антитиреоидные средства, анаболические стероиды, антиандрогены, КОК.

Анестетики: галотан, метоксифлюран, эфир, хлороформ, циклопропан;

Психотропные препараты: фенотиазины, тиоксантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты;

Антиконвульсанты: фенитоин, фенобарбитал, метадион;

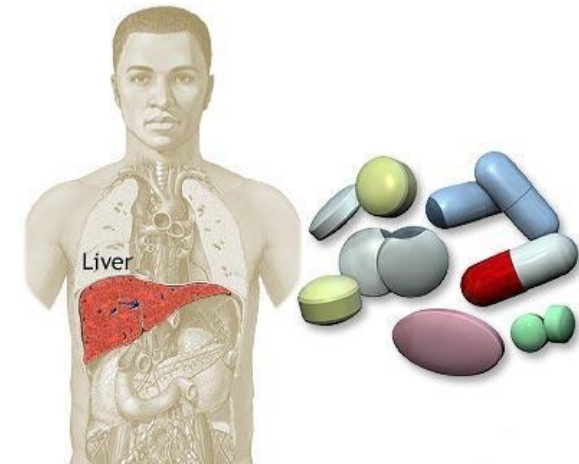
Гепатотоксичные ЛС

Анальгетики и НПВС: парацетамол (ацетаминофен), салицилаты, индометацин, фенилбутазон, ибупрофен, фенилбутазон;

Сердечно-сосудистые средства: антикоагулянты, хинидин, прокаинамид, веропамил, нифедипин, метилдофа, ИАПФ, диуретики, статины, антиангинальные средства и др.;

Противоопухолевые препараты: практически все.

ЛС разных групп: колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, витамин А, пеницилламин и др.



Гепатотоксичные вещества

1. Синтетические токсиканты

- Алифатические углеводороды: гептан;
- Алкоголи: алиловый спирт, этиловый спирт, этиленхлоргидрин, гептиловый спирт, этиленгликоль и его производные;
- Эфиры и эпоксисоединения: диоксан, эпихлоргидрин, этиленоксид, тиоловый эфир;
- Ацетаты: метил-ацетат, этил-ацетат, пропил-ацетат, изопропил-ацетат, бутил-ацетат, амил-ацетат, этилсалициллат;
- Алифатические галогенированные углеводороды: четырёххлористый углерод, хлороформ, дибромхлорпропан, дихлорэтан, дибромэтан, этилендибромид, этилендихлорид, метилбромид, метилхлорид, пропиленхлорид, тетрахлорэтан, тетрахлорэтилен, трихлорэтан, винилхлорид;

Гепатотоксичные вещества

- Карбоновые кислоты и их ангидриды: фталиевый ангидрид;
- Алифатические амины: этаноламин, этилендиамин;
- Цианиды и нитрилы: ацетонитрил, акрилонитрил;
- Ароматические углеводороды: бензол, дифенил, нафтален, стирол, толуол, ксилол;
- Фенол и его производные: фенол, крезол;
- Ароматические галогенированные углеводороды: бензилхлорид, хлорированные дифенилы, хлорированный бензол, хлорированные нафталины, полихлорированные бифенилы, полибромированные бифенилы;
- Ароматические амины: 2-ацетаминофлюоран, 3,3-дихлорбензидин, 4-диметиламиноазобензол, 4,4-метиленбис(2-хлоранилин);
- Нитросоединения: динитробензол, фенол и толуол, нитробензол, нитропарафины, нитрофенол, пикриновая кислота, нитрометан, тринитротолуол, 2-нитропропан;

Гепатотоксичные вещества

- Другие нитросоединения: диметилнитрозамин, диметилформаид, этилндиамин, гидразин, пиридин;
- **Различные органические соединения**: пропиолактон, сероуглерод, диметилсульфат, меркаптаны, тетраметилтиурам дисульфид;
- **Галогены**: бром;
- **Металлы**: мышьяк, бериллий, висмут, бор, кадмий, хром, медь, германий, железо, никель, фосфин, фосфор, пирогаллол, селен, таллий, олово;
- **Пестициды**: дипиридилы (паракват, дикват), ДДТ.

2. Природные соединения:

- **Растительного происхождения**: альбитоцин, циказин, иктерогенин, сафрол, танниновая кислота;
- **Микотоксины**: афлатоксины, охратоксины, рубратоксины, стеригматоцистины, аманитин, фаллоидин и др.;
- **Бактериальные токсины**: экзотоксины группы клостридий, гемолитического стрептококка, этионины.

План обследования при риске гепатотоксичности.

А. Первичное обследование

Цель: выявление гепатотоксичности

1. Получение информации о перенесённых ранее заболеваниях печени. Отношение к приёму алкоголя.
2. Сбор анамнеза. Оценка возможных предшествующих воздействий гепатотоксикантов.

Б. Обследование с целью выявления манифестных форм хронической патологии печени.

4. Анализ мочи на уробилиноген и желчные пигменты.
5. Определение активности АлАТ и ТГГК (трансаминазы гамма-глутаминовой кислоты) в плазме крови.
6. Определение активности щелочной фосфатазы и содержания билирубина в плазме крови.
7. Углублённое обследование при выявлении отклонений от нормы.

План обследования при риске гепатотоксичности.

В. Периодические обследования

Цели: выявить характер повреждения печени

1. Сбор анамнеза
2. Определение активности щелочной фосфатазы и содержания желчных кислот в плазме крови
3. Определение активности ТГГК в плазме крови; оценка клиренса индоцианианового зелёного
4. Прекращение приема токсикантов у лиц с выявленными отклонениями исследованных показателей от нормы
5. Углублённое обследование и лечение.

Литература

- <http://www.gepatolog.ru/>
- **А. В. Астахова, В. К. Лепяхин.** Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. ЭКСМО, 2008.
- Бацков С.С., Гордиенко А.В. **Лекарственные поражения печени.** – СПб.: ВМедА, 2002.
- С. А. Куценко. **Основы токсикологии,** Санкт-Петербург, 2002
- Новиков В.Е., Климкина Е.И. **Фармакология гепатопротекторов** // Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии. – 2005.—Т.4, № 1. —С.2—20.
- Шерлок Ш., Дули Дж. // **Заболевания печени и желчных путей** (пер. с англ.). — М., 1999. — С.386—423.