

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Доцент кафедры «Госпитальная терапия,
профессиональные болезни и клиническая
фармакология» Краснова Н.М.

План лекции

- Лекарственные поражения легких
- Лекарственные поражения печени
- Лекарственные поражения почек
- Лекарственное поражение органов кроветворения
- Лекарственная лихорадка



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

- На долю поражений легких как НПР ЛС приходится в США до 10% всех ятрогений.
- Число ЛС, обладающих пневмотоксичностью, к 2008 году достигало 350 самых разных групп.
- Количество пневмотоксичных ЛС неуклонно увеличивается из года в год.



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

Варианты ЛПЛ	Лекарства
1. Бронхоспазм и бронхиальная астма	Бета-адреноблокаторы, НПВП, ацетаминофен и др. (всего 64 ЛС, но с доказанной частотой – 9)
2. Облитерирующий бронхиолит	Купренил, сульфасалазин, месалазин, инфликсимаб
3. Аллергический и фиброзирующий альвеолит	Блеомицин, метотрексат, азатиоприн, сиролимус, мелфалан, антитимоцитарный гормон, препараты нитромочевины
4. Пневмонит:	
а) самостоятельный (гиперсенситивный, десквамативный, интерстициальный, эозинофильный);	Статины, препараты золота, циклоспорин, метотрексат, азатиоприн, интерферон-альфа, инфликсимаб, нитрофураны, антидепрессанты, НПВП, каптоприл, сульфасалазин, мидекамицин, амиодарон, миноциклин
б) в составе волчаночного синдрома (у медленных метаболизаторов)	Гидралазин, изониазид, дифенин, сульфонамиды
5. Фосфолипидоз (амиодароновое легкое)	Амиодарон
6. Нарушение иннервации легких:	
а) центральная блокада;	Наркотические анальгетики, седативные средства, транквилизаторы
б) периферическая блокада нейромышечных синапсов	АМГ, некоторые полимиксины, курареподобные вещества
7. Повреждение сосудов легких:	
а) веноокклюзионная болезнь (ТЭЛА);	Противозачаточные средства, цитостатики
б) легочный васкулит;	Нитрофураны, сульфонамиды, гидралазин
в) легочная гипертензия;	Анорексигенные и антимигренозные средства
г) капиллярит-легочное кровотечение;	Купренил, кокаин, антикоагулянты, нитрофурантоин
д) некардиогенный отек легких	Морфий, интерлейкин-2, аспирин, в/в тербуталин
8. Поражение плевры:	
а) фиброз плевры;	Пропранолол, алколоиды спорыньи, наркотики, диуретики, бета-2-агонисты, цитозинарабинозид
б) выпот в плевральную полость;	Амиодарон, блеомицин, бромокриптин, бусульфан, интерлейкин-2, метотрексат
в) гемоторакс (медиастинальная гематома);	Антикоагулянты
г) пневмоторакс	Полихимиотерапия
9. Стероидная респираторная миопатия	Глюкокортикостероиды

ЛС, ПОРАЖАЮЩИЕ ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ

препарат	Симптомы
аторвастатин	Бронхит, ринит, апноэ
беклометазон	Кашель
валсартан	Кашель, ринит, синусит, интерстициальная пневмония
винбластин	Острая дыхательная недостаточность, прогрессирующая одышка
диклофенак	Кашель, отек гортани
индапамид	В дозе 1,25 мг - кашель, фарингит, синусит, чаще ринит
интерферон альфа	Боль в грудной клетке, кашель, одышка
инфликсимаб	Бронхит, пневмонии, одышка, синусит
кандесартан	Кашель, ринит, фарингит, инфекции дыхательных путей
клемастин	Сгущение бронхиального секрета, затруднение отхождения мокроты, заложенность носа, нарушение дыхания
клоназепам	Угнетение дыхательного центра, у детей усиление бронхиальной секреции
лозартан	Заложенность носа, кашель
рабепразол	Фарингит, ринит

ФАКТОРЫ РИСКА

I. Способность ЛС к накоплению потенциально пневмотоксичных ЛС в легочной ткани.

Эта фармакокинетическая особенность лекарств опосредуется несколькими обстоятельствами:

- дозой - кумулятивной >400 мг для блеомицина или поддерживающей >400 мг для амиодарона;
 - мужским полом при лечении солями золота;
 - длительностью лечения: амиодарон, метотрексат;
 - возрастом: >70 лет для блеомицина и нитрофурантоина.
-



ФАКТОРЫ РИСКА

2. Фоновые заболевания легких усиливают вероятность пневмотоксичности.

3. Сопутствующие заболевания почек и печени.

Например:

- увеличивается время элиминации блеомицина при нефропатиях.

- при одновременном применении ЛС подкисляющих мочу и нитрофурантоинх - увеличивается активная реабсорбция ЛС и увеличивается угроза кумуляции препарата.



ФАКТОРЫ РИСКА

4. Генетические факторы пневмотоксичности.

Межиндивидуальные колебания в экспрессии легочных энзимов цитохрома P450 (2C19 и 2D6) со снижением их активности обуславливает пневмотоксичность препаратов, метаболизирующихся этими ферментами (кодеин, омепразол, трициклические антидепрессанты, диазепам, β -АБ).

5. Курение, в том числе пассивное, увеличивает восприимчивость дыхательных путей к воздействию пневмотоксичных агентов, в частности через изменение структуры α 1-антитрипсина дериватами табачного дыма, в результате чего α 1-антитрипсин теряет способность ингибировать нейтрофильную эластазу.



ФАКТОРЫ РИСКА

6. Рентгенотерапия повышает риск пневмотоксичности который обусловлен синергидным образованием реактивных форм кислорода, а риск высоких концентраций кислорода аналогичен облучению.

7. Комбинация различных методов лечения - полихимиотерапия + облучение грудной клетки резко увеличивают риск пневмотоксичности.



МЕХАНИЗМЫ ПНЕВМОТОКСИЧНОСТИ

1. Гиперчувствительный механизм с активацией воспалительных и иммунных клеток

Дозонезависимый характер (экссудативный плеврит, гиперчувствительный пневмонит, интерстициальный пневмонит, поражение сосудов легких).

При этом могут отмечаться системные проявления - сыпи, артралгии, лихорадка, эозинофилия .

2. Прямое дозозависимое повреждение клеток эндотелия (эпителия) и альвеолярно-капиллярной мембраны с развитием интерстициального пневмонита, рестриктивной болезни легких (блеомицин, бусульфан, метотрексат, метаболит азатиоприна 6-меркаптопурин) .

Азатиоприн повреждает легкое по клеточно-опосредованному механизму (IV тип аллергической реакции) вызывая геморрагический альвеолит.



МЕХАНИЗМЫ ПНЕВМОТОКСИЧНОСТИ

3. Свободнорадикальное поражение легких из-за их высокого кислородного потенциала.

Свободные радикалы напрямую или опосредованно с участием провоспалительных цитокинов повреждают легочные структуры и вызывают прогрессирование пневмосклероза.

Например: блеомицин и нитрофурантоин - мощные оксидативные агенты в присутствии Fe и O₂.

4. Нарушения секреторной функции эпителия и альвеолярных макрофагов легких, ингибирование лизосомальной фосфолипазы приводят к морфологическим изменениям по типу фосфолипидоза (БКК, цитостатики, амиодарон, наркотические анальгетики, β-лактамы).

Разрушение макрофагов, нагруженных фосфолипидами, вызывает воспаление в легком и фиброз.



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

- В России острые медикаментозные поражения печени выявляются у 3-5% госпитализированных больных .
- Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет около 5-11,9%.
- В США ежегодно острые отравления парацетамолом, требующие госпитализации, регистрируются с частотой 29 на 100 000 населения, в Израиле — 57, в Великобритании — 200. При этом в 30-52% случаев токсичность парацетамола связана с его приемом в терапевтических целях.
- При отравлении парацетамолом даже в относительно невысоких дозах (в среднем 4-12 г) смертность может достигать 20%.



ЛС, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Гепатит	Холестаз	Изменения аминотрансфераз
Аллопуринол	Амоксициллин\клавулонат	Амиодарон
Ацетилсалициловая кислота	Амфотерицин	Ацетилсалициловая кислота
Бета - лактамы	Бензодиазепины	Алюминий
Галотан	Азатиоприн	Азатиоприн
Диклофенак	Метамизол натрия	Ингибиторы бета-лактамаз
Карбамазепин	Карбамазепин	Ингибиторы MAO
Кетоконазол	Индометацин	Нейролептики
Офлоксацин	Каптоприл	Никотиновая кислота
Папаверин	Прокаинамид	Ингибиторы АПФ
Пароксетин	Производные никотиновой кислоты	Ретиноиды
Препараты крови	Цитостатики	Ингибиторы Ко-А-редуктазы
Противосудорожные средства		Противосудорожные средства
Рифампицин	Рифампицин	Рифампицин

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Возраст	У детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением случаев существенного превышения дозы. С возрастом частота ЛПП увеличивается
Пол	Гепатотоксическое действие лекарств чаще наблюдается у женщин пожилого возраста
Доза и длительность приема препарата	Риск развития ЛПП значительно возрастает при назначении нескольких препаратов. Это обусловлено фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействием ЛС между собой, а также прямым фармакологическим действием каждого препарата в отдельности.
Лекарственные взаимодействия	
Постоянное употребление алкоголя	Индукция ферментов, участвующих в метаболизме ЛС
Полиморфизм ферментов, участвующих в метаболизме ЛС	Индивидуальные различия в метаболизме ЛС детерминированы генетически.
Заболевание печени любой этиологии	В последние годы стали чаще встречаться вирусно-лекарственные, лекарственно-вирусные, алкогольно-лекарственные и лекарственно-алкогольные гепатиты.
Фоновое системное заболевание	ЛПП чаще встречаются у больных с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы.

Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени (Буеверов А.О., 2001)

Перекисное окисление липидов

Денатурация белков

Истощение запасов АТФ

Нарушение функции митохондрий

Образование свободных радикалов

Образование гаптеннов

Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами

Блокада транспортной РНК

Связывание с мембранными рецепторами

Нарушение гомеостаза кальция

Разрушение клеточного цитоскелета



Патогенетические группы

ЛПП:

1. Токсические повреждения печени – поражаются клеточные структуры самим ЛС или его метаболитом (метаболический тип), дозозависимые, предсказуемые и обусловлено превышением возможностей печени в детоксикации ксенобиотиков (неблагоприятные побочные реакции типа А).

- ▣ **Например:** гепатотоксичность антимикотиков (кетоконазола и итраконазола) обусловлена нарушением синтеза стеролов мембран клеток печени и (или) деградацией ферментов печени – каталазы и пероксидазы.
 - ▣ Гепатотоксическое действие НПВС - повреждение митохондрий и угнетение циклооксигеназы реактивны ми метаболитами. При этом имеет значение как величина одной дозы (например, передозировка парацетамола), так и кумулятивная доза, как в случае с амиодароном, метотрексатом, преднизолоном.
-



Патогенетические группы

ЛПП:

2. Идиосинкратические реакции (фармакогенетический механизм) обусловлены отсутствием или снижением активности печеночных ферментов, участвующих в реакциях I и II типа биотрансформации лекарств (окисление и конъюгация), развиваются непредсказуемо в различные сроки (от недели до года и более) от начала приема препарата в обычных терапевтических дозах (неблагоприятные побочные реакции типа B).

Например: Образовавшиеся токсические метаболиты (например, NAPQJ у парацетамола и IV метаболит у вальпроевой кислоты), не будучи инактивированы, оказывают гепатотоксическое действие.



Патогенетические группы

ЛПП:

3. Аллергические реакции - развиваются при повторном введении препарата после 1–5-недельного перерыва.

Лекарство или его метаболит, соединяясь с белками печени, выступают в роли гаптена, который, присоединяясь к клеткам Купфера, провоцирует иммунный ответ через главные комплексы гистосовместимости I и II типов. Гуморальный или клеточный ответ (врожденный или адаптивный) вызывает воспаление, опосредуемое провоспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО-альфа, ИФН-гамма). В ряде случаев механизм повреждения можно рассматривать как комбинированный.

▣ **ЛС-** сульфаниламиды, нитрофураны, ацетилсалициловая кислота, фенитоин, кордарон, НПВС, галотан



Типы лекарственных поражений печени

- гепатоцеллюлярный (цитотоксический),
- холестатический,
- смешанный,
- васкулярный,
- неопластический,
- стеатогепатит



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

- Лекарственные поражения почек возникают у 30% больных, находящихся в стационаре.
- Из них у 25% эти осложнения являются причиной летальных исходов
- 30% случаев неолигурической острой почечной недостаточности связаны с приемом лекарственных средств.



«Нефрологическим» может стать любой больной как при естественном течении заболевания, так и в результате лечения Академик РАН и РАМН Н.А. Мухин, 2007г

ФАКТОРЫ УЯЗВИМОСТИ ПОЧЕК ДЛЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛС

- 1) высокая интенсивность почечного кровотока (25% сердечного выброса по сравнению с другими органами);
 - 2) наличие в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона многочисленных ферментных систем, обеспечивающих большую скорость метаболических и транспортных процессов;
 - 3) выведение большинства лекарств из организма посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции;
 - 4) нефротоксичность многих ЛС, усугубляющаяся снижением функций почек по каким-либо причинам.
-



МЕХАНИЗМЫ ПОЧЕЧНОГО ЭФФЕКТА ЛС

ЛС	Механизм
Нестероидные противовоспалительные препараты	<ul style="list-style-type: none">• снижение клубочковой фильтрации за счет угнетения синтеза локально-почечных простагландинов• иногда острый канальцевый некроз за счет резкого снижения клубочковой фильтрации• нарушение водно-электролитного баланса с задержкой натрия и воды и повышением артериального давления за счет угнетения синтеза простагландинов• острый тубулоинтерстициальный нефрит• хронический тубулоинтерстициальный нефрит
аминогликозиды	острый канальцевый некроз, олигурическая стадия почечной недостаточности
пенициллины, цефалоспорины фторхинолоны	<ul style="list-style-type: none">• острый канальцевый некроз• острый тубулоинтерстициальный нефрит
Ингибиторы АПФ	снижение клубочковой фильтрации за счет расширения выносящей почечной артериолы
Диуретики (тиазиды, фуросемид, триамтерен	хронический калийпенический тубулоинтерстициальный нефрит
Цитостатики	внутриканальцевая обструкция кристаллами уратов, уролитиаз с обструкцией мочевыводящих путей

ФАКТОРЫ РИСКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

1. Факторы риска, относящиеся к пациенту.

- Возраст старше 60 лет
 - Наличие острого или хронического заболевания, а также микро- или макроаномалии почек повышают вероятность ЛПП.
 - Снижению перфузии почек при сопутствующих заболеваниях (хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет) или в условиях гиповолемии (упорная рвота, длительная диарея, агрессивный диурез).
 - Гипоальбуминемия (высокий плазменный уровень свободной фракции нефротоксикантов)
-



ФАКТОРЫ РИСКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ

2. Факторы риска, связанные с препаратом

- ▣ **Природа ЛС** (химическое строение ЛС). Например: аминогликозиды по химической структуре являются органическими основаниями с катионными группами и, их количество коррелирует со степенью нефротоксичности. Число этих групп наименьшее у амикацина, отсюда и меньшая его повреждающая способность.
- ▣ **Доза препарата.** Например, у витамина С (>1 г/день), тетрациклина (>2 г/день) и метотрексата (>1 г/м²).
- ▣ **Длительность применения или повторные курсы** с небольшим интервалом и связанный с этим отсроченный (время-зависимый) эффект. Например: анальгетическая нефропатия в результате длительного применения анальгина, парацетамол, НПВП (индометацин) часто в сочетании с кофеином и кодеином.
- ▣ **Одновременное применение** и отрицательное взаимодействие нескольких (двух и более) нефротоксических ЛС, например, аминогликозид и фуросемид, аминогликозид и амфотерицин Б

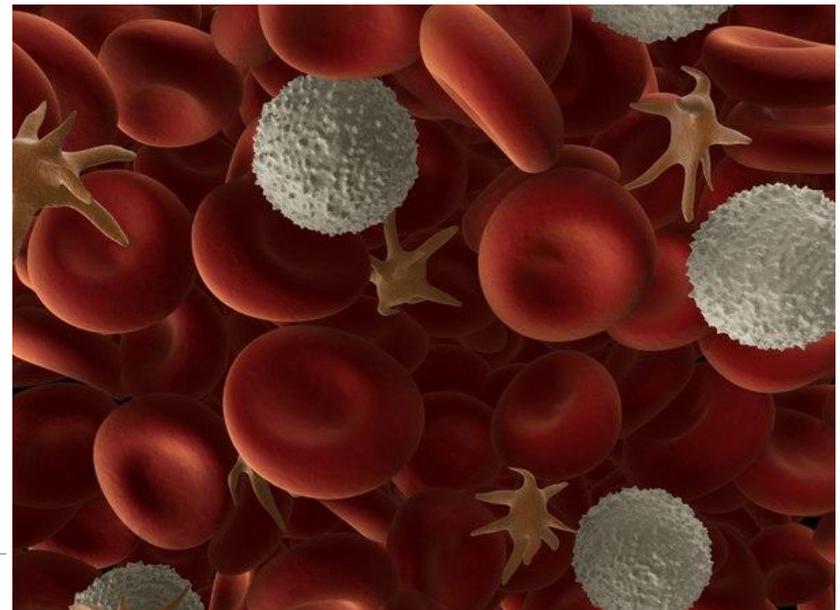
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛПП

1. **По локализации (структурный принцип)** – поражение клубочков, канальцев, интерстиция, сосудов.
2. **По течению процесса** на острое и хроническое (условно), так как острые формы ЛПП могут со временем принимать хроническое течение.
3. **По механизму развития**
 - прямое токсическое действие препарата (дозозависимое)
 - аллергическая (идиосинкратическая) реакция (дозонезависимая, гемодинамические нарушения и развития обструктивной нефропатии с отложением кристаллов ЛС в просвете канальцев).



ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ

- ЛС могут приводить к угнетению ростков крови. Наиболее серьезными НПР считаются агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения и нейтропения.
- Летальность в результате поражения органов кроветворения, по данным литературы, достигает 10 - 30%.



АГРАНУЛОЦИТОЗЫ

- ▣ По патогенетическому механизму выделяют агранулоцитозы **иммуноаллергического** и **токсического действия**.
 - ▣ При иммуноаллергическом типе, ЛС или его метаболиты индуцируют образование антител, в результате реакции антиген - антитело угнетается или разрушается функция клеток костного мозга.
 - ▣ У пациентов молодого возраста (25 - 59 лет) агранулоцитозов регистрируется 1,1 случаев на 1 млн. популяции в год, смертность составляет 5%.
 - ▣ У пожилых людей (старше 60 лет) частота агранулоцитозов составляет уже 9,5 случаев, а смертность - 12% случаев.
-



ГРУППЫ ЛС, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВЫЗЫВАЮЩИЕ АГРАНУЛОЦИТОЗ

ЛС	Фармакологическая группа
Метамизол, фенилбутазон, фенпрофен, индометацин, диклофенак, ацетисалициловая кислота, парацетамол, мефенамовая кислота	НВПС
Д-пеницилламин, соли золота	Противовоспалительные «базовые» препараты
Хлорпромазин, имипрамин, хлормепрамин	Антидепрессанты
Карбамазепин, вальпроевая кислота	Противосудорожные средства
Астемозол, диазолин	Антигистаминные препараты
Циметидин, ранитидин	Антисекреторные средства (H1-гистаминовые блокаторы)
Цефалоспорины, сульфаниламиды, левомицетин, гризеофульвин, амфотерицин	Противомикробные и противогрибковые препараты
Тиазиды	Диуретики
Хлорпропамид, толбутамид	Пероральные гипогликемические средства
Каптоприл, эналаприл	Ингибиторы АПФ
Тиклопидин	Пероральные антикоагулянты
Аймалин	Антиаритмические средства

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЛИХОРАДКА

- ЛЛ – аномальное, патологическое явление, фебрильная реакция, по времени совпадающая с применением ЛС при отсутствии других условий для ее возникновения.
- Основной особенностью ЛЛ является исчезновение лихорадки после отмены «виновного» препарата, при этом больной должен оставаться афебрильным в течение по крайней мере 72 ч после нормализации температуры тела



Благодарю за внимание !!!

