

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:
«Лекарственные поражения печени»

Выполнила:
Ординатор 2 года обучения
Вербицкая Е.А.

2021 год

Содержание

1. Определение
2. Этиология
3. Эпидемиология
4. Классификация
5. Клинические проявления
6. Диагностика
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Список литературы

Введение

Нежелательные лекарственные реакции, вне зависимости от характера поражения, принято разделять на четыре типа — А, В, С и D.

Тип А — частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (например, высокие дозы парацетамола) или в результате межлекарственных взаимодействий; могут наблюдаться у любого человека.

Тип В — нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия и другие реакции).

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).

Тип D — отсроченные эффекты ЛС.

ЛПП обычно подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

Собственно гепатотоксические реакции (например, передозировка парацетамола) связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы и стереотипны, могут развиваться у любого человека с той или иной степенью тяжести. Идиосинкразические ЛПП возникают лишь у отдельных индивидуумов, обусловлены иммунологической реактивностью организма или генетическими особенностями, мало зависят от дозы, их клиническое течение и исходы переменны.

Критерии ЛПП

Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) были согласованы отдельные термины для описания нежелательных реакций на ЛС: предпочтительным служит термин «лекарственное повреждение печени», поскольку в отсутствие гистологических данных невозможно говорить о его конкретном типе.

Степени тяжести ЛПП. В клинической практике рекомендуется использовать критерии Международной рабочей группы экспертов по ЛПП (2011): легкая (Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего

билирубина $< 2\text{ВПН}$), умеренная (Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина $\geq 2\text{ВПН}$, клинические симптомы), тяжелая (Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина $\geq 2\text{ВПН}$ и одно из нижеследующего: МНО $\geq 1,5$; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП), финальная или требующая трансплантации (Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива).

Патогенез. В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате различных изменений ферментов семейства цитохромов Р450.

В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают:

- прямое токсическое действие;
- повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом;
- нарушение функции транспортных помп солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности, с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью;
- активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций.

Итогом этих нарушений биотрансформации является апоптоз клетки.

Факторы риска. Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС,

генетической предрасположенности индивидуума, преморбидного фона и факторов внешней среды. Факторы риска представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Возраст	Изониазид, нитрофурантоин, галотан, троглитазон,	Возраст старше 60 лет — увеличение частоты и тяжести
	Валпроевая кислота, салицилаты	Дети до 10 лет
Пол	Галотан, миноциклин, нитрофурантоин	Чаще у женщин, особенно хронический гепатит
	Амоксициллин-клавуланат, азатиоприн	Чаще у мужчин
Доза	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, некоторые растительные препараты	Уровень в крови напрямую связан с гепатотоксичностью
	Тетрациклин, такрин, оксипенициллин	Идиосинкразические реакции, частично зависимые от дозы
	Метотрексат, витамин А	Общая доза, частота и продолжительность приема соотносятся с риском печеночного фиброза
Анамнез других лекарственных реакций	Изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, тиюпрофеновая кислота, сульфаниламиды, ингибиторы циклооксигеназы-2	Случаи перекрестной чувствительности встречаются редко
Другие лекарства	Парацетамол	Изониазид, зидовудин, низкие пороговые дозы фенитоина
	Валпроевая кислота	Другие противосудорожные препараты повышают риск гепатотоксичности
Злоупотребление алкоголем	Парацетамол	Более низкие пороговые дозы, плохой прогноз
	Изониазид, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Ожирение	Галотан, троглитазон, тамоксифен, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Голодание	Парацетамол	Повышенный риск гепатотоксичности
Фоновое заболевание печени	Противотуберкулезные препараты, ибупрофен	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гепатитами В и С
Сахарный диабет	Метотрексат	Повышенный риск фиброза печени
ВИЧ/СПИД	Сульфаниламиды	Повышенный риск гиперчувствительности
Хроническая болезнь почек	Тетрациклин, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени и фиброз печени
Трансплантация	Азатиоприн, тиогуанин, бусульфан	Повышенный риск сосудистой токсичности

Диагностика и дифференциальный диагноз лекарственных поражений печени

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- оценка конкретных факторов риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Дополнительными (но не всегда доступными) позициями при постановке диагноза могут быть:

- реакция на повторное назначение ЛС;
- биопсия печени.

При сборе анамнеза и физикальном обследовании необходимо обратить внимание на возраст, пол, этническую принадлежность, подробное течение заболевания, прием ЛС (БАД, лекарственных трав), длительность, дозы, даты начала и окончания приема; прием данных ЛС ранее; наличие ранее побочных реакций / толерантности к ЛС, предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии), наследственность, аллергологический анамнез, наличие и течение других заболеваний печени.

Сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность), употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы).

Пациенты предъявляют жалобы на утомляемость и слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошноту, рвоту, абдоминальную боль, зуд, кожную сыпь, желтуху (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения. Необходимо обратить внимание на такие объективные данные, как общее состояние, уровень сознания, лихорадка, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморрагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), симптомы заболеваний других органов.

Лабораторные данные. Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях, интерпретация которых была подробно изложена выше.

Методы визуализации при ЛПП в основном направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь — механической желтухой и инфильтративными процессами при

холестатическом типе ЛПП. Соответственно ультразвуковое исследование брюшной полости является процедурой 1-й линии.

Биопсия печени не относится к обязательным исследованиям в диагностике ЛПП.

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП.

Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП.

Дифференциальная диагностика. ЛПП — диагноз исключения и требует проведения всего спектра исследований, направленных на дифференциацию с другими заболеваниями.

Повторное назначение препарата. В це-

лом следует избегать повторного назначения ЛС, вызвавшего или подозреваемого в ЛПП. В таких случаях ЛПП может развиваться быстрее и иметь более тяжелое течение.

Исключением могут считаться ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. Тогда необходимо учитывать соотношение риск/польза и действующие рекомендации по лечению соответствующих заболеваний.

Прогноз лекарственных поражений печени

По данным проспективных исследований, летальность / потребность в трансплантации печени развивается в 3,7–11 % зарегистрированных случаев ЛПП, хронизация поражения — в 7–14 %. При долговременном наблюдении пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8 % из них был диагностирован цирроз печени.

Смерть от острой печеночной недостаточности, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС.

Факторами риска тяжелых реакций с формированием острой печеночной недостаточности считаются женский пол, гепатоцеллюлярный тип

повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ.

Лечение и профилактика лекарственных поражений печени

Первым шагом в лечении ЛПП является прекращение введения препарата, вызвавшего поражение печени.

Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степени тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии), с неблагоприятным прогнозом.

Обо всех случаях тяжелого ЛПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени, поскольку своевременное оперативное лечение спасает около 40 % пациентов с ЛПП. В настоящее время изучается применение стволовых клеток у данной категории пациентов.

Препараты, используемые для лечения ЛПП

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП.

N-ацетил L-цистеин

Единственным доказанным антидотом при ЛПП, вызванным передозировкой парацетамола, служит N-ацетил L-цистеин.

Наиболее часто используемая схема назначения:

- 1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч); выживаемость без трансплантации печени — 40 % в сравнении с группой контроля (плацебо) — 27 %.
- 2) внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.

Глюкокортикостероиды

Особую проблему представляет аутоиммуноподобный фенотип ЛПП, когда только вариант ответа на терапию ГКС и динамическое наблюдение

позволяют дифференцировать истинный лекарственно-индуцированный АИГ от ЛПП. Рекомендуемая доза ГКС: 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. Аутоиммуноподобное ЛПП после отмены ГКС не возобновляется в отличие от истинного АИГ.

Ремаксол применяется в онкологической практике для лечения и профилактики ЛПП, а также в качестве поддерживающей терапии.

Адеметионин - эффективность Адеметионина доказана в ряде исследований при ЛПП, вызванных проведением химиотерапии.

Рекомендуемая схема назначения Адеметионина (ГептралR)

1 этап: 800 мг в сутки внутривенно в течение 2-х недель;

2 этап: 800–600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000–500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке).

Есть данные об эффективности адеметионина в лечении холестатических форм ЛПП, обусловленных назначением метотрексата, циклоспорина и ГКС больным с тяжелыми формами псориаза.

Урсодезоксихолевая кислота

Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 13–5 мг/кг массы тела возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП, что продемонстрировано в клинических исследованиях.

Лекарственный гепатит упоминается в инструкции к препарату УДХК Урсосану. В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России для ЛПП, протекающих с холестазами, рекомендуется сочетанное назначение адеметионина и УДХК в дозе 10–5 мг/кг/сут. В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза (2015) указывается, что применение УДХК, как и ГКС, и адеметионина для терапии холестатических ЛПП в ряде случаев может быть успешно.

Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–5 мг/кг в сутки в 2– приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза.

Список литературы

1. Снеговой А.В., Громова Е.Г., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Злокачественные опухоли. 2015;4(спецвыпуск):358–68
2. Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оковитый С.В. Эффективность ремаксола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. Туберкулез и болезни легких. 2014;4:59–62