

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

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Зав.кафедрой: профессор, д.м.н. Матюшин Г.В.
Проверил: доцент, к.м.н. Анисимова Е.Н.

РЕФЕРАТ

Тема: Лекарственные гепатиты. Методы оценки.

Выполнил: врач-ординатор Николаева А.А.

Специальность: Клинико-лабораторная диагностика

г. Красноярск 2018 г.

Содержание

Введение.....	3
Глава 1. Гепатотоксичность лекарственного препарата.....	4
Глава 2. Морфологические варианты лекарственных гепатопатий.....	6
Глава 3. Гепатотоксичность отдельных препаратов.....	8
3.1. Парацетамол.....	8
3.2. Антибактериальные препараты.....	8
3.3. Противогрибковые препараты.....	9
3.4. Нестероидные противовоспалительные препараты.....	9
3.5. Сердечно-сосудистые препараты.....	10
3.6. Фитопрепараты.....	10
Глава 4. Методы оценки поражения печени.....	10
Список литературы.....	13

Введение

Лекарственные препараты, вызывая терапевтический эффект, могут одновременно обуславливать и побочные реакции, которые развиваются вследствие передозировки, прямого токсического действия, непереносимости, вторичного лекарственного эффекта, аллергических, ложноаллергических и психогенных реакций, а также в виде тератогенного эффекта и др. Прием лекарственных средств может осложниться генерализованными побочными реакциями или органными поражениями. Среди последних существенная роль отводится поражению печени.

Глава 1. Гепатотоксичность лекарственного препарата

Гепатотоксичность лекарственного препарата является причиной желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Спектр гепатотоксического действия лекарств характеризуется вариабельностью: от субклинических форм до фульминантного гепатита (ФГ). Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют 12% всех случаев ФГ. Исключение представляет парацетамол, который сам по себе является причиной почти половины случаев ФГ.

Лекарственные средства метаболизируются в организме и выводятся через печень, почки или смешанным путем. Печень является важнейшим органом метаболизма лекарственных препаратов, в первую очередь при их пероральном приеме.

Большинство лекарственных препаратов проникает через мембрану гепатоцитов посредством диффузии из синусоидов, далее связывается со специфическими внутриклеточными белками, которые транспортируют лекарственные вещества в эндоплазматический ретикулум, где осуществляются основные процессы метаболизма, а также в желчные каналы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь.

Метаболизм лекарств в печени осуществляется в три фазы:

1-я фаза – гидроксилирование (окисление) с участием ферментов цитохрома Р-450;

2-я фаза – биотрансформация (связывание метаболитов лекарственных веществ с глутатионом, сульфатом, глюкуронидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений);

3-я фаза — активный транспорт конъюгированных лекарственных метаболитов и их выделение с желчью и мочой.

Метаболизм лекарств в печени определяется индивидуальными различиями в структуре и функции окислительных систем, систем ацетилирования и др. Система Р-450 представлена более 50 изоферментами, структура которых кодируется отдельными генами. Генетические различия активности ферментов могут быть причиной развития реакций идиосинкразии к отдельным препаратам. Чрезмерное повышение активности ферментов системы цитохрома Р-450 в результате их индукции (например, на фоне алкогольной интоксикации, курения, а также использования фенobarбитала, фенитоина и употребления грейпфрутового сока) может изменять концентрацию препаратов в плазме, что, в свою очередь, сопровождается резким повышением выработки токсичных метаболитов.

Среди механизмов патогенеза лекарственного поражения печени отмечают перекисное окисление липидов, денатурацию белков, истощение запасов АТФ, нарушение функций митохондрий, образование свободных радикалов, гаптенов. Лекарственный препарат может также связываться с ядерными и цитоплазматическими молекулами, блокировать транспортную РНК, связываться с мембранными рецепторами, нарушать гомеостаз кальция, разрушать клеточный цитоскелет и индуцировать апоптоз через рецепторы ФНО- α , активирующие внутриклеточные каспазы.

В классификациях гепатотоксичности лекарственных веществ выделяют препараты, обладающие непосредственной токсичностью, определяемой превышением разовых и курсовых доз, а также реакциями идиосинкразии, вызывающими повреждение печени у лиц с индивидуальной непереносимостью данного препарата.

Реакции идиосинкразии могут возникнуть на любой лекарственный препарат, независимо от используемой дозы, чаще через 5 – 90 дней от начала приема, и могут привести к летальному исходу, если препарат не отменить. Вместе с тем при использовании изониазида и других препаратов отмечается небольшое повреждение печени, которое самостоятельно подвергнется ремиссии даже при продолжении лечения.

По пока еще непонятым причинам лекарственный гепатит чаще развивается у женщин. К факторам риска лекарственного поражения печени относят возраст (наиболее уязвимы плод в последнем триместре беременности, период новорожденности, пожилой возраст), беременность, трофологический статус, а также фоновые заболевания печени, функция почек, сопутствующие системные заболевания.

Глава 2. Морфологические варианты лекарственных гепатопатий

Современная морфологическая классификация включает множественные варианты лекарственного поражения печени. К ним относят адаптационные изменения (гиперплазия гладкой цитоплазматической сети, отложение пигмента); острые поражения, которые выявляются в диапазоне от дистрофии гепатоцитов до некроза (от фокального до массивного), а также в виде митохондриальных цитопатий, стеатоза (макро- и микровезикулярного), фосфолипидоза, холестаза и воспалительных изменений. Выделяют также подострые и хронические поражения печени. Могут иметь место гепатоваскулярные поражения (вено-окклюзионная болезнь, пелиоз, тромбоз печеночной вены) и опухоли.

В настоящее время все чаще регистрируются ЛПП, развивающиеся по механизму митохондриальной цитопатии и стеатогепатита. Митохондриальные цитопатии возникают при приеме антибиотиков тетрациклинового ряда (доксикалин, хлортетрацилин, метацилин), вальпроата натрия, аспирина и антиретровирусных (АРВ) препаратов, в первую очередь нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ).

Механизм митохондриальной токсичности обусловлен блокадой ферментов дыхательной цепи митохондрий. Митохондриальная цитопатия может быть следствием непосредственной ингибиции ферментов дыхательной цепи, а также опосредованной через снижение продукции АТФ. Свободные жирные кислоты перестают метаболизироваться, недостаток

аэробного окисления приводит к накоплению лактата, свободных радикалов. Токсические метаболиты экскретируются желчью и могут повреждать эпителий желчных канальцев. Тяжелое нарушение функции митохондрий сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза — развитием гипераммониемии, лактат-ацидоза, гипогликемии, присоединением диспепсических явлений и синдрома полинейропатии, а также стеатогепатита.

Лекарственный стеатогепатит может быть побочным эффектом приема синтетических эстрогенов, амиодарона, ацетилсалициловой кислоты, триметоприма/сульфаметоксазола, антагонистов кальция, аминохинолонов (делагил, плаквенил), АРВ-препаратов. При лекарственном стеатогепатите угнетается процесс β -окисления жирных кислот в митохондриях и нарушаются процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Исходом стеатогепатита может быть цирроз печени. В редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантный гепатит.

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности обычно развивается через 2—4 недели лечения, особенно при повторном назначении препарата. Часто это нестероидные противовоспалительные препараты, тиреостатики, препараты хинина, противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин) и сульфаниламиды.

Аллергические гепатиты нередко ассоциируются с лихорадкой, сыпью, артритом, кожным васкулитом, эозинофилией, гемолизом (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS-синдром). Может иметь место как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое поражение печени. Клинически отмечается большая вариабельность проявлений: от изолированного острого гепатита умеренной активности до активного гепатита с системными поражениями.

Глава 3. Гепатотоксичность отдельных препаратов

К истинным гепатотоксинам относят гепатотоксины прямого действия (парацетамол) и опосредованного действия — антиметаболиты и родственные соединения, вызывающие поражение гепатоцитов через взаимодействие с процессами метаболизма, формируя цитотоксический (тетрациклин), холестатический (анаболики) или канцерогенный эффект.

3.1. Парацетамол

Токсическая доза парацетамола составляет в среднем 10—20 г, однако для лиц злоупотребляющих алкоголем 5—10 г. При приеме более 15 г у 80% людей развивается тяжелое поражение печени. После приема токсической дозы препарата появляются гастроинтестинальные симптомы острого отравления – тошнота, рвота, анорексия, нередко в сочетании с болью в правом подреберье, которые самопроизвольно исчезают через 0,5—24 часа. Средняя продолжительность улучшения состояния — в среднем 2 суток, после чего манифестируют признаки гепатита с высоким уровнем цитолиза. В 30% случаев развивается ФПН, у 20% – некроз дистальных почечных канальцев. Возможно также токсическое поражение миокарда. Исходом поражения печени может быть как выздоровление, так и смерть. Показатель $pH < 7,3$, протромбиновое время $> 6,5$ с, сывороточный креатинин $> 3,4$ мг/дл или прогрессирование печеночной энцефалопатии до 3—4 стадии указывают на плохой прогноз. При выздоровлении в течение 5—10 дней клинико-лабораторные показатели нормализуются. Возможно, парацетамол вызывает гепатотоксические реакции чаще, чем предполагается. В эксперименте среди добровольцев показано, что назначение парацетамола в терапевтической дозе более 14 дней способствует значительному бессимптомному повышению показателей АЛАТ.

3.2. Антибактериальные препараты

Частота развития лекарственных поражений печени при туберкулезе составляет 15—20%. Максимальное повреждающее действие туберкулостатиков (изониазид + рифампицин) обнаруживали после 12 недель

лечения. Изониазид вызывает гепатоцеллюлярное поражение печени с желтухой у 1% больных (более чем у 2% лиц старше 50 лет) и подъем трансаминаз не менее чем в 3 раза у 10–20%; продолжение приема препарата может привести к развитию фульминантной печеночной недостаточности.

Карбенициллин, оксациллин, амоксициллин/клавуланат могут служить причиной внутрипеченочного холестаза, в то время как для гепатотоксического действия пенициллина более характерен цитоллиз. Эритромицин и сульфаниламиды в некоторых случаях приводят к тяжелому холестатическому или смешанному типу гепатита, медленно разрешающемуся после отмены препарата. Тетрациклины чаще вызывают поражения печени у женщин, особенно в период беременности (описаны ФГ с гепатоцеллюлярными поражениями и острая жировая печень беременных). Левомецетин может быть редкой причиной появления холестаза и желтухи. В литературе описаны случаи ФГ при лечении ципрофлоксацином. Из-за высокого риска развития острой печеночной недостаточности фторхинолон запрещен для использования на фармакологическом рынке. Гепатотоксичность отмечена у нового перорального цефалоспоринового третьего поколения кетолидов, нитрофурантоина. По электронным данным, при использовании телитромицина зарегистрировано 167 случаев острой печеночной недостаточности на 1 млн использовавших этот препарат.

Билиарный сладж может развиваться на фоне приема цеф-триаксона и цефтазидима. В части случаев проявлением лекарственно-индуцированного билиарного сладжа служит приступ желчной колики.

3.3. Противогрибковые препараты

Выраженной гепатотоксичностью обладают кетоконазол, амфотерицин-В, фторцитозин.

3.4. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Практически любой препарат из группы НПВП, включая представителей нового класса — ингибиторов циклооксигеназы-2, может стать причиной поражения печени. Диклофенак обычно вызывает

смешанный цитолитически–холестатический гепатит, чаще в течение первых трех месяцев лечения. Сулиндак служит причиной 25% случаев НПВП–гепатопатии, имеющей черты холестатического или смешанного поражения печени. Ацетилсалициловая кислота в высоких дозах может вызывать умеренный цитолиз или формирование микровезикулярного стеатоза. Фенилбутазон, ибупрофен, пироксикам, нимесулид также обладают гепатотоксичностью.

Ряд НПВП (бромфенак, ибуфенак, беноксапрофен) изъят из употребления из-за случаев тяжелого поражения печени.

3.5. Сердечно-сосудистые препараты

Сердечно-сосудистые препараты с описанной гепатотоксичностью: хинидин (гепатоцеллюлярное поражение), прокаинамид (гепатоцеллюлярное поражение), верапамил, нифедипин (гепатит развивается в течение 2—3 недель от начала лечения, возможно гепатоцеллюлярное холестатическое и смешанное поражение, а также стеатоз), гидралазин (гепатоцеллюлярное поражение), каптоприл, эналаприл (гепатоцеллюлярное поражение), амиодарон (фосфолипидоз) и др. Гепатотоксичностью обладают многие статины, однако доказана безопасность правастатина. Повышенная экскреция липидов в желчь отмечается при назначении фибратов.

3.6. Фитопрепараты

Свыше 100 фитопрепаратов признаны гепатотоксическими, хотя статистический контроль их побочных эффектов существенно затруднен. Установлено, что употребление алкалоидов пирролизидина, входящих в состав некоторых сортов чая, может приводить к развитию вено-окклюзионной болезни.

Глава 4. Методы оценки поражения печени

Ранняя диагностика лекарственных поражений печени представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без

отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, получающих различные лекарственные препараты, а также фитотерапию и препараты альтернативной медицины. В связи с тем что под воздействием лекарств чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, в дифференциальной диагностике с вирусными гепатитами может оказать помощь регистрация повышения активности аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы и лактатдегидрогеназы, хотя эти признаки не патогномоничны.

Поражение печени констатируют при повышении показателя аланинаминотрансферазы (АЛАТ) более чем в три раза, показателя щелочной фосфатазы (ЩФ) – более чем в два раза или общего билирубина более чем в два раза в сочетании с любым повышением показателя АЛАТ или ЩФ.

Тщательно собранный анамнез помогает диагностике. Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного, ишемического гепатита и других форм патологии печени требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики. Существует ряд принципов своевременной диагностики ЛПП. Врач не должен игнорировать минимальные жалобы и симптоматику, возможно, указывающие на поражение печени: тошноту, анорексию, недомогание, слабость, боли в верхнем правом квадранте живота, кожный зуд, желтуху. При подозрении на ЛПП следует оценить результаты функциональных печеночных проб. Необходимо также проанализировать возможность гепатотоксичности используемых рецептурных и безрецептурных ЛП. Прекращение приема ЛП, как правило, способствует быстрой нормализации функции печени, но в некоторых случаях возможна отрицательная динамика на протяжении от нескольких дней до недель после отмены препарата – вплоть до развития ФГ. При повторном приеме ЛП поражение печени развивается быстрее и в более тяжелой форме, однако в ряде случаев благодаря развитию адаптивной

толерантности поражение печени при повторном приеме ЛП может не развиваться.

Для диагностики и дифференциальной диагностики лекарственного поражения печени может потребоваться пункционная биопсия. Наиболее типичные морфологические признаки ЛПП включают гранулемы, значительную примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкую зону демаркации между участком некроза и непораженной паренхимой. Специфические гистологические изменения лекарственных поражений печени отсутствуют. Важный этап диагностики ЛПП — дифференциальная диагностика с другими заболеваниями печени. Для исключения вирусных гепатитов необходимы серологические исследования и ПЦР-диагностика. Следует также провести дифференциальную диагностику с первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, другой билиарной патологией, неалкогольной жировой болезнью печени. Необходимо исключить алкогольное поражение, метаболическую и генетическую этиологию, гемодинамические (ишемические) причины поражения печени: гипотензию, шок, сердечную недостаточность, васкулярную окклюзию и др.

Прогноз ЛПП в разных ситуациях различается, однако при развитии желтухи смертность может достигать 10%. Предпринимались попытки создания шкал для критериев-предикторов и для оценки тяжести и прогноза ЛПП.

Таким образом, частота лекарственных гепатопатий растет, однако рациональное использование лекарственных препаратов, наблюдение за больными и ранняя диагностика гепатотоксичности, своевременная отмена препарата и лечение возникшего поражения печени позволят минимизировать частоту тяжелых ее поражений.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Заболевание печени и желчных путей //Рус. мед. Журнал. – 2015. - №9. – С. 13-14.
2. Лекарственные поражения печени :учебное пособие для слушателей / С.С. Бауков, А.В. Гордиенко – СПб: ВМедиа, 2016. – 160 с.
3. Новиков В.Е. Фармакология гепатопротекторов // Обзор книн. Фармакол. Лекарственной терапии. – 2015. Т. 4, №1. – С. 2 – 20.

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

КАФЕДРА

Кафедра кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Рецензия <доц. КМН Кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО Анисимова Елена Николаевна > на реферат ординатора первого года обучения специальности Клиническая лабораторная диагностика <Николаевой Аси Андреевны > по теме: <Лекарственные гепатиты. Методы оценки >.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности Клиническая лабораторная диагностика :

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 10.11.2017

Подпись рецензента:

Подпись ординатора: