

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
СРЕДНЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
СВЕРДЛОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

# Лекарственные поражения печени

(учебно-наглядное пособие)

Исполнитель: Иванова С. Ю.

Руководители: Ушакова Т. Г.,

преподаватель

фармакологии  
Карпушенко О.

И.,

преподаватель  
клинической  
фармакологии

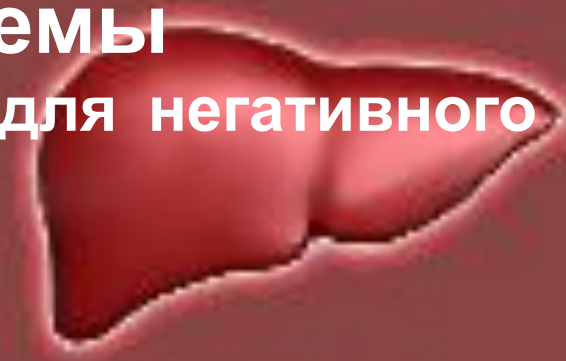
Екатеринбург 2011





# Актуальность проблемы

- Печень – наиболее уязвимый орган для негативного действия ЛС
- Практически все ЛС гепатотоксичны  
(лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций организма)\*
- Бесконтрольное применение ЛС
- Назначение препаратов без учета индивидуальных особенностей пациента
- Отсутствие возможности отказаться от применения токсичных препаратов этиологической направленности
- Сложность постановки диагноза
- Трудность усвоения студентами материала





## Цель разработки пособия:

сделать учебный материал для студентов  
в доступной и понятной форме

## Задачи:

- Разработать электронную версию представленной темы в виде презентации
- Провести анализ применения НПВС студентами
- Углубить знания по анатомии печени и определить ее значение в метаболизме ЛС
- Провести анализ действия ЛС на печень
- Изучить вопрос трансплантации печени
- Рассмотреть способы защиты печени и меры профилактики лекарственных поражений



# Анализ применения НПВС студентами

**Цель исследования:** изучение предпочтений студентов при спонтанном приеме ЛС и информированность о последствиях этого

**Объект исследования:** студенты медицинского колледжа (17-25 лет)

**Предмет исследования:** мнение студентов о возможностях бытового приема НПВС с целью снижения температуры и обезболивания

**Метод исследования:** анкетный опрос

**Гипотеза:** студенты мало информированы о последствиях безграмотного применения НПВС, что негативно сказывается на их здоровье

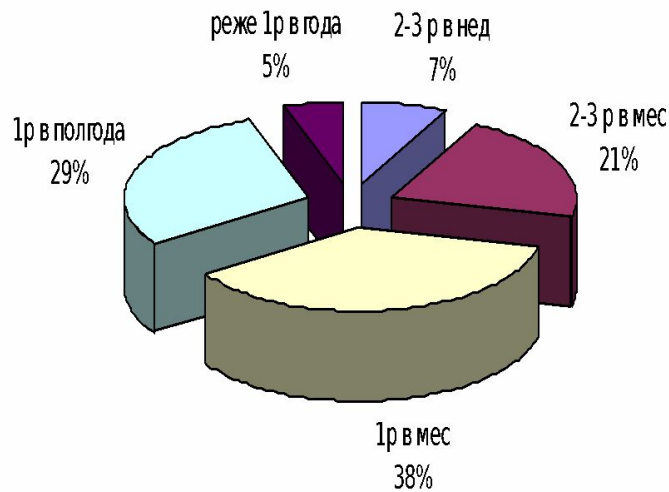
## АНКЕТА

1. Наличие препаратов в домашней аптечке
2. Частота приема
3. Причина приема препаратов

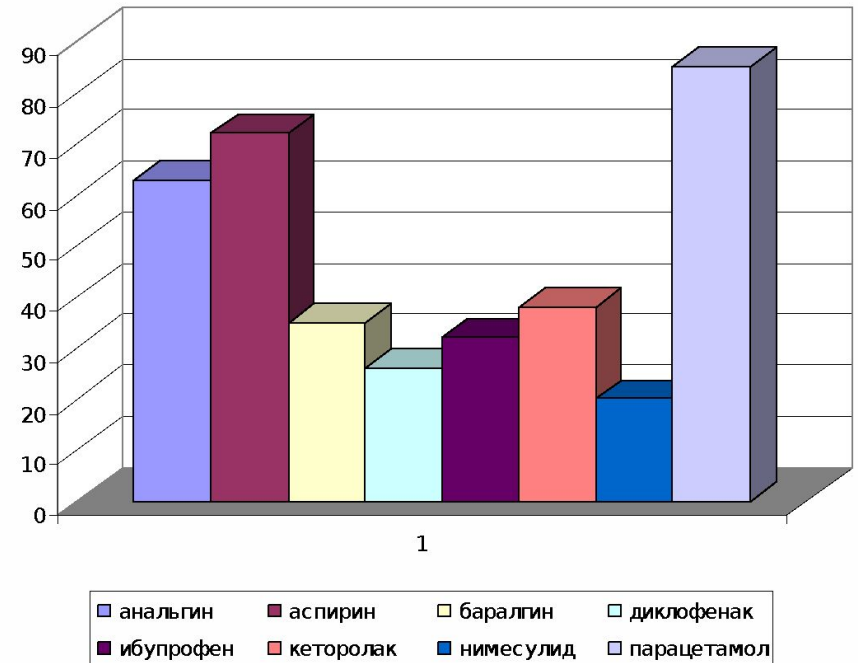


# Результаты анкетирования

## Частота приема НПВС




## Выбор препарата из группы НПВС



## Выводы:

- 42% студентов не имеют представления о побочных эффектах
- принимают препараты симптоматически
- достаточно часто: несколько раз в месяц

Препараты из группы НПВС являются одними из наиболее токсичных!



**Печень – самая крупная железа организма, получает по системе воротной вены кровь от органов ЖКТ, содержащую питательные и токсические вещества**

## **Функции печени**

### **Общесоматическая**

участие в обмене белков, липидов, углеводов, витаминов, микроэлементов, лекарственных веществ

### **стратегическая (барьерная)**

- защитная – фагоцитоз, разрушение м/о, токсинов, иммунных комплексов
- обезвреживающая - снижение токсичности вещ-в

### **секреторная**

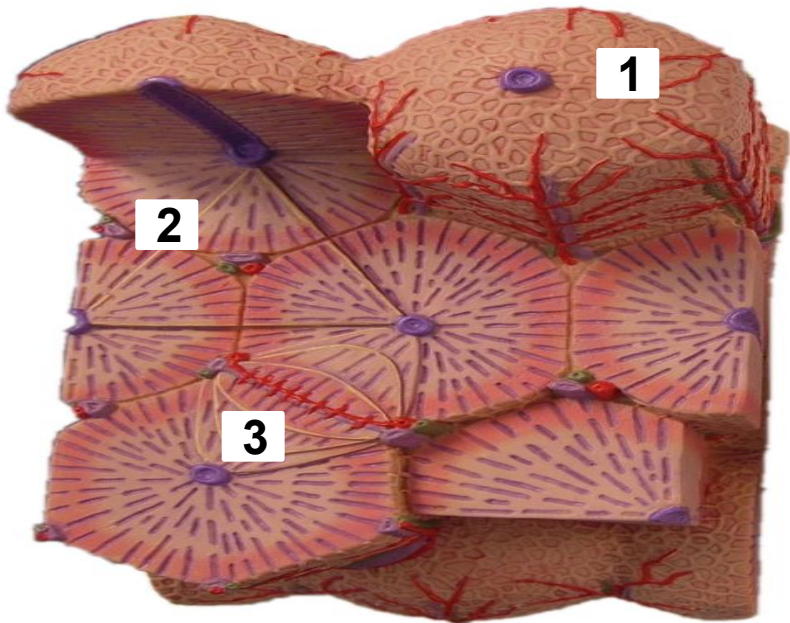
- экзокринная - выделение в 12-п.к. желчи
- эндокринная - поступление в кровь синтезированных и метаболитически преобразованных продуктов



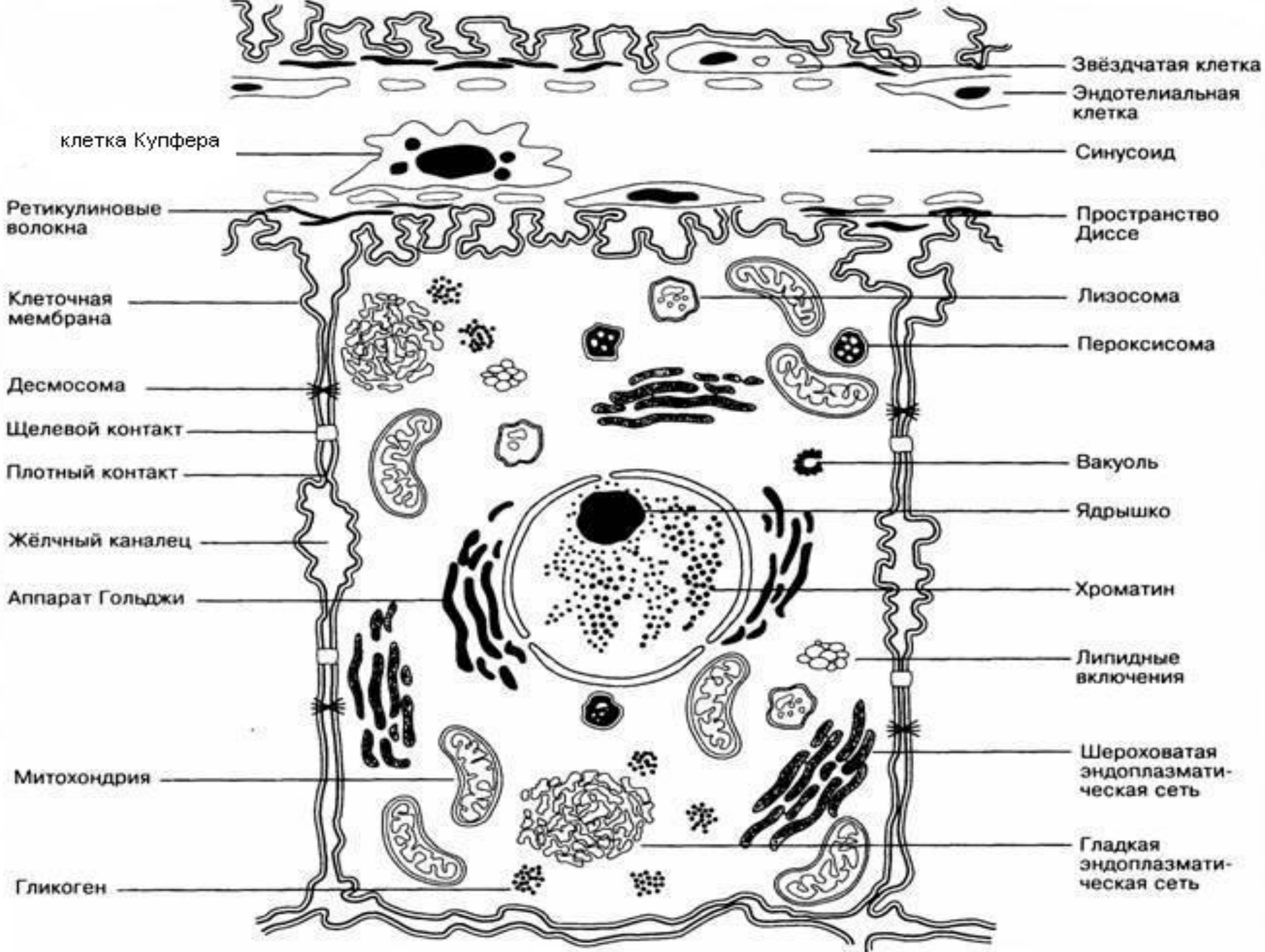


# Печеночная долька – структурно-функциональная единица печени

1. Классическая долька - триада, синусоидные капилляры, центральная вена → эндокринная функция
2. Портальная долька - вершина – центральные вены, центр – триада → экзогенная функция
3. Печеночный ацинус - эллипс или ромбовидная форма двух смежных классических долек между центральными венами → регенерация

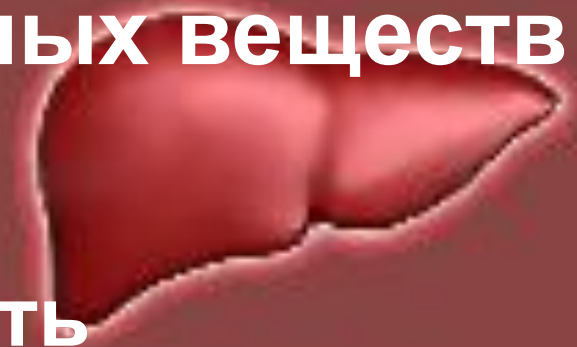








# Метаболизм лекарственных веществ



Метаболизм (биологическая трансформация) – совокупность превращений лекарств, способствующих инактивации молекул лекарственных веществ и превращение их в соединения, пригодные для выведения из организма

**Печень – главный орган метаболизма лекарственных средств.**

# Схема метаболизма ЛС в организме

лекарственное средство

введение в организм

биотрансформация

реакции I фазы  
P450

реакции II фазы

окисление

гидролиз

восстановление

конъюгация с эндогенными веществами  
(глюкуроновая кислота, аминокислоты, серная кислота и др.)

метаболиты

конъюгаты

Неизмененное лекарство

выведение – экскреция  
(метаболитов, конъюгатов, неизмененного лекарства)



# Влияние ЛС на процессы метаболизма в печени

Л  
С

Усиливают  
(индуцируют)  
синтез  
микросомальны  
х ферментов



Повышение  
интенсивности  
биотранформац  
ии ЛВ



Снижение  
активности ЛС

Угнетают  
(ингибируют)  
синтез  
микросомальны  
х ферментов



Снижение  
степени  
активности  
процессов  
биотранформац  
ии



Усиление  
активности  
лекарств и  
продолгирован  
ность действия



# Механизмы гибели гепатоцитов



## Химические:

(прямое токсическое действие)

- Повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета
- Дисфункция митохондрий
- Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза
- Активация ферментов деградации веществ
- Окислительный стресс

## Иммунные:

- Иммуноаллергическая гепатотоксичность (идиосинкразия)
- Цитотоксичность лимфоцитов
- Цитокины
- Система комплемента
- Клеточная кооперация



# Классификация лекарственных поражений печени\*

**Острый некроз печени**

противогерпетические, НПВС, «защищенные» пенициллины, противогрибковые

**Холестааз**

САП, препараты интерферонов, ингибиторы АПФ, статины

**Жировая дистрофия печени**

Тетрациклины, НПВС, глюкокортикостероиды

**Хронический активный гепатит**

Нитрофураны, противотуберкулезные препараты, НПВС, САП



**Фиброз**

**Высокие дозы вит. А,  
цитостатики**

**Расширение  
синусоидных  
капилляров,  
веноокклюзия**

**Пероральные  
контрацептивы, БАД**

**Опухоли печени**

**Пероральные  
контрацептивы**

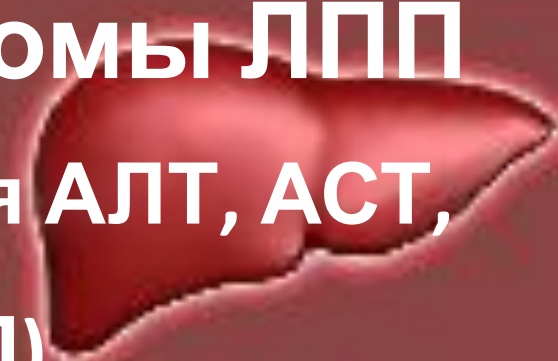
**Застой в желчном  
пузыре (сладж  
синдром)**

**Цефалоспорины**

\* Шерлок Ш., Доули Дж., 1999



# Биохимические синдромы ЛПП

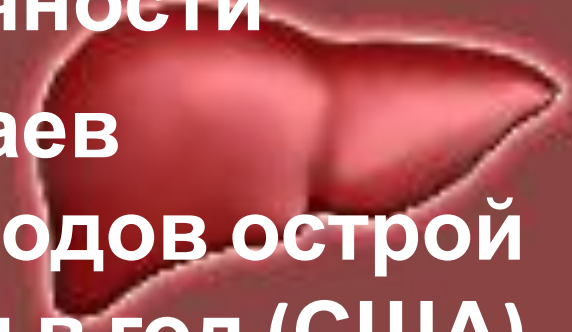


- цитолиза (повышение уровня АЛТ, АСТ, возможно билирубина и ГГТП)
- холестаза (повышение уровня ГГТП и ЩФ)
- иммунного воспаления (повышение уровня АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глобулинов и ЦИК)
- печеночно-клеточной недостаточности (снижение ПТИ и уровня альбуминов)





## «Лидеры» гепатотоксичности

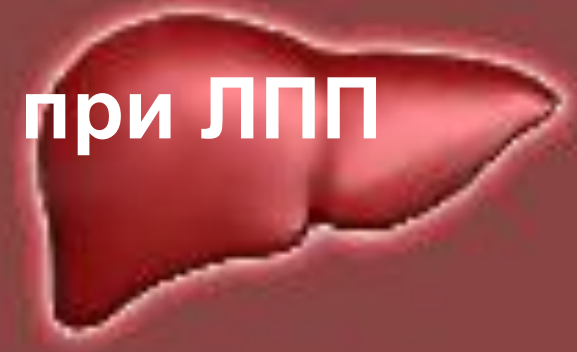


- Парацетамол (41% всех случаев гепатотоксичности) 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год (США)
- Противомикробные препараты:  
Амоксициллин – клавуланат,  
Доксициклин, Эритромицин,  
Рифампицин, Фуразолидон, Ко-  
тримоксазол, Флуконазол, Ганцикловир,  
Албендазол, Изониазид
- Фитопрепараты – в странах Азии (Кава-кава, Окопник, Чапарель, Генциан, Дубровник, Валериана)\*





# Группы ЛС, применяемые при ЛПП



- Гепатопротекторы
- Глюкокортикоиды
- Средства, повышающие дезинтоксикационную функцию печени:  
антидоты при передозировке парацетамола (ацетилцистеин),  
секвестранты желчных кислот (холестирамин)
- Средства, влияющие на процессы тканевого обмена  
(витамины, аминокислоты)





## Механизм:

- Стимулируют синтез структурных и функциональных белков и фосфолипидов (стабилизация клеточных мембран)
- Предотвращают потерю компонентов клетки (печеночных ферментов)
- Ускоряют регенерацию клеток печени
- Тормозят проникновение в клетку токсических веществ



## Показания:

- Токсические гепатиты (лекарственный, алкогольный)
- Вирусные гепатиты
- Жировой гепатоз
- Цирроз печени



# Гепатопротекторы

## 1. Содержащие эссенциальные фосфолипиды:

**ЭССЛИВЕР      ЭССЕНЦИАЛЕ      ФОСФОГЛИВ**

## 2. Растительного происхождения:

**КАРСИЛ      СИЛИБОР      ГЕПАБЕНЕ      ЛИВ-52**

## 3. Аминокислоты и их производные:

**ГЕПТРАЛ      ГЕПА-МЕРЦ**

## 4. Органопрепараты животного происхождения:

**СИРЕПАР      ГЕПАТОСАН**

## 5. Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения:

**ВИТАМИНЫ Е, С      К-ТА ЛИПОЕВАЯ**

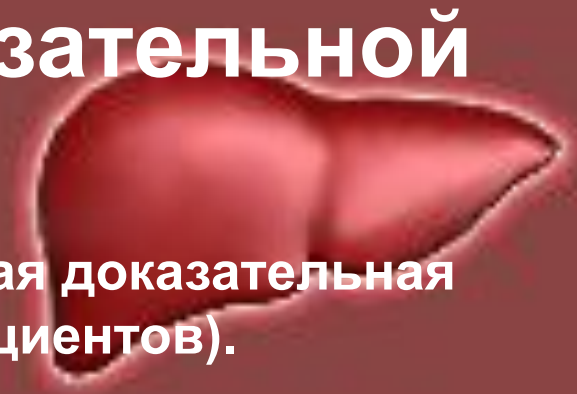
## 6. Препараты разных групп:

**УРСОСАН**





# Гепатопротекторы в доказательной медицине



□ **Эссенциальные фосфолипиды**: самая высокая доказательная база (186 клинических исследований, 1206 пациентов).

При сравнительном анализе препаратов показано наличие различных механизмов биологической активности и побочного действия\*:

**«Эссенциале Форте Н»** - однокомпонентный препарат с высоким содержанием фосфатидилхолина - (1368мг/капсулу), основной механизм активности которого – восстановление клеточных мембран печени

**«Эссливер Форте»** - невысокое содержание ФХ (522мг/капсулу), активность которого дополняет комплекс витаминов группы В. Длительный прием – возможная причина аллергических реакций

**«Фосфоглив»** - невысокое содержание ФХ (507-616мг/капсулу), активность которого дополняет глицирризиновая кислота. При прием больше 6 недель – симптомы интоксикации

\* Василенко И. А. //Российский медицинский журнал.-2010.-№4.-С.5-11.





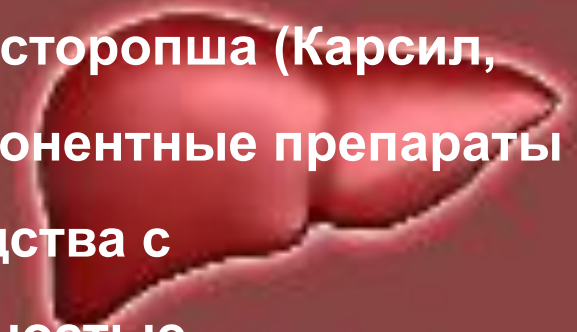
**Гептрал:** после трансплантации по поводу цирроза печени общая летальность 30% в группе плацебо и 16% в группе с гептралом



**Урсосан:** единственный обладающий литолитическим действием (возможен прием при наличии камней до 2 см); снижает частоту развития варикозно-расширенных вен пищевода с 58 до 16%; уменьшает кожный зуд; длительный прием при стеатозе, алкогольно-вирусных поражениях печени в дозе 12-15мг/кг/сут на протяжении 6-12 месяцев сопровождается достоверным улучшением гистологической картины и биохимических печеночных показателей; является безопасным препаратом



**Препараты растительного происхождения:** расторопша (Карсил, Гепабене), масло из семян тыквы, многокомпонентные препараты из индийских (Лив-52) и китайский трав – средства с предполагаемой, но не доказанной эффективностью

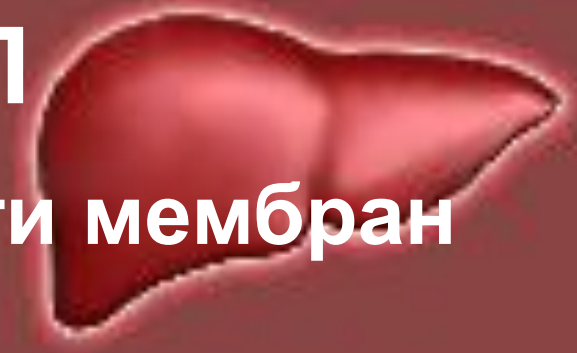


- Гидролизаты печени крупного рогатого скота (Сирепар, Гепатосан)** – средства с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для человека (коровье бешенство)
- Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения** – исследования не показали какого-либо улучшения в изменении шкалы фиброза по сравнению с плацебо\*

\* Ткач С. М. // Здоровье Украины.-2009. – №6 .– С. 7–10.



# Эффекты ЭФЛ

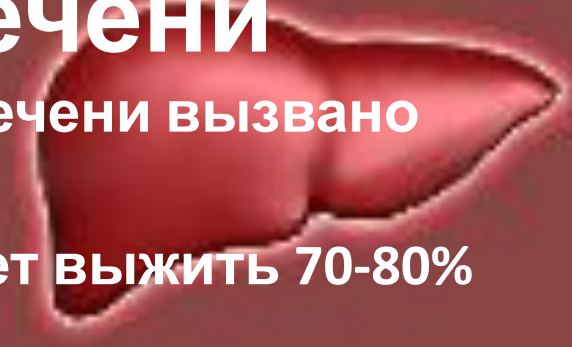


- Восстановление целостности мембран гепатоцитов
- Антиоксидантный
- Противовоспалительный
- Антифибротический
- Восстановление работы ферментных систем в гепатоците
- Снижение всасывания холестерина в кишечнике

# Трансплантация печени

В США более половины всех пересадок печени вызвано передозировкой парацетамола

Своевременная трансплантация позволяет выжить 70-80% пациентов\*



## Факторы, учитывающиеся при трансплантации:

- Возраст
- Протромбиновое время
- Общий билирубин
- Уровень креатинина
- МНО (Международное нормализованное отношение)
- Причины поражения печени (идиосинкразия, галотановый гепатит и другое)
- Продолжительность желтухи\*\*

\* Буеверов А. «Парацетамор» // АИФ N7 2011,с. 38

\*\* Шульпекова Ю.// Врач, 2010, спец. Выпуск с.4-8.



# Профилактика гепатотоксичности

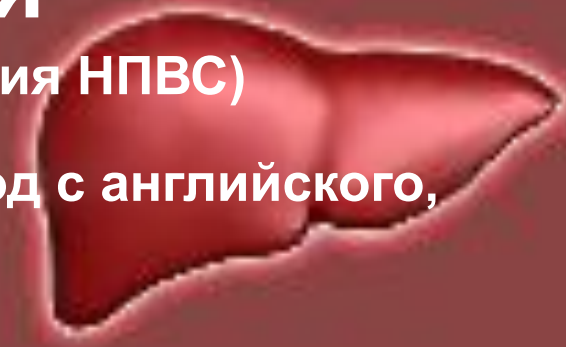


- Рациональная фармакотерапия (исключить гепатотоксичные ЛС)
- Исключение полипрагмазии
- Ограничение симптоматической терапии
- Контроль трансаминаз (отмена препарата при повышении уровня ТАС более чем в 2-3 раза)
- Исключить прием алкоголя одновременно с ЛС
- Осторожность при назначении препаратов пожилым людям и детям
- Не применять ЛС без рекомендации врача-фотодерматолога



# Новизна пособия

- Проведение исследования (анализ применения НПВС)
- Работа с видео-ресурсами Интернета: перевод с английского, озвучивание, монтаж
- Систематизация материала в пособие, адаптированного для студентов, медицинского персонала и населения



## Перспективы применения

- в курсе «Фармакология», «Клиническая фармакология», «Терапия», «Сестринское дело в терапии», «Гериатрия»
- в профилактической работе с населением
- в качестве информационного пособия для среднего медицинского персонала



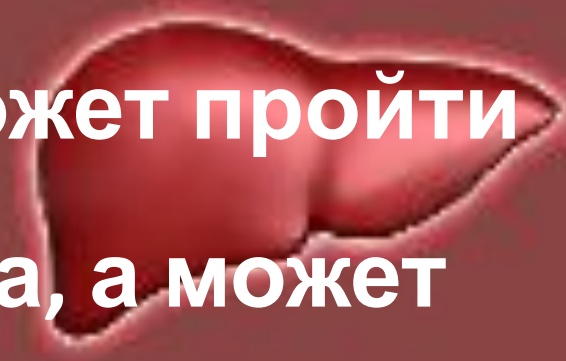
# Заключение



- При назначении ЛС необходимо постоянно взвешивать соотношение «риск – польза»
- Учитывать гепатотоксичность ЛС, совместимость вводимых препаратов
- Учитывать наличие сопутствующих заболеваний печени и исполнительных органов
- Любое побочное действие ЛС



**Медицинская ошибка может пройти  
бесследно для пациента, а может  
привести к трагическим  
последствиям!**

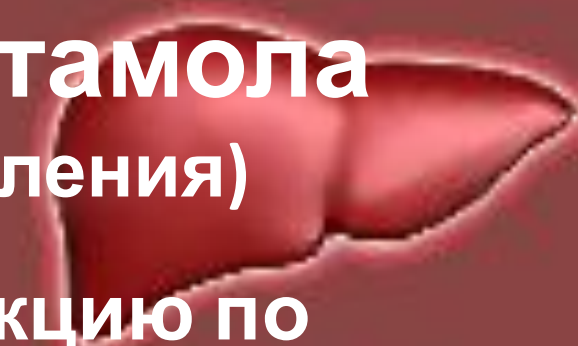


**Предотвратить ошибки  
медработника поможет глубокое  
изучение фармакологии и смежных  
дисциплин, а также**





# Применение парацетамола (рекомендации для населения)



- Тщательно изучайте инструкцию по составу ЛС, кратности приема, максимально допустимой дозе
- Ведите дневник приема парацетамола
- Никогда не принимайте одновременно более одного ЛС с парацетамолом
- Никогда не сочетайте парацетамол с алкоголем



**Без здоровой печени нет  
полноценной жизни!**