

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

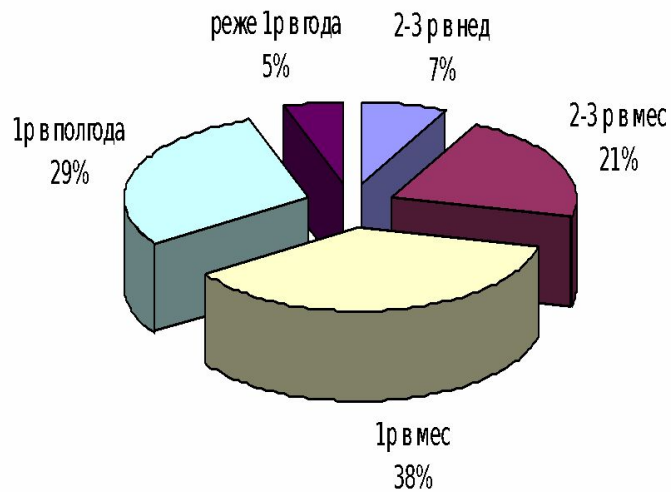
АНКЕТА

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

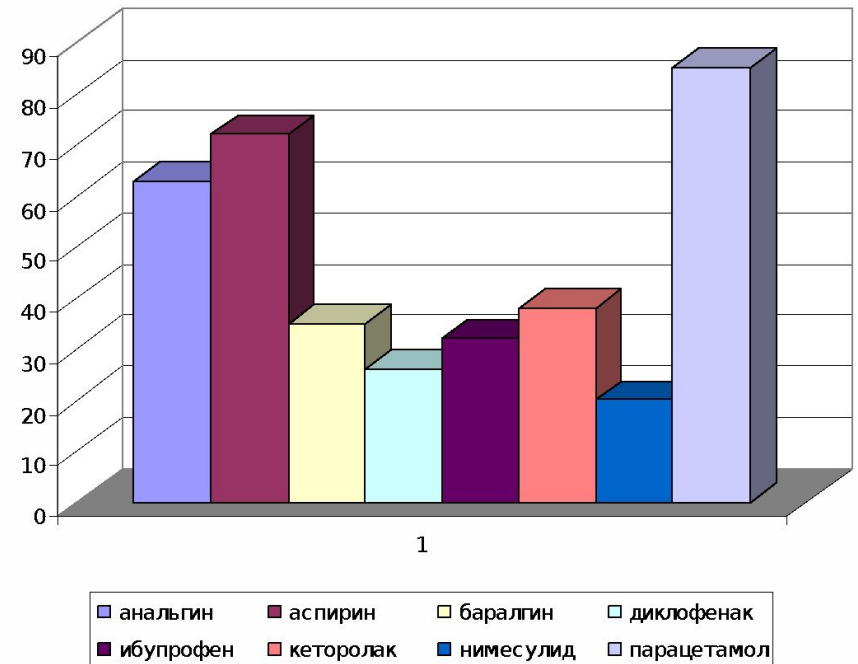


Результаты анкетирования

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

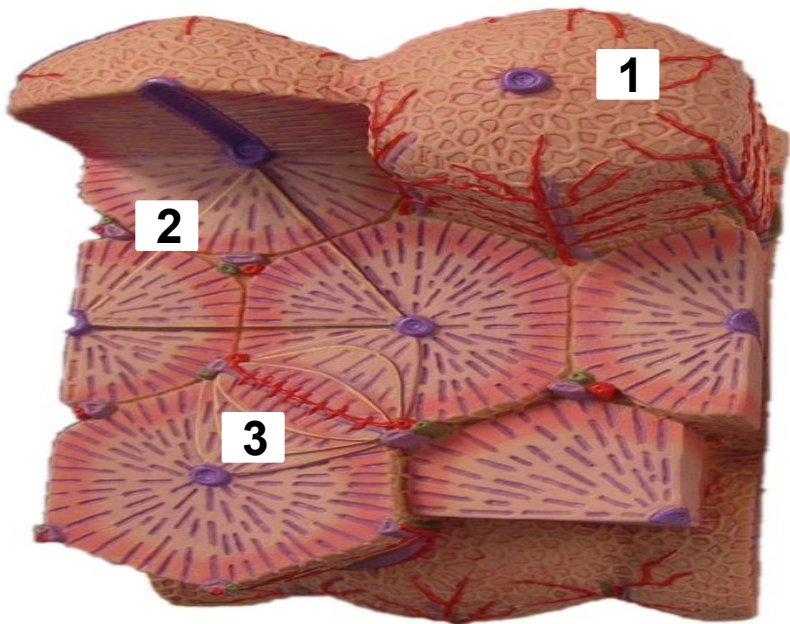
- экзокринная - выделение в 12-п.к. желчи
- эндокринная - поступление в кровь синтезированных и метаболитически преобразованных продуктов

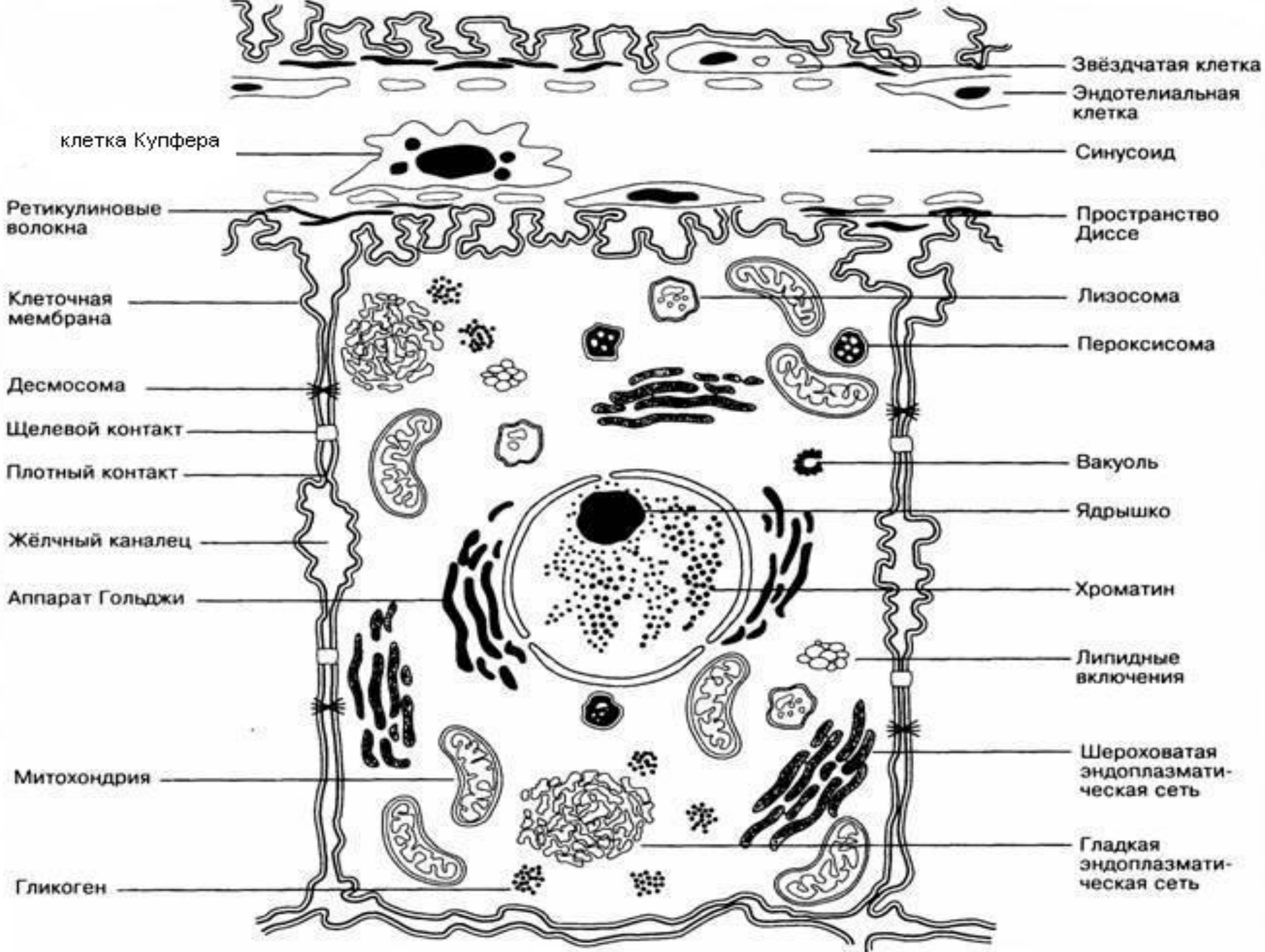




Печеночная долька – структурно-функциональная единица печени

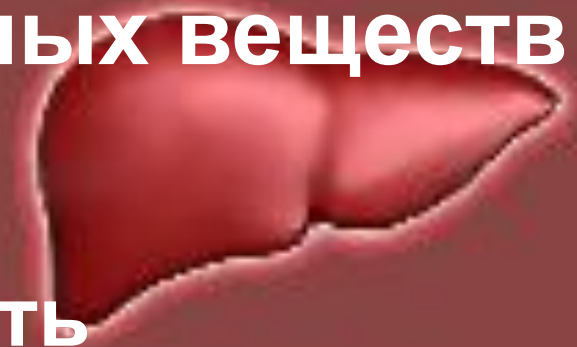
1. Классическая долька - триада, синусоидные капилляры, центральная вена → эндокринная функция
2. Портальная долька - вершина – центральные вены, центр – триада → экзогенная функция
3. Печеночный ацинус - эллипс или ромбовидная форма двух смежных классических долек между центральными венами → регенерация







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





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

Холестаза

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**

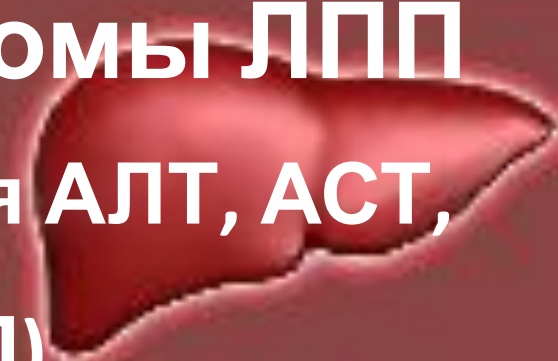
**Застой в желчном
пузыре (сладж
синдром)**

Цефалоспорины

* Шерлок Ш., Доули Дж., 1999



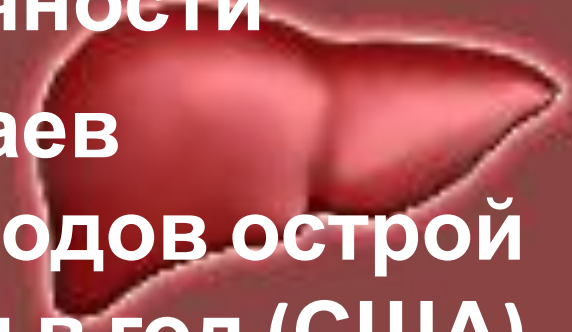
Биохимические синдромы ЛПП



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



«Лидеры» гепатотоксичности

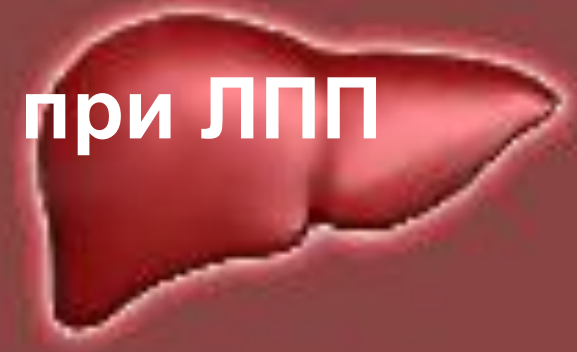


- Парацетамол (41% всех случаев гепатотоксичности) 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год (США)
- Противомикробные препараты:
Амоксициллин – клавуланат,
Доксициклин, Эритромицин,
Рифампицин, Фуразолидон, Ко-
тримоксазол, Флуконазол, Ганцикловир,
Албендазол, Изониазид
- Фитопрепараты – 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

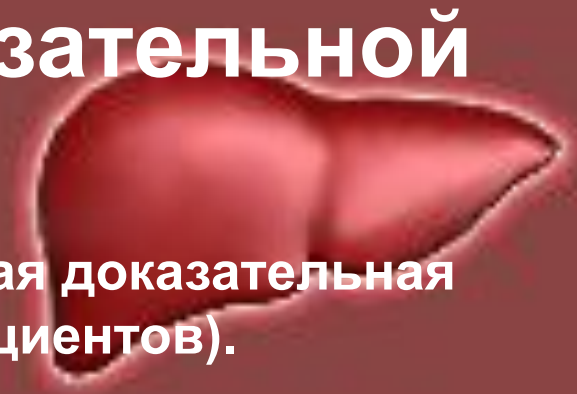
6. Препараты разных групп:

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.



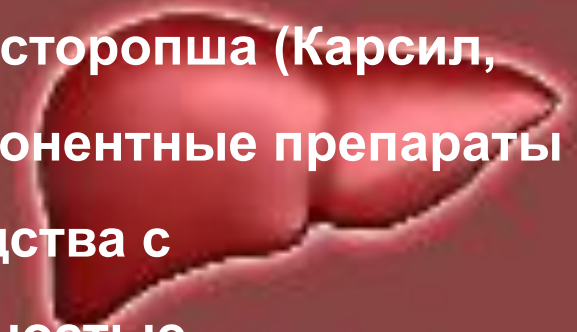
Гептрал: после трансплантации по поводу цирроза печени общая летальность 30% в группе плацебо и 16% в группе с гептралом



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

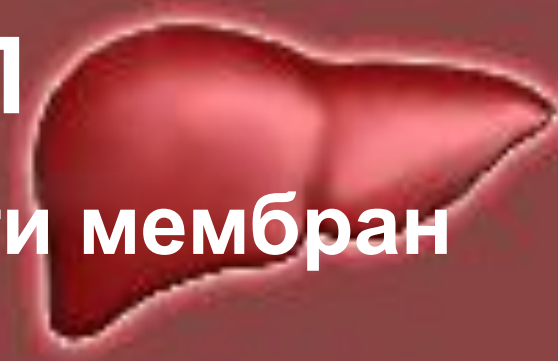


- Гидролизаты печени крупного рогатого скота (Сирепар, Гепатосан)** – средства с недоказанной эффективностью и большой потенциальной опасностью для человека (коровье бешенство)
- Витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения** – исследования не показали какого-либо улучшения в изменении шкалы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

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



Эффекты ЭФЛ

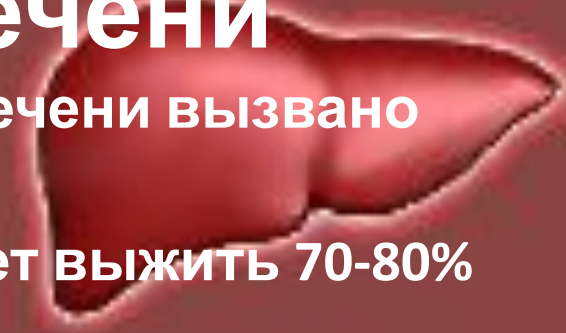


- Восстановление целостности мембран гепатоцитов
- Антиоксидантный
- Противовоспалительный
- Антифибротический
- Восстановление работы ферментных систем в гепатоците
- Снижение всасывания холестерина в кишечнике

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

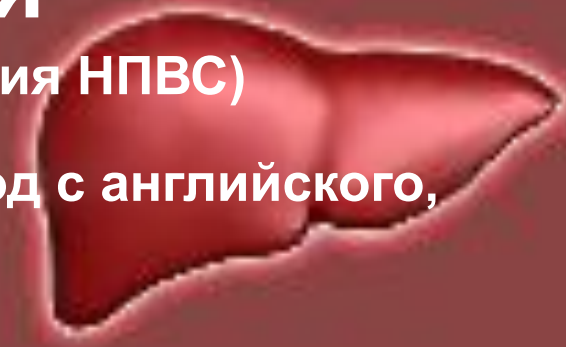


- Рациональная фармакотерапия (исключить гепатотоксичные ЛС)
- Исключение полипрагмазии
- Ограничение симптоматической терапии
- Контроль трансаминаз (отмена препарата при повышении уровня ТАС более чем в 2-3 раза)
- Исключить прием алкоголя одновременно с ЛС
- Осторожность при назначении препаратов 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



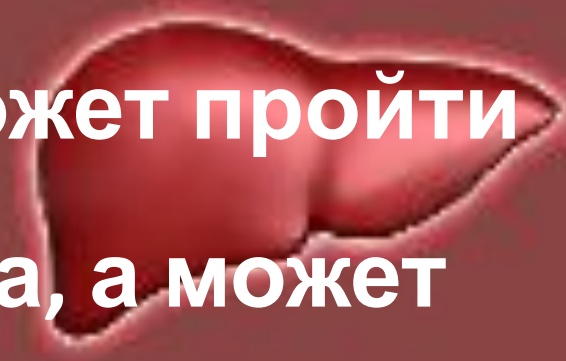
Заключение



- 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



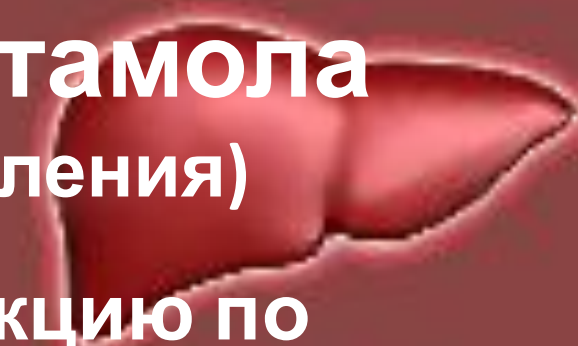
**Медицинская ошибка может пройти
бесследно для пациента, а может
привести к трагическим
последствиям!**



**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!**