
Раздел Медицинские науки

44 (Ноябрь) 2020

**ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ОДНА ИЗ ПРОБЛЕМ
СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Хайдаров Мусо Мухаммадиевич

ассистент кафедры клинической фармакологии

Мурадова Раиля Рустамовна

ассистент кафедры клинической фармакологии

Самаркандский государственный медицинский институт, Узбекистан, г. Самарканд

Аннотация. Статья посвящена обзору гепатотоксичных препаратов, наиболее часто используемых в медицинской практике, механизму их гепатотоксичности и мерам по ее снижению.

Ключевые слова: гепатотоксичность, механизмы гепатотоксичности, лекарственные препараты.

Проблема лекарственной гепатотоксичности занимает важное место в клинической практике не только гастроэнтерологов и гепатологов, но и врачей всех специальностей, занимающихся лечебной работой. Возможность развития лекарственного поражения печени надо иметь ввиду при назначении практически любого медикаментозного средства как при отсутствии первичного заболевания данного органа, так, особенно, и при его наличии. Гепатотоксичность (токсичность для печени) — это свойство химических веществ, действующих на организм немеханическим путём, вызывать структурно-функциональные нарушения печени. Печень — орган, обладающий уникальной способностью выводить из организма все шлаки, отработанные вредные вещества, яды, алкоголь, лекарства. Кроме того, она имеет значительные регенеративные возможности, то есть может восстанавливаться после повреждений. Тем не менее, при чрезмерных токсических нагрузках, к которым относятся лекарственные препараты, резервные возможности печени по восстановлению собственных клеток истощаются, что может привести к острым повреждениям её паренхимы и к возникновению болезней.

Печень состоит из множества клеток, выполняющих разнообразные функции, в том числе обеззараживающую и дезинтоксикационную. Попавшие в организм вредные вещества, путём превращения их в неактивные метаболиты, удаляются с желчью. В процессе очищения

крови от вредных веществ, десятки сложных химических реакций протекают в печёночной ткани. При нарушении процессов детоксикации печень может повреждаться. Некоторые продукты метаболизма являются более токсичными, чем сами лекарства изначально.

Печень играет главную роль в биотрансформации и клиренсе (удалении из организма) многих химических веществ, и поэтому чувствительна к токсическим воздействиям лекарственных веществ, ксенобиотиков и к окислительному стрессу. Печень также является органом, высокочувствительным к кислородному голоданию, и может страдать при приёме лекарственных веществ, снижающих печёночный кровоток. Некоторые лекарственные вещества при передозировке и иногда даже при приеме в терапевтических дозах могут оказывать повреждающее воздействие на печень. Вещества, которые вызывают повреждения печени, называются гепатотоксичными (гепатотоксическими) веществами (*гепатотоксинами*). Очищает наш организм от любых попадающих в него веществ, в том числе выводит из него "отслужившие" лекарства, наша печень. Чем больше разных лекарств мы принимаем, чем легкомысленнее относимся к дозировкам, графику и длительности приема, тем выше риск, что орган перестанет справляться со своими функциями. В мире известно 1000 препаратов, обладающих так называемым гепатотоксическим эффектом, проще говоря, плохо влияющих на печень. Тяжелые реакции при приеме лекарств, связанные с печенью, составляют до 10% от всех негативных побочных проявлений. Перечислим некоторые гепатотоксичные препараты, то есть лекарства, потенциально способные вызвать лекарственные повреждения печени:

1. Парацетамол и его аналоги, в том числе комбинированные и порошковые смеси на его основе. Применяемые при ОРЗ и простуде, без всякого назначения врача, в больших дозах могут вызвать поражение печени у предрасположенных лиц. Особенно опасно сочетать одновременный приём различных препаратов, содержащих парацетамол, продающихся в аптеке под разными названиями (панadol, эффералган, цефекон, терафлю, колдрекс), когда есть опасность превысить дозу этого лекарства в несколько раз.
2. Анальгетики (анальгин, баралгин, триган, цитрамон, пенталгин, седалгин и другие).
3. НПВС-препараты (ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак, вольтарен, кеторол).
4. Антибиотики (пенициллинового ряда, цефалоспорины, тетрациклины, макролиды).
5. Седативные и транквилизаторы (феназепам), аминазин.
6. Противосудорожные (карбамазепин).
7. Антидепрессанты (амитриптилин).
8. Цитостатические препараты (метотрексат, азатиоприн, циклофосфан).
9. Анаболические стероиды в больших дозах, андрогены, контрацептивные средства.

10. Противодиабетические лекарства.

11. Противоопухолевые препараты.

12. Метилдофа и другие препараты, применяемые при гипертонии (мочегонные, ингибиторы АПФ).

13. Амiodарон (кордарон) и другие антиаритмические лекарственные средства.

14. Статины (аторвастатин, симвастатин), применяемые при повышении уровня холестерина.

Одной из важнейших проблем современной клинической медицины является успешное купирование боли, которая является основным проявлением многих заболеваний. В большинстве случаев резкое снижение качества жизни пациента связано именно с этим тягостным чувством (вплоть до развития суицидальных мыслей). Это положение привело к широкому использованию клиницистами различных обезболивающих препаратов. Лидирующую позицию в этом отношении в клинической практике врачей разных специальностей занимают НПВП. Фармакологический аспект действия НПВП связан с блокадой активности фермента циклооксигеназы и подавлением синтеза простагландинов (важнейших медиаторов боли и воспаления). Помимо клинической эффективности широкое применение данной группы препаратов обусловлено как удобством их практического применения со стороны пациентов, так и относительно невысокой стоимостью. Хотя наиболее широкое использование НПВП нашли в ревматологической практике, с течением времени поле их применения постоянно расширяется. Например, в настоящее время НПВП прочно вошли в общепризнанные схемы лечения болевой формы хронического панкреатита.

Суммарная оценка результатов проведения 5 крупнейших популяционных исследований в США, охватывавших в общей сложности около одного миллиона пациентов, продемонстрировала что частота гепатотоксических реакций возникающих на фоне применения рассматриваемой группы препаратов относительно низка и составляет 1 случай на 10000 пациентов-лет. Причем наиболее часто гепатотоксические реакции развивались при использовании сулиндака (в 5-10 раз чаще, чем при применении других НПВП). Кроме того, анализ случаев НПВС-ассоциированных случаев гепатотоксичности подтвердил прямую зависимость развития данного типа поражений печени от длительности лечения. Каково же реальное значение влияния некоторых селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ-2 ингибиторов) на развитие таких нежелательных эффектов лекарственной терапии как гепатотоксические реакции? Необходимо оговорить, что данный класс лекарственных препаратов создан исключительно для уменьшения негативного воздействия лечения на органы желудочно-кишечного тракта. Огромное практическое значение имеет выяснение истинной роли ЦОГ-2 ингибиторов в развитии гепатотоксических реакций, в частности широко

представленного на отечественном рынке препарата нимесулид. Синтезированный в начале 80-х годов прошлого века, препарат обладает хорошей биодоступностью, быстро всасывается из кишечника. Практически весь нимесулид метаболизируется в печени, только 1-3% препарата выводится в неизменном виде через почки. Препарат оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Помимо обратимого ингибирования ЦОГ-2, эффект действия препарата определяется блокадой фосфодиэстеразы, ингибированием действия металлопротеиназ, снижением активности свободных радикалов кислорода. К наиболее важным преимуществам препарата относится достоверно меньшее развитие на фоне его приема НПВП-индуцированных гастродуоденальных эрозий и язв. Первые сообщения о возможном гепатотоксическом действии нимесулида относятся к 90-м годам прошлого века.

Клиническая практика и диалектика подтверждают положение о том, что наиболее безобидными в аспекте развития осложнений медикаментозной терапии оказываются малоэффективные или совсем неэффективные лекарства. В то же время, при использовании современных препаратов, доказавших свою высокую эффективность, всегда можно ожидать тех или иных, подчас и весьма серьезных, осложнений лекарственной терапии. В конечном счете, определять решение врача о выборе препарата, помимо других многочисленных аспектов, должно возможное соотношение пользы/риска для пациента. С этих позиций, возможность применения врачами нимесулида, высокоэффективного препарата, почти в 2 раза снижающего риск развития тяжелых гастродуоденальных осложнений по сравнению с другими НПВП, представляется вполне клинически обоснованной. В каждом конкретном клиническом случае следует оценивать возможную пользу и возможный вред назначения препарата, учитывая индивидуальные особенности больного (аллергологический анамнез, состояние печени, другие сопутствующие заболевания и их лечение), а также определить оптимальную длительность лекарственной терапии. В начале 21 века врачебное сообщество имеет все основания, пользуясь успехами доказательной медицины, реально оценивать преимущества и недостатки тех или иных методов исследования и лекарственных средств, не поддаваясь при обсуждении вопроса излишней эмоциональности или доверчивости.

Список литературы:

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под.ред. Ивашкина В.Т., Комарова Ф.И., Рапопорта С.И. - М.: Издательский дом "М-Вести", 2001. - 458 с.
2. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, BerlinChemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. Научн. Практ.

Ревматол., 2003, 1, 45-48

3. Муравьев Ю.В. Гепатотоксичны ли нестероидные противовоспалительные препараты? Научн. Практ. Ревматол. 2002, 4, 36-41.
4. Подымова С. Д. Болезни печени.-М.: "Медицина" 1998. - 704 с.
5. Alegria P., Lebrei L., Chagas C. Celecoxib-induced cholestatichepatotoxicity in a patient with cirrosis. Ann. Inter. Med., 2002, 137, 75 (abstract).
6. Boelsterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. DrugSaf. 2002, 25, 633 - 648.
7. Huster D., Schubert C., Berr F. et al. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: treatment with molecular absorbent recycling system (MARS). J. Hepatol., 2002, 37, 413-414 (abstract).
8. Leite A., Sipahi A., Damiao A., et al. Protective effect of metronidazole on uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation induced by NSAID: a new mechanism. GUT, 2001,48, 163-167.
9. Rodrigo L., de Francisco R., Perez-Pariente J., et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. Scand J Gastroenterol., 2002, 37, 1341 - 1343 (abstract).
10. Weiss P., Mouallem M., Bruck R., et al. Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure. Isr. Med. Ass. J., 1999, 1, 89-91 (abstract)
11. Клиническая фармакология. Мавлянов И.Р., Кац П.С. 2012.

ISSN 2541-9250

НАУКА ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ВРЕМЕНИ

Международный научный журнал

Ежемесячное научное издание

№11 (44) 2020

ISSN 2541-9250



9 772541 925005 >

Библиографическое описание статьи:

Лим М.В. Гепатотоксичность лекарственных средств как одна из проблем современной медицины // Наука через призму времени. – 2020. – №11 (44). – с. 46-49

<http://www.naupri.ru/journal/2724>



© Лим М.В., 2020

© Редакция научного журнала «Наука через призму времени», 2020