

Приложение 5: Печеночная недостаточность

Заболевания печени могут изменять ответ на лекарственные средства. Однако, печеночный резерв велик и заболевание печени должно быть достаточно тяжелым, чтобы начали проявляться значительные изменения в метаболизме лекарственного средства. Способность элиминировать специфическое лекарственное средство может коррелировать, а может, и нет, с синтетической функцией печени, например с продукцией альбумина или факторов свертывания, эта способность имеет тенденцию к снижению при снижении печеночных функций. В отличие от заболеваний почек, при которых оценка почечной функции основывается на клиренсе креатинина, коррелирующим с такими параметрами элиминации лекарственного средства, как клиренс и период полужизни, обычные пробы печеночной функции не отражают истинную функцию печени, а скорее указывают на повреждение клеток печени.

Изменение ответа на лекарственные средства при заболеваниях печени может включать все или некоторые из следующих характеристик:

- Нарушенная внутренняя печеночная элиминирующая (метаболизирующая) способность в результате недостаточной или нарушенной функции гепатоцитов.
- Нарушенная билиарная элиминация вследствие желчной обструкции или нарушения транспорта (например, рифампицин выводится желчью в неизменном виде и может кумулировать у пациентов с внутripеченочной или внепеченочной обструктивной желтухой).
- Нарушение печеночного кровотока вследствие хирургического шунтирования, коллатерального кровообращения или недостаточной перфузии при циррозе или портальной гипертензии.
- Измененный объем распределения лекарственных средств вследствие увеличения объема внеклеточной жидкости (асцит, отеки) и сниженной мышечной массы.
- Сниженная связь с белками и повышенная токсичность лекарственных средств, связывающихся с белками в высокой степени (например, фенитоин), вследствие нарушения продукции альбуминов.
- Повышенная биодоступность в результате снижения метаболизма при первом прохождении через печень.
- Сниженная биодоступность в связи с нарушенным всасыванием жиров при холестатических заболеваниях печени.

При тяжелых поражениях печени повышенная чувствительность к эффектам некоторых лекарственных средств может усугубить нарушения функций мозга и вызвать *печеночную энцефалопатию* (например, морфин). *Отеки и асцит* при хронических заболеваниях печени могут усугубиться некоторыми лекарственными средствами, которые вызывают задержку жидкости (например, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, преднизолон, дексаметазон). Обычно лекарственные средства метаболизируются без повреждения печени. Некоторые лекарственные средства вызывают дозозависимую гепатотоксичность. Однако большинство гепатотоксичных реакций на лекарственные средства возникают лишь у отдельных людей и непредсказуемы. У пациентов с нарушенной функцией печени дозозависимые гепатотоксические реакции могут возникать при применении малых доз, тогда как непредсказуемые реакции у них возникают более часто. Следует избегать развития реакций обоих типов.

Информация, помогающая назначить лекарственные средства при печеночной недостаточности, включена в нижеприведенную таблицу. Таблица содержит лишь те лекарственные средства, которые нуждаются в коррекции дозы. Однако отсутствие в таблице автоматически не означает безопасность, поскольку для многих лекарственных средств

данные о безопасности отсутствуют; поэтому очень важно также обратиться к информации по индивидуальным лекарственным средствам.

Таблица лекарственных средств, применение которых должно быть исключено или осуществляться с осторожностью при заболеваниях печени

Лекарственное средство	Комментарии
Абакавир	Исключить применение при умеренной печеночной недостаточности, только при жизненной необходимости ; исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Азатиоприн	Может потребоваться снижение дозы
Алкурониум	Возможна задержка начала действия, потребность в больших дозах и продленное время восстановления
Аллопуринол	Снизить дозу
Алюминия гидроксид	У пациентов с задержкой жидкости исключить применение антацидов, содержащих большие количества натрия; также исключить применение тех, которые вызывают запор (могут спровоцировать кому)
Аминофиллин	Снизить дозу
Амитриптилин	Повышенный седативный эффект (исключить применение при тяжелом заболевании печени)
Амоксициллин + Клавулановая кислота	Следить за функцией печени при заболеваниях печени. Холестатическая желтуха описана либо во время, либо вскоре после лечения; более вероятно у пациентов старше 65 лет и у мужчин; длительность терапии не должна превышать 14 дней
Ацетилсалициловая кислота	Исключить применение - повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений
Амодиахин (амодиаквин)	Исключить применение
Азитромицин	Исключить применение; сообщения о развитии желтухи
Бупивакаин	Исключить применение (или снизить дозу) при тяжелом заболевании печени
Вальпроевая кислота	Исключить применение при возможности – иногда возможны проявления гепатотоксичности и развитие печеночной недостаточности (обычно в первые 6 месяцев)
Варфарин	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности, особенно если протромбиновое время уже увеличено
Верапамил	Снизить дозу для приема внутрь
Винбластин	Может потребоваться снижение дозы
Винкристин	Может потребоваться снижение дозы
Галоперидол	Может вызвать кому
Галотан	Исключить применение если в анамнезе есть необъяснимое повышение температуры или желтуха после предыдущего использования галотана

Гепарин	Снизить дозу при тяжелой печеночной недостаточности
Гидралазин	Снизить дозу
Гидрохлоротиазид	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности; гипокалиемия может вызвать кому (калийсберегающие диуретики могут предупредить это); повышенный риск гипомагниемии при алкогольном циррозе
Глибенкламид	Повышенный риск гипогликемии при тяжелой печеночной недостаточности; исключить применение или использовать небольшие дозы; может вызвать желтуху
Гризеофульвин	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Дакарбазин	Может потребоваться снижение дозы при легком или умеренном заболевании печени; исключить применение при тяжелом
Даунорубицин	Снизить дозу
Диазепам	Может вызвать кому
Диданозин	Информация недостаточна, но рекомендуется снизить дозу
Доксициклин	Исключить применение (или использовать с осторожностью)
Доксорубицин	Снизить дозу в соответствии с концентрацией билирубина
Зидовудин	Возможна кумуляция
Ибупрофен	Повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений, и может вызвать задержку жидкости; исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Изониазид	Применять с осторожностью; мониторировать функции печени регулярно и особенно часто в первые 2 месяца лечения
Индинавир	Снизить дозу до 600 мг каждые 8 часов при легкой или умеренной печеночной недостаточности; не изучен при тяжелой печеночной недостаточности
Йопаноевая кислота	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Карбамазепин	Метаболизм нарушается при выраженном поражении печени
Клиндамицин	Снизить дозу
Клоксациллин	Холестатическая желтуха может возникнуть в период до нескольких недель после прекращения лечения; применение сроком более 2 недель и пожилой возраст являются факторами риска
Кломипрамин	Усиление седативного эффекта (исключить применение при тяжелых заболеваниях печени)
Кломифен	Исключить применение при тяжелых заболеваниях печени
Клоназепам	Может вызвать кому
Кодеин	Исключить применение или снизить дозу – может вызвать кому
Контрацептивы, пероральные	Исключить применение при активных заболеваниях печени и в случае зуда или холестаза во время предшествующей беременности в анамнезе
Левоноргестрел	Исключить применение при активном заболевании печени и если в анамнезе были зуд или холестаз во время беременности

Лидокаин	Исключить применение (или снизить дозу) при тяжелой печеночной недостаточности
Лопинавир + Ритонавир	Исключить применение пероральных растворов из-за содержания пропиленгликоля; капсулы использовать с осторожностью при легкой или умеренной недостаточности; исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Магния гидроксид	Исключить применение при печеночной коме при риске почечной недостаточности
Магния сульфат	Исключить применение при печеночной коме при риске почечной недостаточности
Меглумина антимионат	<i>см.</i> Соединения пентавалентной сурьмы
Медроксипрогестерон	Исключить применение при активном заболевании печени и если в анамнезе были зуд или холестаза во время беременности
Меркаптопурин	Может потребоваться снижение дозы
Метилдопа	Производитель рекомендует осторожность при заболеваниях печени в анамнезе; исключить применение при активном поражении печени
Метоклопрамид	Снизить дозу
Метотрексат	Дозозависимая токсичность – исключить применение при незлокачественных состояниях (например, ревматических заболеваниях)
Метронидазол	При тяжелой печеночной недостаточности снизить общую суточную дозу до одной трети и давать один раз в день
Метформин	Отменить при вероятности развития тканевой гипоксии
Мефлохин	Исключить применение для профилактики при тяжелой печеночной недостаточности
Морфин	Исключить применение или снизить дозу – может вызвать кому
Налидиксовая кислота	Имеются сообщения о дисфункции печени; частично конъюгируется в печени
Натрия вальпроат	<i>см.</i> Вальпроевая кислота
Натрия нитропруссид	Исключить применение при тяжелом поражении печени
Невирапин	Осторожность – при умеренной печеночной недостаточности; исключить применение – при тяжелой печеночной недостаточности; <i>см. также</i> раздел 6.5.2.2
Нелфинавир	Информация отсутствует – производитель рекомендует осторожность
Нитрофурантоин	Описаны холестатическая желтуха и хронический активный гепатит
Нифедипин	Снизить дозу
Норэтистерон	Исключить применение при активном процессе в печени и если в анамнезе были зуд или холестаза во время беременности
Офлоксацин	Описана дисфункция печени; Снизить дозу при тяжелой печеночной недостаточности

Парацетамол	Дозозависимая токсичность – исключить применение высоких доз
Пиразинамид	Исключить применение – идиосинкразическая гепатотоксичность более вероятна
Преднизолон	Побочные эффекты более вероятны
Прокаинамид	Исключить применение или снизить дозу
Прокарбазин	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Прометазин	Исключить применение – может вызвать кому при тяжелой печеночной недостаточности; гепатотоксичен
Пропилтиоурацил	Снизить дозу; <i>см. также</i> раздел 18.8
Пропранолол	Снизить дозу для приема внутрь
Соединения пятивалентной сурьмы	Повышенный риск поражения печени и печеночная недостаточность при имеющемся заболевании печени
Ранитидин	Повышен риск спутанности; снизить дозу
Ритонавир	<i>См.</i> Лопинавир + Ритонавир
Рифампицин	Нарушенная элиминация; может быть повышенный риск гепатотоксичности; исключить применение или не превышать 8 мг/кг в день
Саквинавир	Плазменные концентрации, возможно, возрастают; производитель заполненных гелем капсул рекомендует осторожность при умеренной печеночной недостаточности и исключить применение при тяжелой недостаточности; производитель капсул, содержащих саквинавира мезилат рекомендует осторожность при тяжелой недостаточности
Суксаметоний	Длительное апноэ может возникнуть при тяжелой печеночной недостаточности вследствие сниженного печеночного синтеза холинэстеразы плазмы
Сульфадиазин	Исключить применение при тяжелой недостаточности
Сульфаметоксазол + Триметоприм	Производитель рекомендует исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Теofilлин	Снизить дозу
Тестостерон	Желательно исключить применение – возможность дозозависимой токсичности и задержки жидкости
Тиопентал	Снизить дозу для индукции наркоза при тяжелой печеночной недостаточности
Фенитоин	Снизить дозу во избежание токсичности
Фенобарбитал	Может вызвать кому
Флуфеназин	Может вызвать кому; гепатотоксичен
Фторурацил	Рекомендуется осторожность
Флуконазол	Токсичность с родственными лекарственными средствами
Фуросемид	Гипокалиемия может вызвать кому (применять калийсберегающие диуретики для профилактики этого); повышенный риск гипомagneмии при алкогольном циррозе
Хлорамфеникол	Исключить применение, если возможно, – повышенный риск

	угнетения костно-мозгового кроветворения; снизить дозу и мониторировать плазменные концентрации хлорамфеникола
Хлорпромазин	Может вызвать кому; гепатотоксичен
Хлорфенамин	Неадекватный седативный эффект при тяжелых заболеваниях печени – исключить применение
Цефтриаксон	Снизить дозу и мониторировать плазменные концентрации и при тяжелой почечной недостаточности, и печеночной недостаточности
Циклоспорин	Может потребоваться коррекция дозы
Циклофосфамид	Снизить дозу
Ципрофлоксацин	Имеются сообщения о дисфункции печени
Цитарабин	Снизить дозу
Эргометрин	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Эрготамин	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности – риск токсичности повышается
Эритромицин	Может вызвать идиосинкразическую гепатотоксичность
Этинилэстрадиол	Исключить применение; <i>см. также</i> Контрацептивы, пероральные
Этопозид	Исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Ифавиренц	При легком – умеренном поражении печени мониторировать функцию печени; исключить применение при тяжелой печеночной недостаточности
Эналаприл	Тщательно мониторировать пациентов с нарушенной функцией печени
Эфир для наркоза	Исключить применение