

Гепатотоксичность в реальной клинической практике

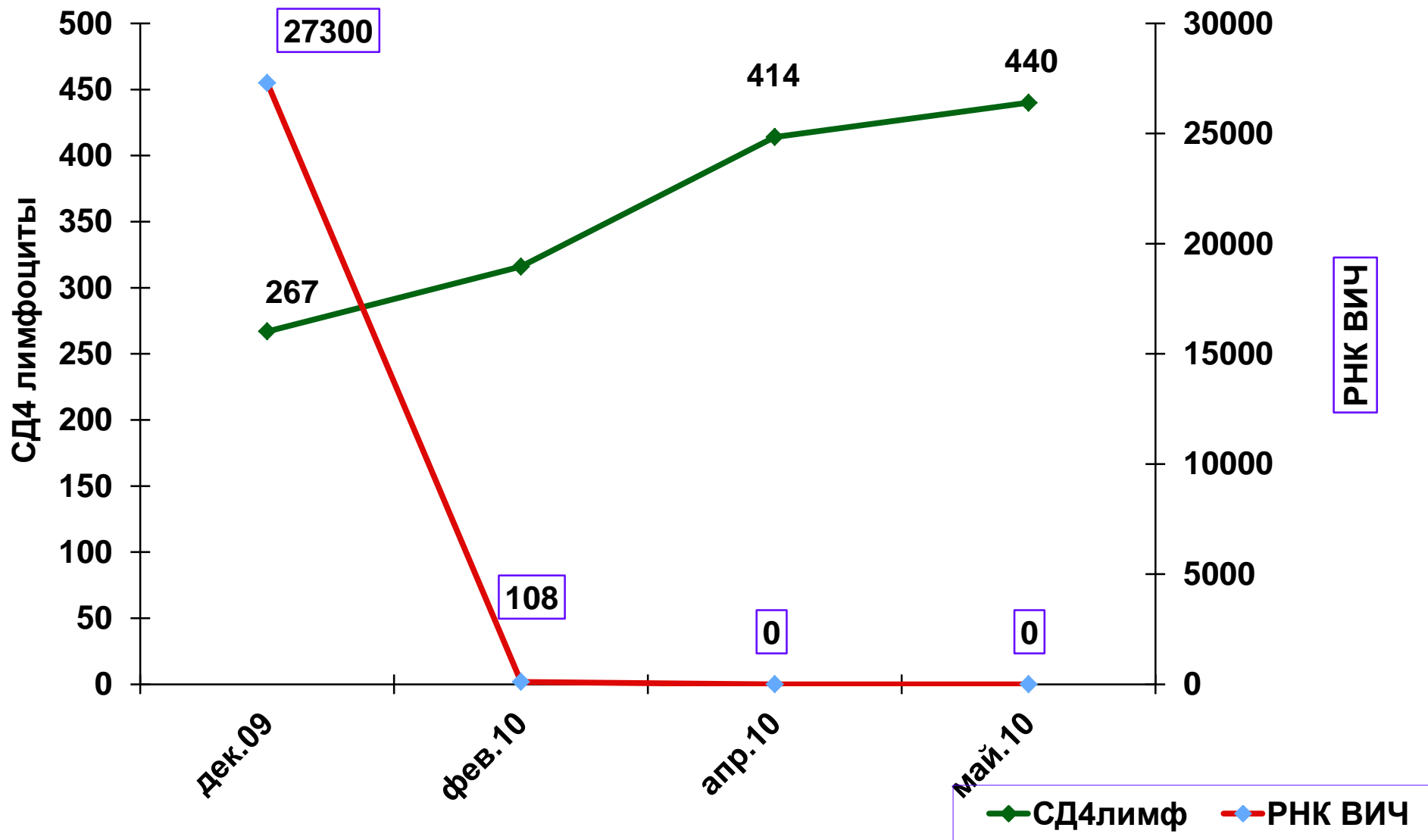
зав. отделением СПб ГБУЗ Центра СПИД
С.Н.Кижло

Пациентка К, 30 лет

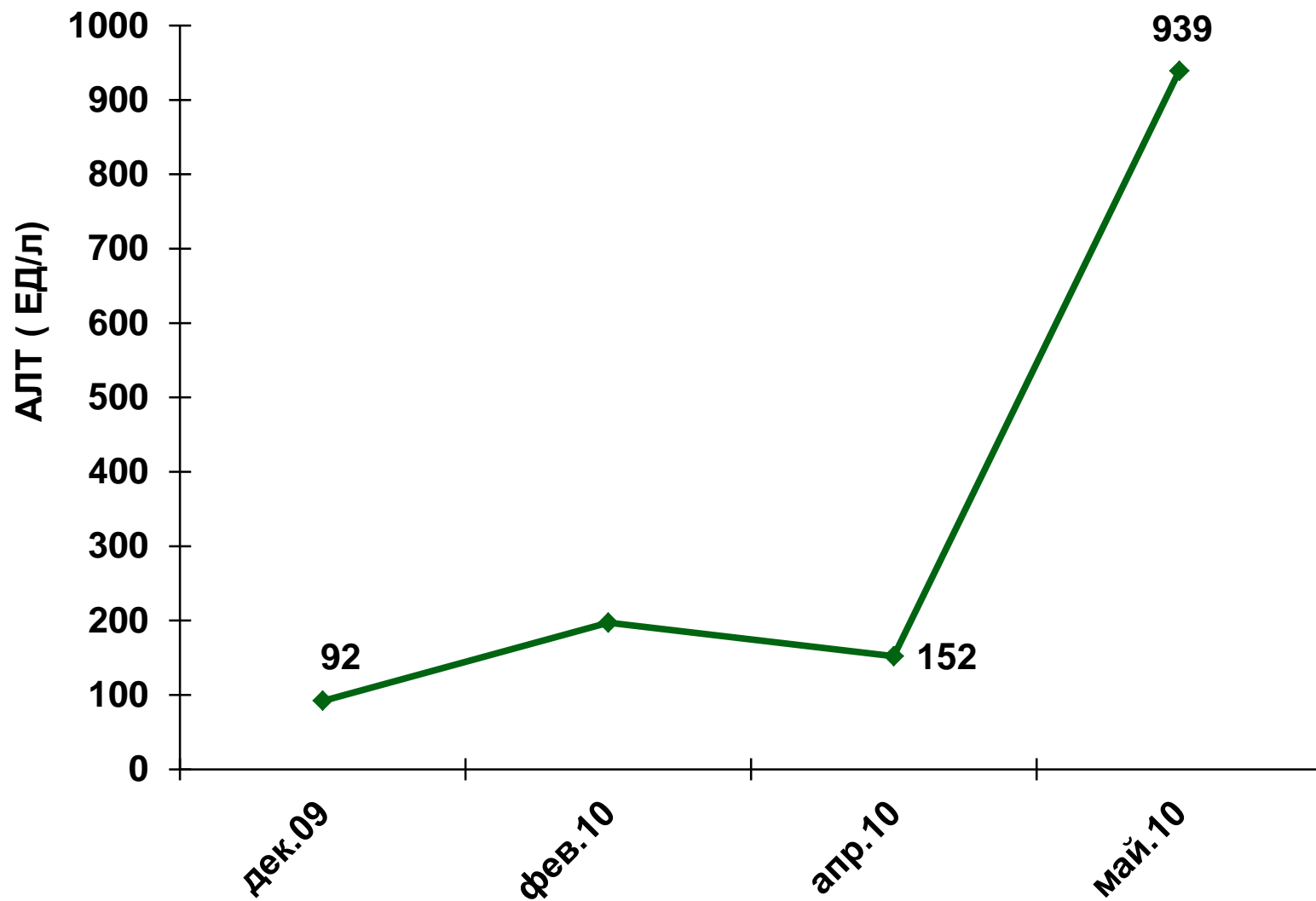
- ВИЧ-инфекция с 2009 г., 2 стадия по CDC
- CD4 – 267 кл/мкл (10 %)
- РНК ВИЧ – 27 300 коп/мл
- АЛТ – 92 ЕД/л
- АСТ – 51 ЕД/л
- Щелочная фосфатаза – 76 мкмоль/л, ГГТ - 48 ЕД/л
- аHCV IgG (отр.), HBsAg (отр.)
- **12.2009 г. ВААРТ**
- **Зидовудин/Ламивудин + Эфавиренз**



Динамика CD4 лимфоцитов и РНК ВИЧ



Динамика АЛТ



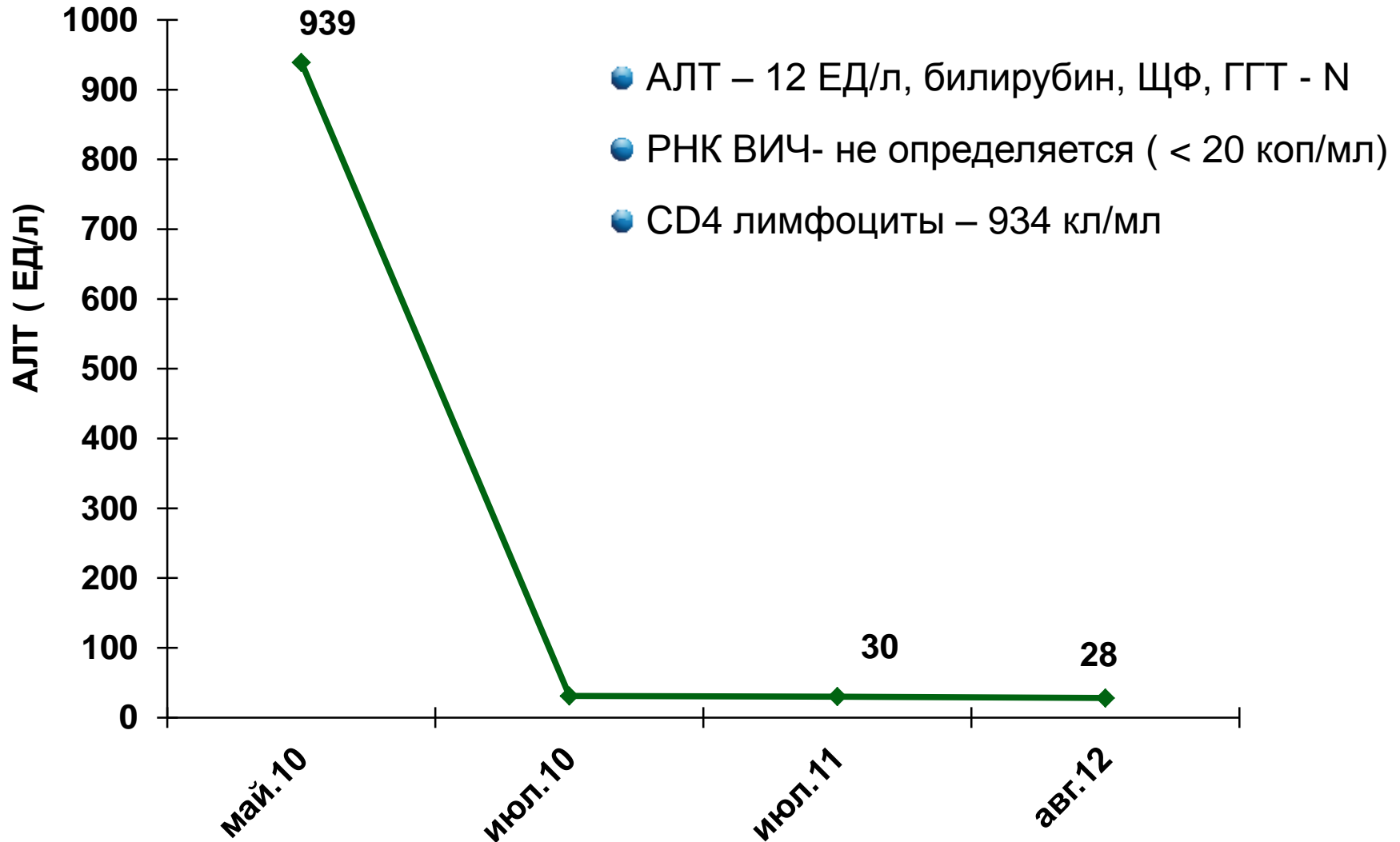
Май 2010 г.

- УЗИ органов брюшной полости: Эхо -признаки диффузно- неоднородных изменений в поджелудочной железе.
- ЩФ - 252 ЕД/л; ГГТ - 1666, билирубин, ПТИ - N.
- **Пункционная биопсия печени:** Все встречающиеся гепатоциты находятся в состоянии жировой дистрофии мелко- и крупнокапельной. Признаки воспалительной инфильтрации отсутствуют. **Диагноз: Стеатоз печени.**
- Новая схема ВААРТ с 07.2010 г.:
Абакавир/ Ламивудин + Ралтегравир



Динамика АЛТ (Абакавир/Ламивудин+Ралтегравир)

Сентябрь 2018 г.



Пациент И., 30 лет

- ВИЧ - инфекция с 2001 года, не наблюдался
- ПИН до 2010 года
- В июле 2015 г. – появление объемного образования в области шеи
- По результатам обследования: плазмобластная лимфома



Лабораторные данные:

- Под наблюдением СПб ЦС с 08.2015 г.
- CD4 362 кл/мкл (16%)
- РНК ВИЧ – 58 300 коп/мл
- АЛТ 114 ЕД/л, АСТ 176 ЕД/л
- а HCV IgG (+), HBsAg (+)
- ДНК ВГВ 1.5×10^5 МЕ/мл
- РНК ВГС - положительна
- Д-з: ВИЧ-инфекция стадия 4В (СПИД) (3 по CDC), фаза прогрессирования без ВААРТ
- ХВГВ, HBsAg (+) + ХВГС, аHCV IgG(+), умеренно выраженной степени активности.



Терапия:

- **ВААРТ** - с 01.09.15 – 10.10.15
- **Тенофовир/эмтрицитабин + Лопинавир/р + ПХТ**
- **Преднизолон** - ГКС
- **Винкристин** – противоопухолевый препарат
- **Доксорубицин** – противоопухолевый антрациклиновый антибиотик
- **Циклофосфан** – противоопухолевое средство алкилирующего действия
- **Бортезомиб** – противоопухолевое средство, протеасомный ингибитор



Выбранная тактика и ее результаты:

10.2015 Прекращение ПХТ из- за нежелательных явлений:

- АЛТ 436 ЕД/л, АСТ 492 ЕД/л
- Билирубин общий 433 мкмоль/л
- Билирубин прямой 324 мкмоль/л
- Щелочная фосфатаза 425 мкмоль/л
- Гамма-ГТ – 1250 ЕД/л
- ДНК ВГВ – не определяется
- РНК ВГС - положительная
- DD:
- Обострение ХВГ? Прогрессия лимфомы? Токсический гепатит?



Лопинавир/ритонавир/тенофовир+ПХТ

⊗ / ⊗	These drugs should not be coadministered
▣ / ▣	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
◆ / ◆	No clinically significant interaction expected
✦ / ✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur
n/a	Data not available



NEW - click here to generate a personalised report in PDF format


Antiretrovirals (Nucleoside/tide Analogues)	Lopinavir	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF
Emtricitabine (FTC)	◆	n/a	◆
Tenofovir-DF	▣	◆	n/a
Antiretrovirals (Protease Inhibitors)	Lopinavir	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF
Lopinavir	n/a	◆	▣
Cytotoxics	Lopinavir	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF
Bortezomib	▣	◆	◆
Cyclophosphamide	▣	◆	◆
Doxorubicin	▣	◆	◆
Vincristine	▣	◆	◆
Steroids	Lopinavir	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF
Prednisone	▣	◆	◆

Ралтегравир/тенофовир/ламивудин +ПХТ



Empty symbols indicate that the combination has not been assessed (either by study or within the product label) and an interaction has been predicted based on the metabolic profiles of the drugs.

⊗ / ⊗	These drugs should not be coadministered
⊠ / ⊠	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
◇ / ◇	No clinically significant interaction expected
✦ / ✦	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur
n/a	Data not available

 NEW - click here to generate a personalised report in PDF format

Antiretrovirals (Integrase Inhibitors)	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF	Raltegravir
Raltegravir	◇	◇	n/a
Antiretrovirals (Nucleoside/tide Analogues)	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF	Raltegravir
Emtricitabine (FTC)	n/a	◇	◇
Tenofovir-DF	◇	n/a	◇
Cytotoxics	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF	Raltegravir
Bortezomib	◇	◇	◇
Cyclophosphamide	◇	◇	◇
Doxorubicin	◇	◇	◇
Vincristine	◇	◇	◇
Steroids	Emtricitabine (FTC)	Tenofovir-DF	Raltegravir
Prednisolone	◇	◇	◇

Проведен полный курс ПХТ + ВААРТ

	10.10.15	19.11.15	09.2018 г.
АЛТ (ЕД/л)	436	123	21
АСТ (ЕД/л)	492	153	24
Билирубин	433	128	14
CD4 (кл/мкл)	147	138	1170
РНК ВИЧ (коп/мкл)	48	< 20	< 20

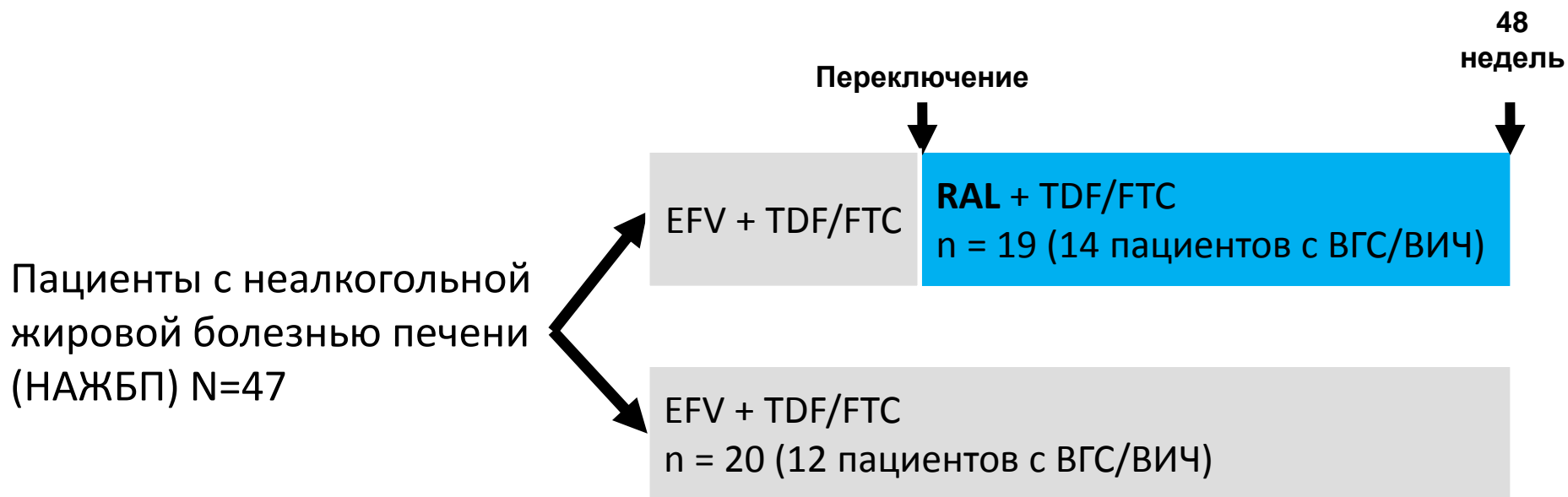
АРВП и поражения печени

Класс АРВП	Поражения печени
НИОТ	<ul style="list-style-type: none">▪ Гепатотоксичность может быть связана с большинством НИОТ.▪ Зидовудин, ставудин, диданозин - стеатоз печени.▪ Диданозин может вызывать нецирротическую портальную гипертензию, ВРВП с кровотечениями.▪ Тенофовир, ламивудин, эмтрицитабин - у пациентов с коинфекцией HIV/HBV при отмене или развитии резистентности – обострение и прогрессия ХГВ.▪ Абакавир - доза может корректироваться (класс А по Чайлд - Пью 200 мг x 2 раза; класс В-С - не назначается).
ННИОТ	<ul style="list-style-type: none">▪ Невирапин наиболее гепатотоксичен в сравнении с другими ННИОТ.▪ Противопоказан для больных с циррозом печени класса В и С.▪ Эфавиренз должен использоваться у пациентов с заболеваниями печени с осторожностью.▪ Рилпивирин - цирроз класса А и В - коррекции не требует<ul style="list-style-type: none">▪ класс С - нет данных▪ Этравирин - цирроз класса А и В - коррекции не требует<ul style="list-style-type: none">▪ класс С - нет данных

АРВП и поражения печени

Класс АРВП	Поражения печени
ИП	<ul style="list-style-type: none">▪ Все ИП могут вызывать лекарственный гепатит или декомпенсацию заболевания печени.▪▪ Дарунавир - не рекомендован при циррозе класса С.▪ Атазанавир - цирроз класс В - 300 мг без RTV класс С - не рекомендован▪ Фосампренавир - могут корректироваться .▪ Лопинавир - без коррекции дозы, с осторожностью при тяжелом нарушении функции печени
ИИ	<ul style="list-style-type: none">▪ Долутегравир/ламивудин/абакавир - тяжелые обострения гепатита описаны на фоне приема у пациентов с коинфекцией HIV/HBV.▪ Долутегравир и элвитегравир - не рекомендуются при циррозе класса С.▪ Ралтегравир - без коррекции доз

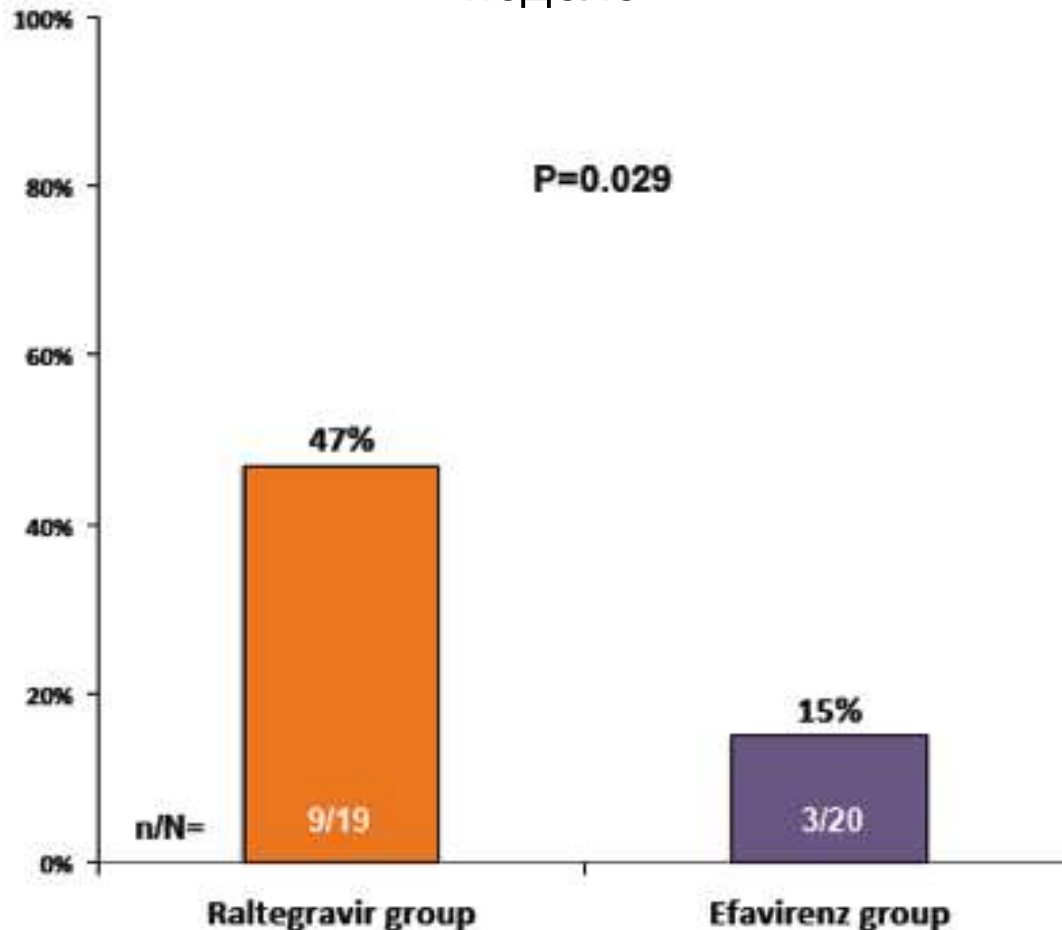
Снижение показателей выраженности стеатоза печени после переключения на RAL + TDF/FTC



*CAP – контролируемый параметр затухания (неалкогольной жировой болезни печени)

Доля пациентов, у которых наблюдался регресс НАЖБП выше в группе переключения на RAL + TDF/FTC

Доля пациентов без признаков стеатоза печени к 48 неделе



Расширение показаний к назначению Гепа - Мерц

Согласно дополнениям в инструкцию от 25 декабря 2015 года показаниями к применению Гепа-Мерц являются:

**Стеатозы и
стеатогепатиты**
(различного генеза)

- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)
- Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП)

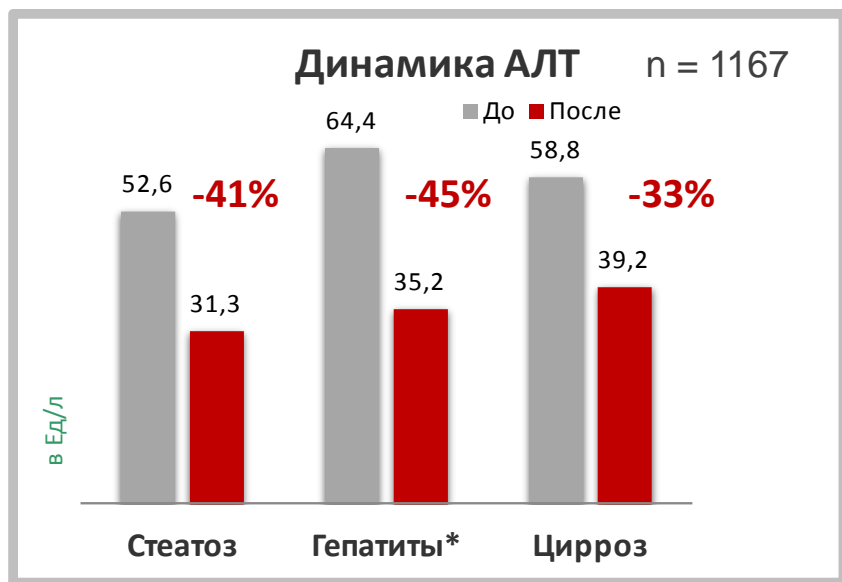
**Острые и
хронические
заболевания печени,**
сопровожаемые
гипераммониемией

- НАЖБП
- АЖБП
- Вирусные гепатиты
- Токсические/лекарственные гепатиты

Печеночная энцефалопатия
(латентная и выраженная).

- Перечисленные нозологии, а также:
- Острый панкреатит
 - Химиотерапия онкологических заболеваний
 - И другие заболевания

Снижение показателей печеночных ферментов на фоне применения Гепа- Мерц



Монотерапия гранулами Гепа-Мерц способствует нормализации индикаторов цитолиза (АЛТ и АСТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени

*Стеатогепатиты различные виды острых и хронических гепатитов
Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226.

Тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени

- **Смена схемы ВААРТ с учетом известных побочных эффектов препаратов различных групп и нежелательных межлекарственных взаимодействий;**
- Сопутствующая терапия:
- Урсодеоксихолиевая кислота ро длительно;
- Адеметионин в/в и ро курсами;
- L- орнитин- L- аспартат курсами;
- Глицирризиновая кислота в/в и ро длительно