

ღვიძლის მედიკამენტებით გამოწვეული დაზიანება Drug Induced Liver Injury (DILI)

დავით მეტრეველი MD PhD

ჯაბა ზარქუა MD

მამაუკა ზაკალაშვილი MD

ჰეპატოლოგიური-გასტროენტეროლოგიური დეპარტამენტი

სამედიცინო ცენტრი მრჩეველი

2017 წელი



MRCHEVELI
MEDICAL CENTER
— LIMBACH GROUP —

განსახილველი საკითხები

- ეპიდემიოლოგია
- ღვიძლის დაზიანების მექანიზმი
- კლინიკური მიმდინარეობის სურათი
- დიაგნოზი
- მართვის პრინციპები

ეპიდემიოლოგიური ასპექტები

- სიხშირე: 10-15 შემთხვევა 10,000-100,000 მოსახლეზე წელიწადში
- მწვავე ჰეპატიტების 10% -ის მიზეზი DILI
- ღვიძლის მწვავე უკმარისობების ყველაზე ხშირი მიზეზი აშშ-ში, საქართველოში სიხშირე უცნობია.
- DILI-ის რისკი: მოზრდილები > ბავშვები (გამონაკლისი ვალპროატის მჟავა, რაც ბავშვებში ჩვეულებრივ ინიშნება)
- ქალებში შედარებით უფრო ხშირია, რაც კაცებთან შედარებით დაბალი წონით უნდა აიხსნას

ექსტრემოლოგიური ასპექტები

- 1000-ზე მეტი მედიკამენტი და მცენარეული საშუალება არის პასუხისმგებელი DILI-ის განვითარებაზე და მათი რაოდენობა მატულობს
- კლინიკურ პრაქტიკაში DILI-ის ყველაზე ხშირი მიზეზებია: აცეტამინოფენი (პატაცეტამოლი) (აშშ), ანტიბიოტიკები, მცენარეული საშუალებები, საკვები დანამატები

DILI-ის რისკფაქტორები

- პაციენტის ფაქტორი (ასაკი, სქესი, BMI, ალკოჰოლი, სხვა)
- გენეტიკა (HLA, CYP პოლიმორფიზმი)
- ღვიძლის ქრონიკული დაავადება ან ციროზი
- ფარმაკოლოგიური თვისებები (მედიკამენტის დოზა, ღვიძლში მეტაბოლიზმის ხარისხი, P450 სუბსტრატი)
- მედიკამენტების ურთიერთქმედება (drug-drug interactions)
- პოლიფარმაცია

DILI: კლასიფიკაცია

კლასიფიკაციის ტიპი

- კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემების მიხედვით
- ჰეპატოტოქსიურობის მექანიზმის მიხედვით
- ჰისტოლოგიური სურათის მიხედვით

კლასიფიკაცია: კლინიკურ-ლაბორატორიული

- ჰეპატოცელულური -----> ჰეპატოციტები
- ქოლესტაზური -----> სანადვლე გზები
- შერეული (ჰეპატოცელულური/ქოლესტაზური)

კლინიკური პრეზენტაცია

- ჰეპატოცელულური დაზიანება

ALT/AST > ALP

BIL ±

სინთეზური ფუნქციის დაქვეითება ± (INR ↑, ALB ↓)

- სანაღვლე გზების დაზიანება (ქოლესტაზი)

ALT/AST < ALP

BIL ±

სინთეზური ფუნქციის დაქვეითება ± (INR ↑, ALB ↓)

- მწვავე DILI თუ დ.ფ.ს. დარღვეული < 3 თვეზე
- ქრონიკული DILI თუ დ.ფ.ს. დარღვეული > 3 თვეზე

Classification of liver test abnormalities

Hepatitis (hepatocellular)	ALT $\geq$ 3 x ULN	R $\geq$ 5
Cholestasis	ALP $\geq$ 2 x ULN	R $\leq$ 2
Mixed	ALT $\geq$ 3 x ULN ALP $\geq$ 2 x ULN	R > 2 to < 5

ALT: alanine aminotransferase; ALP: alkaline phosphatase; ULN: upper limit normal;
R: ALT/ULN divided by ALP/ULN.

ჰეპატოტოქსიურობის მექანიზმი

- პირდაპირი ჰეპატოტოქსიურობა - პროგნოზირებადი

დოზა დამოკიდებული

ხასიათდება მაღალი სიხშირით

გამოვლინდება შედარებით სწრაფად (რამოდენიმე დღეში)

კლასიკური მაგალითი - პარაცეტამოლი

- იდოსინკრაზული - არაპროგნოზირებადი

გამოვლინება ვარიაბელურია (1 კვირიდან 1 წლამდე ან უფრო გვიან)

ხასიათდება დაბალი სიხშირით

ხშირ შემთხვევაში არ არის დოზადამოკიდებული

მედიკამენტების უმრავლესობის (მათ შორის ქიმიოპრეპარატების) ჰეპატოტოქსიურობის მექანიზმი იდოსინკრაზულია

ჰეპატოტოქსიურობის მექანიზმი

იდოოსინკრაზული DILI თავის მხრივ:

- 1) იმუნური (ალერგიული)
- 2) არაიმუნური(არაალერგიული, მეტაბოლური)

DILI-ის იმუნური და არაიმუნური მექანიზმის დამახასიათებელი სურათი

	იმუნური (ალერგიული)	არაიმუნური (არაალერგიული)
დაყოვნების პერიოდი	1-6 კვირა	1 თვე - 1 წელი
ცხელება, გამონაყარი, ეოზინოფილია	კი	იშვიათია
აგენტის განმეორებით მიღებისას ღვიძლის კვლავ დაზიანება	კი	იშვიათია
დოზა დამოკიდებული	არა	შესაძლოა

Idiosyncratic DILI: Top 10-Drugs



	Drug	N	%
1	Amoxicillin-clavulanic acid*	91	10.1
2	Isoniazid	48	5.3
3	Nitrofurantoin	42	4.7
4	Trimethoprim-sulfomethoxazole*	31	3.4
5	Minocycline	28	3.1
6	Cefazolin	20	2.1
7	Azithromycin	18	2.0
8	Ciprofloxacin	16	1.8
9	Levofloxacin	13	1.4
10	Diclofenac*	12	1.3

*chronic cholestatic injury possible

DILI-ის კლასიფიკაცია (შეჯამება)

Type of classification	Examples
Clinical laboratory	Hepatocellular
	Cholestatic
	Mixed hepatocellular/cholestatic
Mechanism of hepatotoxicity	Direct hepatotoxicity
	Idiosyncratic
	Immune-mediated
	Metabolic
Histologic findings	Cellular necrosis or apoptosis
	Cholestasis
	Steatosis
	Fibrosis
	Phospholipidosis
	Granulomatous
	Sinusoidal obstruction syndrome

კლინიკური მანიფესტაცია

- უსიმპტომო (დიაგნოზი მხოლოდ. ლაბ. კვლევით)
- უსიყვითლო (ზოგადი ინტოქსიკაციის მოვლენები)
- სიყვითლით მიმდინარე (+ მუქი შარდი, სუბ. ან აქოლიური განავალი)
- ქოლესტაზით (დიფუზური ქავილი, ექსკორიაციები)
- მძიმე მიმდინარეებისას - კოაგულოპათია, ენცეფალოპათია → ღვიძლის მწვავე უკმარისობა (შესაძლოა პოლიორგანული უკმარისობა) ლატალობის მაღალი რისკით

- განვითარების მაღალი რისკი
- ღვიძლის ფერმენტების აქტიობის დარღვევა
- ჰეპატიტისთვის დამახასიათებელი სიმპტომები (სისუსტე, უმადობა, გულისრევა, ღებინება, ქავილი, ტკივილი მარჯვენა ფერდქვეშა მიდამოში)
- სიყვითლე
- მედიკამენტი
 - დოზა
 - მკურნალობის ხანგძლიობა
 - დრო მედიკამენტის მიღების დაწყებიდან სიმპტომების განვითარებამდე
- ღვიძლის დაზიანების სხვა მიზეზების გამორიცხვა
 - ჰეპატიტები A,B,C შესაძლოა D,E
 - ALD
 - AIH
 - NAFLD
 - ჰემოქრომატოზი
 - ვილსონის დაავადება
 - ქოლესტაზის შემთხვევაში გამორიცხოს ბილიური ობსტრუქცია (US, CT/MRI, ERCP/MRCP) ასევე PBC, PSC.

მიმდინარეობის სიმძიმის ინდიკატორი

- ცუდი კორელაცია **ALT-ის** მატების ხარისხსა დაავადების მიმდინარეობის სიმძიმეს შორის
- ჰისტოლოგიური სურათი ზუსტი ინდიკატორი (ჩვენს პირობებში იშვიათად ეფექტური)
- **სიყვითლე** ლეტალობის რისკის **კარგი** ინდიკატორი DILI-ის დროს

Hy's law*

- შრატის ბილირუბინი $\geq 3 \times \text{ULN}$, (ბილიური
ობსტრუქციის და Gilbert's სინდრომის გამორიცხვის
გათვალისწინებით) ასოცირდება ლეტალობის $\approx$
10%-თან

*The law is based on observations by Hy Zimmerman

Hepatobiliary toxicity grade by NCI/WHO

NCI CTCAE v5.0 hepatobiliary toxicity

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alkaline phosphatase increased	>ULN to 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 to 2.5 x baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5 x ULN if baseline was normal; >2.5 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Alanine aminotransferase increased	>ULN to 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 5 x ULN if baseline was normal; >3 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Aspartate aminotransferase increased	>ULN to 3 x ULN if baseline was normal; 1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 5 x ULN if baseline was normal; >3 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Blood bilirubin increased	>ULN to 1.5 x ULN if baseline was normal; >1 to 1.5 x baseline if baseline was abnormal	>1.5 to 3 x ULN if baseline was normal; >1.5 to 3 x baseline if baseline was abnormal	>3 to 10 x ULN if baseline was normal; >3 to 10 x baseline if baseline was abnormal	>10 x ULN if baseline was normal; >10 x baseline if baseline was abnormal	
GGT increased	>ULN to 2.5 x ULN if baseline was normal; 2 to 2.5 x baseline if baseline was abnormal	>2.5 to 5 x ULN if baseline was normal; >2.5 to 5 x baseline if baseline was abnormal	>5 to 20 x ULN if baseline was normal; >5 to 20 x baseline if baseline was abnormal	>20 x ULN if baseline was normal; >20 x baseline if baseline was abnormal	
Hepatic failure			Asterixis; mild encephalopathy; drug-induced liver injury (DILI); limiting self-care ADL*	Life-threatening consequences; moderate to severe encephalopathy; coma	Death
Portal hypertension		Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow associated with varices and/or ascites	Life-threatening consequences; urgent intervention needed	Death

მართვა

- მედიკამენტის მიღების შეჩერება
 - დაუყოვნებლივ შეჩერება თუ ALT-3xULN არ არის სავალდებულო
 - ღვიძლი შესაძლოა ადაპტირდეს და გახდეს ტოლერანტული
 - რეკომენდებულია მკაცრი მონიტორინგი
- ფუნქციური დარღვევების პროგრესირების პრევენცია
- სტანდარტულად მედიკამენტის მიღების შეჩერება თუ:
 - ALT/AST > 8x ULN
 - ALT/AST > 5x ULN >2 კვირაზე
 - ALT/AST >3x ULN და total BIL >2x ULN ან INR > 1.5
 - ALT/AST >3x ULN სიმპტომებთან ერთად

მართვა

- კონტროლი
 - აკონტროლეთ სანამ ღვიძლის ფერმენტები არ დაუბრუნდება ნორმას ან საწყის მაჩვენებლებს
 - სიმპტომები და ღვიძლის ფერმენტების აქტიობა შესაძლოა პროგრესირდეს მედიკამენტის შეჩერების შემთხვევაშიც
 - ბილირუბინის მატება ჩვეულებრივ მოჰყვება ტრანსამინაზების აქტიობის მატებას დღეების ან კვირების შემდეგ

მედიკამენტოზური თერაპია

- DILI-ით გამოწვეული ქოლესტაზის შემთხვევაში **UDCA** დოზით 13-15 მგ/კგ/დღ. შესაძლოა განხილულ იქნას.
- DILI-ის ალერგიული კომპონენტით მიმდინარეობის შემთხვევაში, თუ მედიკამენტის მოხსნას მდგომარეობის გაუმჯობესება არ მოჰყვება, **სტეროიდების** მოკლე კურსი შესაძლოა გამართლებული იყოს.
- ღვიძლის უკმარისობის ნიშნების შემთხვევაში (**INR.1.5, ასციტი, ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათია ნებისმიერი ხარისხის**), პაციენტი დროულად უნდა გადაიგზავნოს **ტრანსპლანტაციის** ცენტრში.

DILI-ის რისკი მატულობს CLD-ის დროს

მედიკამენტები, რომელთაც გააჩნიათ ჰეპატოტოქსიურობის
მომატებული რისკი ღვიძლის ქრონიკული დაავადებების დროს

- ანტიტუბერკულოზური აგენტები (იზონიაზიდო, პირაზინამიდო, რიფამპიციინი)
- HAART (ნევირაპინი)
- მეტამიზოლი
- მეტოტრექსატი
- ნეფაზოდინი
- პროპოქსიფენი
- ვალპროატის მჟავა
- ვიტამინი A
- აზიტრომიცინი

მედიკამენტები, რომელთაც უნდა ვერიდოთ ციროზის დროს

- **NSAIDs** – მომატებული რისკი GI სისხლდენის, თირკმლის უკმარისობის
- **Meperidine (Demerol)** – ნეიროტოქსიური მეტაბოლიტის კუმულაცია გულყრების განვითარების რისკით
- **სხვა ოპიატები, სედატიური საშუალებები** – აღრმავებს ენცეფალოპათიას
- **არასელექტიური ბეტა ბლოკერები** **SBP-ით** პაციენტებში - ზრდის დაავადების დეკომპენსაციის და HRS-ის რისკს
- **PPI** – ზრდის SBP-ის რისკს
- **ვალპროატის მჟავა** – ჰიპერამონიემიის და ღვიძლისმიერი ენცეფალოპათიის რისკი
- **ანტიბიოტიკები** - ღვიძლის მწვავე ან ქრონიკული უკმარისობის პროვოცირება

სიფრთხილე!

- არ არსებობს არც ერთი კონტროლირებადი კვლევა, რომელიც დაადასტურებს ე.წ. ჰეპატოპროტექტორების დადებით ეფექტს, DILI-ის როგორც პრევენციის ასევე მართვის მხრივ.
- არც ერთი კონტროლირებადი კვლევა არ ადასტურებს ე.წ. ჰეპატოპროტექტორების სარწმუნოდ დადებით ეფექტს ღვიძლის არც ერთი პათოლოგიის შემთხვევაში.
- არც ერთი ავტორიტეტული პროფესიული ორგანიზაციის მიერ მოწოდებული მეთოდური რეკომენდაცია (EASL, AASLD, APASL და სხვა) არ გვირჩევს ე.წ. ჰეპატოპროტექტორების გამოყენებას.