



Нарушение функции печени как фактор риска развития нежелательных реакций

О.Д. Остроумова^{1,2}, А.П. Переверзев^{✉1}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Нарушение функции печени – частое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно, длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. Нарушение функции печени – полиэтиологический синдром. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США в период с 1998 по 2008 г., основными причинами нарушения функции печени были: передозировка парацетамола (46%); идиопатическое нарушение функции печени (14%); лекарственные средства (ЛС), кроме парацетамола (11%); вирусный гепатит В (7%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов (7%); аутоиммунный гепатит (5%); ишемический гепатит [синонимы: гипоксический гепатит, инфаркт печени (4%)]; вирусный гепатит А (3%) и болезнь Вильсона (2%). Изменение функции печени оказывает прямое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Печень играет важную роль в фармакокинетики большинства ЛС. При печеночной недостаточности не только происходит снижение клиренса и элиминации ЛС, но также может нарушаться связывание ЛС с белками плазмы крови, вследствие чего изменяются процессы распределения и выведения. Портосистемное шунтирование, которое часто применяется для лечения портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, может существенно снизить пресистемную элиминацию ЛС, тем самым увеличивая их абсорбцию. Также печень является основным органом метаболизма ЛС, а нарушение ее функции изменяет активность различных ферментов цитохрома P450. Более того, у пациентов с циррозом печени часто встречается сопутствующее нарушение функции почек, что также требует корректировки дозы ЛС, выводимых с помощью почечной экскреции. И наконец, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (например, циррозом) отмечаются изменения фармакологических эффектов ЛС, например снижение терапевтического эффекта β-адреноблокаторов, диуретиков, опиатов и др. Учет изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, которые могут иметь место у пациентов с нарушением функции печени, будет способствовать повышению качества жизни, оказания медицинской помощи и снижать риски развития нежелательных реакций у пациентов с заболеваниями печени.

Ключевые слова: лекарственные средства, безопасность, нежелательные лекарственные реакции, лекарственно-индуцированные заболевания, нарушение функции печени

Для цитирования: Остроумова О.Д., Переверзев А.П. Нарушение функции печени как фактор риска развития нежелательных реакций. Consilium Medicum. 2021;23(12):939–948. DOI:10.26442/20751753.2021.12.201234

REVIEW

Hepatic impairment as a risk factor of adverse drug reactions

Olga D. Ostroumova^{1,2}, Anton P. Pereverzev^{✉1}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

There are a lot of clinical variants of hepatic impairment ranging from asymptomatic increase in transaminases to acute liver failure and fulminant hepatitis. Hepatic impairment is a polietiological syndrome. According to the epidemiological study conducted in the United States (1998–2008), the main causes of hepatic impairment were paracetamol overdose (46%), idiopathic liver dysfunction (14%), other drugs (excluding paracetamol, 11%), viral hepatitis B (7%), other infectious and non-infectious diseases with liver damage (except for viral hepatitis) – 7%, autoimmune hepatitis (5%), ischemic hepatitis (syn. hypoxic hepatitis, liver infarction) – 4%, viral hepatitis A (3%) and Wilson's disease (2%). Hepatic impairment have a direct impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs decreasing clearance, elimination and excretion of drugs. Also Transjugular intrahepatic porto-systemic shunts, which are often used to treat portal hypertension in patients with liver cirrhosis, can significantly reduce the presystemic elimination of drugs, thereby increasing their absorption. Moreover, in patients with liver cirrhosis, concomitant renal dysfunction also requires an adjustment of the dose of drugs. Correction of pharmacotherapy in accordance to pharmacokinetic and pharmacodynamic changes of drugs ingested by patients with impaired liver function will improve the quality of medical care and reduce the risks of adverse drug reactions.

Keywords: medicines, safety, adverse drug reactions, drug-induced diseases, hepatic impairment

For citation: Ostroumova OD, Pereverzev AP. Hepatic impairment as a risk factor of adverse drug reactions. Consilium Medicum. 2021;23(12):939–948. DOI:10.26442/20751753.2021.12.201234

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636; SPIN-код: 4842-3770

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN-код: 3910-6585

[✉]**Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636; SPIN code: 4842-3770

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; SPIN code: 3910-6585

Введение

Нарушение функции печени – частое явление в клинической практике. Оно может протекать как бессимптомно, длительно, так и в форме острой печеночной недостаточности и фульминантного гепатита. Нарушение функции печени – полиэтиологический синдром. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в США в период с 1998 по 2008 г., основными причинами нарушения функции печени были: передозировка парацетамола (46%); идиопатическое нарушение функции печени (14%); лекарственные средства (ЛС), кроме парацетамола (11%); вирусный гепатит В (7%); другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов (7%); аутоиммунный гепатит (5%); ишемический гепатит [синонимы: гипоксический гепатит, инфаркт печени (4%)]; вирусный гепатит А (3%) и болезнь Вильсона (2%) [1]. Во французском эпидемиологическом исследовании P. Ichaï и соавт. [2] продемонстрировано, что в период с 1986 по 2006 г. наиболее частыми причинами нарушения функции печени были: вирусный гепатит В (29%), ЛС, кроме парацетамола (21%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов А и В (21%), идиопатическое нарушение функции печени (18%), прием парацетамола (7%) и вирусный гепатит А (5%) [2]. В третьем аналогичном по дизайну исследовании, проведенном В. Brandsaeter и соавт. [3] на территории Скандинавских стран, ведущими причинами нарушения функции печени были: идиопатическое поражение (43%), другие инфекционные и неинфекционные заболевания, протекающие с поражением печени, кроме вирусных гепатитов А и В (21%), прием парацетамола (17%), ЛС, кроме парацетамола (10%), вирусный гепатит В (8%), вирусный гепатит А (2%) [3]. Таким образом, представленные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что инфекционные и неинфекционные заболевания, а также ЛС являются одними из ведущих причин нарушения функции печени. Ввиду высокой (до 85%) смертности пациентов с нарушением функции печени необходимо назначение комплексной медикаментозной терапии согласно позициям современных клинических рекомендаций для лечения как самого заболевания/поражения печени, так и, в случае необходимости, других заболеваний, которые стали причиной развития вторичного поражения печени [4].

Для подбора рациональной лекарственной терапии у пациентов с патологией печени требуется оценить ее функцию. К сожалению, на данный момент не разработано простого эндогенного маркера, который можно было бы использовать в клинической практике для прогнозирования функции печени и подбора дозы ЛС. В настоящее время для этих целей наиболее часто используется шкала Чайлда–Пью (табл. 1) [5, 6]. Однако данная шкала имеет целый ряд ограничений (например, не позволяет оценить способность печени метаболизировать и экскретировать отдельно взятые ЛС или их комбинации), вследствие чего необходимы дальнейшие исследования для разработки более специфических и чувствительных методов оценки функции печени и подбора фармакотерапии у пациентов с нарушением функции печени.

Потенциальные изменения фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у пациентов с нарушением функции печени

Изменение функции печени оказывает прямое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Печень играет важную роль в фармакокинетике большинства ЛС. При печеночной недостаточности не только происходит снижение клиренса и элиминации ЛС, но также может нарушаться связывание ЛС с белками плазмы крови, вследствие чего изменяются процессы распределения и выведения. Порто-

Таблица 1. Классификация тяжести циррозов печени по шкале Чайлда–Пью [5, 6]

Параметр	1 балл	2 балла	3 балла
Билирубин, мкмоль/л (мг %)	<34 (2,0)	34–51 (2,0–3,0)	>51 (3,0)
Альбумин, г/л	>35	28–35	<28
ПТВ, с, или ПТИ, %	1–4 (>60)	4–6 (40–60)	>6 (<40)
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Печеночная энцефалопатия	Нет	Легкая (I–II)	Тяжелая – III–IV (рефрактерная)

Примечание. Класс А: 5–6 баллов, класс В: 7–9 баллов, класс С: 10–15 баллов; ПТИ – протромбиновый индекс.

системное шунтирование, которое часто применяется для лечения портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени, может существенно снизить пресистемную элиминацию ЛС, тем самым увеличивая их абсорбцию. Также печень является основным органом метаболизма ЛС, а нарушение ее функции изменяет активность различных ферментов цитохрома Р450 (СУР450). Более того, у пациентов с циррозом печени часто встречается сопутствующее нарушение функции почек, что также требует корректировки дозы ЛС, выводимых с помощью почечной экскреции. И наконец, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (например, циррозом) отмечаются изменения фармакологических эффектов ЛС, например снижения терапевтического эффекта β-адреноблокаторов (β-АБ), диуретиков, опиатов и др. Цель данной статьи – информирование практикующих врачей о потенциальных рисках фармакотерапии, которые могут возникнуть у пациентов с нарушением функции печени вследствие изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, а о также подходе к подбору и расчету дозы ЛС.

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику ЛС

Хроническая печеночная недостаточность, а также цирроз печени оказывают значительное влияние на все фармакокинетические процессы: абсорбцию, распределение, метаболизм, элиминацию. Рассмотрим каждый из этих процессов подробнее.

Абсорбция. Заболевания печени часто сопровождаются нарушением функции желудочно-кишечного тракта, например повышением проницаемости кишечной стенки, что зачастую способствует развитию осложнений (например, энцефалопатии), особенно у пациентов с циррозом [7, 8]. Однако данная особенность, по всей видимости, не играет ключевой роли в изменении абсорбции ЛС. Преимущественно изменения биодоступности ЛС, вводимых per os, являются следствием снижения пресистемного метаболизма [9]. Цирроз печени может сопровождаться снижением активности ряда изоферментов СУР450, метаболизующих многие ЛС, что приведет к значительному увеличению их биодоступности при приеме per os [10]. Так, было показано, что при приеме внутрь биодоступность ряда ЛС (таких как хлорметиазол, карведилол, лабеталол, метопролол, мидазолам, морфин, нифедипин и др.) у пациентов с циррозом печени значительно повышается. Например, в работе P. Pentikäinen и соавт. [11] показано, что у пациентов с циррозом печени более чем в 10 раз увеличивается биодоступность хлорметиазола [11]. Увеличение биодоступности в сочетании со сниженным системным клиренсом ЛС у пациентов с циррозом печени может привести к значительному увеличению площади под кривой (area under curve), что потребует обязательного снижения дозы. Например, у пациентов с циррозом печени рекомендуется начинать терапию карведилолом с 1/5 от обычной

дозы с последующей постепенной титрацией по мере необходимости [12].

Операция трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунтирования (transjugular intrahepatic portosystemic shunt – TIPS) часто проводится пациентам с циррозом печени для коррекции портальной гипертензии, уменьшения рисков кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и улучшения состояния при асците. Наличие портосистемных шунтов может привести к снижению печеночного кровотока и тем самым снизить метаболизм ЛС, что также будет способствовать повышению их биодоступности. Так, N. Chalasani и соавт. [13] показали, что биодоступность мидазолама при приеме внутрь статистически значимо ($p < 0,05$) увеличена у пациентов с циррозом печени, имеющих в анамнезе TIPS ($0,76 \pm 0,20$), по сравнению с контрольной группой пациентов с заболеваниями печени без операции TIPS в анамнезе ($0,27 \pm 0,14$) и здоровыми добровольцами ($0,30 \pm 0,10$) [13]. После приема внутрь мидазолам подвергается пресистемному метаболизму изоферментом CYP3A как в тканях кишечника, так и в печени. Однако именно метаболизм в стенке кишечника является основным фактором, определяющим биодоступность мидазолама при приеме *per os* [14]. Выраженное снижение метаболизма препарата у пациентов с циррозом печени, перенесших TIPS, было результатом снижения именно активности CYP3A в кишечнике. Это означает, что потенциально пациенты с циррозом печени, имеющие в анамнезе TIPS и другие операции портосистемного шунтирования, находятся в группе риска передозировки и развития нежелательных реакций (НР) ЛС-субстратов CYP3A в случае отсутствия коррекции дозы [9].

Однако в ряде случаев у пациентов с нарушением функции печени биодоступность ЛС не повышается, а, наоборот, снижается. Так, показано, что у пациентов с холестазом уменьшается всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), что может потенциально приводить к их дефициту и развитию ассоциированных патологических состояний [15].

Распределение. Изменение степени связывания ЛС с белками плазмы крови у пациентов с циррозом печени является важным фактором, определяющим профиль эффективности и безопасности фармакотерапии ввиду того, что фармакологический эффект оказывает только та фракция ЛС, которая находится в не связанном с белками плазмы крови состоянии [16]. Для многих препаратов, которые обладают сильной связью с альбумином или $\alpha 1$ -кислым гликопротеином, у пациентов с хроническим заболеванием печени наблюдаются значительно более высокие уровни фракции ЛС, не связанной с белками плазмы крови, чем у лиц без поражения печени, вследствие снижения синтеза альбумина и $\alpha 1$ -кислого гликопротеина, накопления эндогенных продуктов обмена веществ (например, билирубина), которые препятствуют связыванию ЛС с белками плазмы крови, а также структурных изменений альбумина и $\alpha 1$ -кислого гликопротеина [16, 17]. В результате может увеличиваться объем распределения некоторых ЛС. Например, возможно значительное увеличение объема распределения водорастворимых ЛС (например, аминогликозидов) у пациентов с асцитом, что потребует назначения больших нагрузочных доз. Так, кажущийся объем распределения цефодимизма у пациентов с циррозом печени в 3 раза больше по сравнению с таковым у здоровых людей [15, 18]. Риск изменения объема распределения выше у лиц с хроническими заболеваниями печени (например, циррозом) по сравнению с пациентами, имеющими острые заболевания печени (например, острый вирусный гепатит) [17].

Важность учета степени связывания ЛС с белками плазмы наглядно иллюстрируется на примере напроксена. В работе R. Williams и соавт. [19] изучались изменения фармакокинетики напроксена после однократного и мно-

гократного приема у пациентов с алкогольным циррозом печени [19]. Было показано, что фракция препарата, находящаяся в связанном с белками плазмы крови состоянии, у больных с алкогольным циррозом печени снижалась, а не связанная с белками плазмы крови фракция, соответственно, увеличивалась в 2–4 раза по сравнению со здоровыми субъектами. Вследствие этого у пациентов с алкогольным циррозом печени наблюдались выраженное (на 60%) снижение отношения «клиренс свободной фракции/биодоступность напроксена ($Cl_{unbound}/F$)», а также увеличение объема распределения напроксена [19].

Элиминация

Метаболизм

Печень – главный орган, участвующий в метаболизме ЛС. Известно, что наличие у пациента хронических заболеваний печени ассоциировано с изменениями метаболизма (преимущественно ферментов фазы I и в меньшей степени – ферментов фазы II) большого количества ЛС вследствие нарушения кровотока и ишемии гепатоцитов [20–22]. Степень снижения активности метаболизма пропорциональна увеличению тяжести нарушения функции печени [23–27]. Например, в работах A. Adedoyin и соавт. [28], R. Branch и соавт. [29] у пациентов с хроническими заболеваниями печени легкой и средней степени тяжести пероральный клиренс S-мефенитоина был значительно снижен (до 20%), а пероральный клиренс дебризохина не изменился по сравнению с исходными значениями [28, 29]. S-мефенитоин метаболизируется почти исключительно с помощью CYP2C19, а дебризохин является ЛС-зондом для изучения изменений активности CYP2D6. Таким образом, можно предположить, что у пациентов, вошедших в исследование, наблюдалось более выраженное изменение активности CYP2C19 по сравнению с CYP2D. В работе R. Frye и соавт. [30] для изучения изменений активности изоферментов CYP450 здоровым субъектам и пациентам с различной этиологией и тяжестью заболевания печени *per os* вводили комбинацию кофеина, мефенитоина, дебризохина и хлорзоксазона (ЛС-зонды для изучения изменений активности CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 соответственно). Показано, что на ранней стадии заболевания печени преимущественно снижается клиренс ЛС, метаболизирующихся CYP2C19, тогда как клиренс ЛС, метаболизирующихся CYP1A2, CYP2D6 и CYP2E1, изменяется в незначительной степени по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. У пациентов с декомпенсированной терминальной стадией нарушения функции печени, наоборот, в наибольшей степени снижается клиренс ЛС, метаболизирующихся CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 [30]. Реакции конъюгации (например, глюкуронирование) у пациентов с нарушением функции печени изменяются в меньшей степени по сравнению с реакциями, опосредованными CYP450 [31–33], что продемонстрировано в исследованиях бензодиазепинов: клиренс оксазепам, лоразепам и темазепам, которые в основном элиминируются путем глюкуронизации, не снижается у пациентов с циррозом печени, тогда как клиренс диазепам и мидазолам (оба метаболизируются с участием изоферментов фазы I) снижается [32, 34–38]. Точная причина подобных изменений не установлена. Возможно, у пациентов с нарушением функции печени происходит активация фермента уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ, Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase – UGT), находящейся в неактивированном состоянии [32], либо увеличение активности УДФ-ГТ в оставшихся жизнеспособных гепатоцитах [39], либо усиление внепеченочной глюкуронизации [38, 40]. Однако в нескольких более поздних исследованиях показано снижение глюкуронизации таких препаратов, как морфин, дифлунизал, лормегазепам, оксазепам, ламотриджин, зидовудин и микофенолата мофетил,

у пациентов с поздними стадиями цирроза печени [41–47]. Это, по всей видимости, объясняется тем, что в более ранние исследования вошли пациенты с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени [32].

Возможно также, что заболевание печени по-разному влияет на активность различных изоформ УДФ-ГТ, как это было показано для изоферментов СYP450 [25]. Так, M. Congiu и соавт. [48] оценивали изменение уровней матричной РНК различных изоформ УДФ-ГТ в гистологических препаратах печени пациентов с различной степенью выраженности фиброза [48]. Авторами не выявлено снижения матричной РНК УДФ-ГТ или отдельных изоформ УДФ-ГТ, однако показано наличие потенциальной возможности снижения глюкуронизации ЛС в печени при наличии в ней активного воспалительного процесса [48].

Экскреция

Экскреция с желчью. Уменьшение клиренса ЛС вследствие нарушения их экскреции с желчью часто наблюдается у пациентов как с внепеченочным (например, с холелитиазом, склерозирующим холангитом, раком желчевыводящих путей или поджелудочной железы), так и внутрипеченочным (например, вследствие функциональных нарушений секреторной функции печени) холестазами [49]. Так, в целом ряде исследований [50–55] у пациентов с обструкцией желчных путей выявлено нарушение выведения с желчью некоторых антибактериальных препаратов (например, ампициллина, пиперациллина, цефалоспоринов, клиндамицина, ципрофлоксацина), что потенциально может привести к их кумуляции и повышать риск развития НР.

Кроме того, обструкция желчевыводящих путей может привести к снижению метаболического клиренса ЛС вследствие печеночно-клеточного повреждения. В работе J. George и соавт. [23] показано снижение активности нескольких СYP (например, СYP2С и СYP2Е1) в гистологических препаратах печени, полученных от пациентов с терминальной стадией цирроза печени как с наличием, так и с отсутствием холестаза. Активность СYP3А была снижена только в гистологических препаратах печени, взятых от пациентов с циррозом без холестаза [23].

Почечная экскреция. Гепаторенальный синдром представляет собой прогрессирующую почечную недостаточность, возникающую у пациентов с хроническим заболеванием печени при отсутствии клинических, лабораторных или анатомических признаков других потенциальных причин развития почечной недостаточности, что может быть ассоциировано со снижением почечной экскреции ряда ЛС, таких как, например, диуретики (фуросемид, буметанид), антагонисты H_2 -рецепторов (циметидин, ранитидин), леветирацетам и др. [56–61].

В исследовании G. Granneman и соавт. [61] у пациентов с циррозом печени и нарушением функции почек обнаружено снижение почечного клиренса темафлоксацина в среднем на 54%.

Представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с нарушением функции печени необходимо проводить коррекцию дозы ЛС, элиминируемых не только печенью, но и почками.

В табл. 2 [1–92] приведены примеры изменения фармакокинетических параметров ЛС у пациентов с нарушением функции печени.

Изменения фармакодинамики ЛС у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени может изменяться не только фармакокинетика, но и фармакодинамика ЛС, например вследствие нарушения связывания с рецепторами или изменений внутренней активности (связавшись с рецептором, различные препараты проявляют разную способность вызывать эффект, т.е. внутреннюю активность).

Наиболее выраженные изменения фармакодинамики у пациентов с циррозом печени отмечены при применении β -АБ (пропранолола, метипранолола), диуретиков (например, фуросемида, триамтерена, торасемида, буметамида), опиоидных анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств [9]. Так, у больных с циррозом печени по сравнению с пациентами без цирроза печени применение β -АБ и диуретиков ассоциировано со снижением их терапевтической эффективности, а анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств, – наоборот, с увеличением терапевтической эффективности и потенциального риска развития НР и лекарственно-индуцированных заболеваний [9, 57, 62–66].

В основе снижения терапевтической эффективности β -АБ у пациентов с циррозом печени лежит снижение плотности и чувствительности β -адренорецепторов в митохондриальных клетках [62, 67], а в основе снижения терапевтической эффективности диуретиков – уменьшение количества функционирующих нефронов [68].

В отличие от β -АБ и диуретиков, назначение опиоидных анальгетиков, анксиолитиков и седативных средств пациентам с циррозом печени ассоциировано с повышением терапевтической эффективности этих классов ЛС по сравнению с назначением их лицам без патологии печени, что может приводить к значительному увеличению риска развития печеночной энцефалопатии [69–71].

Точная причина данных изменений не выявлена. Потенциально усиление эффекта может быть вызвано увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера, повышением тонуса γ -аминомаслянокислотного (ГАМК)-ергической системы или увеличением количества ГАМК-рецепторов [72].

Примеры ЛС, которые требуют особого внимания при назначении пациентам с нарушением функции печени

ЛС, обладающие анальгетической активностью. В настоящее время отсутствуют специальные рекомендации, касающиеся режима дозирования и выбора анальгетиков у тяжелобольных пациентов с печеночной недостаточностью, доступные литературные данные о их эффективности и безопасности ограничены.

Опиоиды – это класс наркотических анальгетиков, назначаемых пациентам с умеренной и сильной болью.

Морфин метаболизируется путем глюкуронизации до 2 основных метаболитов, морфин-3-глюкуронида (Morphine-3-glucuronide, M3G) и морфин-6-глюкуронида (M6G). M6G – это вещество, обладающее выраженной анальгетической активностью, превышающей эффективность исходного вещества – морфина. M3G, напротив, не имеет анальгетической активности, но может вызывать нейротоксические НР, такие как спутанность сознания. У пациентов с нарушениями функции печени возможна аккумуляция морфина вследствие снижения клиренса и/или увеличения периода полувыведения. Для профилактики потенциальных осложнений фармакотерапии рекомендуется назначение более низких доз с сохранением обычной кратности введения. По мере прогрессирования заболевания и увеличения тяжести печеночной недостаточности следует рассмотреть вопрос об увеличении интервалов между введениями препарата [73–77].

Оксикодон метаболизируется в печени с участием изоферментов СYP2D6 и СYP3А4 до 2 метаболитов, однако ни один из них не обладает анальгетической активностью. При тяжелой печеночной недостаточности максимальная концентрация данного препарата увеличивается на 40%, а период полувыведения оксикодона в лекарственной форме немедленного высвобождения увеличивается до 4,6–24,4 ч (в среднем 14 ч). В связи с этим для профилактики потенциальных НР и лекарственно-индуцированных заболеваний у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью

первоначальная доза оксикодона должна быть снижена до 30–50% от стандартной рекомендованной начальной дозы [73–77].

Кодеин и меперидин. Назначение обоих этих препаратов пациентам с печеночной недостаточностью не рекомендуется. Кодеин – это пролекарство, которое в печени трансформируется в морфин с участием изофермента CYP2D6. У пациентов с нарушением функции печени изменяется процесс биотрансформации кодеина в морфин, а следовательно, снижается эффективность контроля боли. Меперидин метаболизируется в печени с участием CYP3A4 до нормеперидина. У пациентов с заболеваниями печени клиренс меперидина снижается, а его период полувыведения удлиняется, в связи с чем повышается риск развития НР, в том числе судорожного синдрома [73–77].

Гидроморфон и гидрокодон. Гидроморфон подвергается реакциям глюкуронирования в печени с образованием метаболитов, которые не обладают анальгетическими свойствами, но потенциально могут оказывать нейротоксичное действие. Гидрокодон является пролекарством, которое метаболизируется под действием CYP2D6 до гидроморфона и других метаболитов, и в подавляющем большинстве случаев применяется в комбинации с неопиоидами (например, парацетамолом) для контроля болевого синдрома. У пациентов с тяжелым заболеванием печени начальные дозы каждого препарата следует снизить до 50% от обычных (назначаемых пациентам без поражения печени). По мере дальнейшего снижения функции печени для профилактики передозировки и снижения рисков развития осложнений фармакотерапии может потребоваться увеличение интервалов между введениями [73–77].

Основным изоферментом, участвующим в метаболизме *фентанила*, является CYP3A4 [73, 75]. В исследованиях с однократным болюсным введением препарата у пациентов с нарушением функции печени не выявлено клинически значимых изменений фармакокинетики фентанила, однако при использовании высоких доз препарата и после повторных введений отмечено увеличение периода полувыведения. Некоторые эксперты предполагают, что фентанил является наиболее предпочтительным опиоидом для контроля болевого синдрома у пациентов с нарушением функции печени [73, 75].

Следует отметить, что назначение неадекватно низких доз опиоидных анальгетиков пациентам с нарушением функции печени, находящимся в тяжелом и критическом состоянии, из-за опасений описанных ранее осложнений и иных НР (седация, угнетение дыхания и др.) может привести к недостаточной анальгезии и ухудшению состояния пациента. Поэтому оптимальной стратегией применения опиоидных анальгетиков у пациентов с нарушением функции печени следует считать тщательный выбор анальгетика (приоритет отдается препаратам короткого действия, например фентанилу), принцип, предполагающий начало терапии с низких доз с последующей постепенной и осторожной титрацией. Также рекомендуется проведение регулярного (ежедневного) мониторинга маркеров функции печени (международное нормализованное отношение, протромбиновое время – ПТВ, уровни трансаминаз и билирубина) [78–83].

Парацетамол является одним из наиболее широко применяемых в клинической практике анальгетиков как в качестве монотерапии, так и в комбинации с опиоидами для лечения острой и хронической боли [79, 84]. У пациентов с хронической печеночной недостаточностью отмечаются снижение активности метаболизма парацетамола и увеличение периода полувыведения данного ЛС, что обусловлено более высокими концентрациями препарата в плазме крови по сравнению с таковыми у людей без нарушения функции печени, и, соответственно, имеет место увеличение риска развития НР [84]. Важно помнить, что

часть парацетамола метаболизируется в печени с участием изофермента CYP2E1 CYP450 до N-ацетил-пара-бензохинонимина (N-Acetyl-p-benzochinonimin, NAPQI), который является гепатотоксичным веществом, для снижения его токсичности должны пройти реакции конъюгирования с глутатионом. У пациентов с печеночной недостаточностью отмечается более низкий уровень глутатиона и, следовательно, риски токсического действия NAPQI повышаются [83]. Из-за увеличения периода полувыведения парацетамола не рекомендуется его назначение пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, а в случае крайней необходимости применения следует ограничить максимальную суточную дозу до 2 г [79].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Большинство НПВП метаболизируется в печени до активных и неактивных метаболитов, которые потенциально обладают гепатотоксическим действием [79, 82, 85]. Конкретные рекомендации по выбору и коррекции режима дозирования НПВП у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Важно помнить, что хроническая печеночная недостаточность часто сопровождается нарушением функции почек, что может дополнительно повышать концентрацию НПВП в сыворотке крови и способствовать увеличению их токсичности. Кроме того, при наличии варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени повышенные концентрации НПВП могут еще больше увеличить риск кровотечения [81]. При назначении НПВП пациентам со снижением функции печени рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность; следует проводить ежедневный мониторинг состояния пациента на предмет усиления задержки жидкости в организме, повышения артериального давления, снижения уровня гемоглобина, гематокрита и количества тромбоцитов [79, 81, 82, 84].

Седативные ЛС. Надлежащая седация – ключевой компонент лечения и ухода за многими тяжелобольными пациентами. Для этой цели наиболее часто назначаются пропofол и бензодиазепины.

У пациентов с нарушением функции печени метаболизм *пропofола*, по-видимому, существенно не изменяется. Отмечено замедление клиренса пропofола у пациентов, находящихся в критическом состоянии, вследствие снижения кровотока в печени, однако коррекция дозы в подавляющем большинстве случаев не требуется [79].

Бензодиазепины – это группа ЛС, интенсивность метаболизма которых в печени варьирует в зависимости от конкретного ЛС. Так, мидазолам интенсивно метаболизируется в печени, и снижение его метаболизма у пациентов с нарушением функции печени способствует аккумуляции данного препарата и повышению рисков развития осложнений фармакотерапии [82]. У пациентов с циррозом печени метаболизм диазепам снижен, образующиеся активные метаболиты имеют тенденцию к аккумуляции, поэтому у таких пациентов имеют место увеличение седативного действия диазепам и ухудшение течения энцефалопатии. Период полувыведения также увеличивается. При необходимости назначения диазепам пациентам с нарушением функции печени следует применять более низкие дозы данного ЛС [81–83]. Метаболизм лоразепам у пациентов со сниженной функцией печени, напротив, изменяется в меньшей степени, что делает его препаратом выбора для назначения пациентам с острой или хронической печеночной недостаточностью.

Антибиотики – важный класс ЛС, который широко применяется в клинической практике. Наиболее важным изменением фармакокинетических параметров, влияющим на эффективность антибиотиков, у пациентов с печеночной недостаточностью является снижение связанной с белками фракции препарата, что свидетельствует об увеличении количества не связанного с белками плазмы крови ЛС и,

Таблица 2. Примеры изменения фармакокинетических параметров ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92]

Орган/система органов	Влияние хронической печеночной недостаточности	Последствия	Примеры
Желудочно-кишечный тракт	Снижение пресистемной элиминации и биотрансформации ЛС	Повышение концентрации ЛС в неизменном виде в сыворотке крови; для пролекарств – снижение концентрации активного метаболита в сыворотке крови; увеличение/снижение фармакологической эффективности ЛС	Снижение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E, К)
Кровь	Увеличение объема распределения ЛС вследствие гипоальбуминемии и уменьшения фракции ЛС, находящегося в связанном с белками плазмы крови состоянии	Увеличение фракции ЛС, находящегося в не связанном с белками плазмы крови состоянии; увеличение фармакологической эффективности ЛС; повышение риска развития НР	Повышение объема распределения и связи с белками плазмы крови ацетилсалициловой кислоты; ослабление связи с белками плазмы крови диклофенака
Печень	Снижение активности изоферментов СYP450	Снижение активности метаболизма; уменьшение печеночного клиренса ЛС; снижение экскреции ЛС с желчью; повышение риска развития НР	Снижение метаболизма карбамазепина у пациентов с выраженным нарушением функции печени
Почки	Нарушение фильтрационной функции вследствие накопления токсических метаболитов	Снижение почечного клиренса и экскреции ЛС с мочой; повышение риска развития токсических НР	Снижение элиминации рифампицина

следовательно, о потенциально более высоком риске развития НР и лекарственно-индуцированных заболеваний [85]. Кроме того, у пациентов с нарушением функции печени бывает сложно прогнозировать эффективность антибиотиков ввиду потенциальных колебаний концентрации в сыворотке крови. Так, у пациентов с хронической печеночной недостаточностью, особенно при наличии сопутствующего нарушения функции почек, могут быть изменены концентрации ванкомицина и аминогликозидов (например, тобрамицина, гентамицина и амикацина) в сыворотке крови [85]. При наличии асцита у пациентов с нарушением функции печени, которые принимают антибактериальные ЛС (в том числе ванкомицин и аминогликозиды), увеличиваются риски аккумуляции этих препаратов. В совокупности с увеличением периода полувыведения антибиотиков, который также имеет место у пациентов с нарушением функции печени, риски развития токсических эффектов антибактериальных ЛС повышаются еще больше [86, 87]. Для профилактики НР антибактериальных ЛС у пациентов с асцитом рекомендуется назначение больших доз препарата с увеличением интервалов между введениями. Также рекомендуется проведение регулярного мониторинга состояния пациента, включающего контроль функции почек (т.е. диуреза и уровня креатинина в сыворотке крови), динамики асцита и уровня биохимических маркеров, отражающих функцию печени.

Антикоагулянты (гепарин, эноксапарин, варфарин, аргатробан и др.) часто назначаются пациентам, находящимся на лечении в отделении интенсивной терапии, для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений. Антикоагулянты характеризуются различной степенью интенсивности метаболизма в печени, потому влияние печеночной недостаточности на их фармакокинетику неодинаково [88–91].

Для мониторинга эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с нарушением функции печени возможно использовать определение в динамике количества фактора Ха в сыворотке крови, ПТВ, количества тромбоцитов и уровня гемоглобина [88–91].

Варфарин подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием активных метаболитов под действием изоферментов СYP450. Препарат характеризуется также высоким уровнем связи с альбумином сыворотки крови. Нарушение функции печени снижает интенсивность биотрансформации варфарина, что может приводить к его недостаточной эффективности. С другой стороны, нарушение образования витамин-К-зависимых факторов свертывания крови в печени у пациентов с нарушением ее функции и снижение количества тромбоцитов, наоборот, приводят к увеличению риска кровотечения. В совокупности это способствует высокой лабильности международного нормализованного отношения у пациентов с нарушением функции печени.

Прямые оральные антикоагулянты (*дабигатран*, *ривароксабан*, *апиксабан*) противопоказаны при клинических состояниях, сопровождающихся повышением риска кровотечений (например, имеющиеся или недавние изъязвления желудочно-кишечного тракта, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода), а также при нарушении функции печени и заболеваниях печени, которые могут повлиять на выживаемость (*дабигатран*), или протекают с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск развития кровотечений (*ривароксабан*), или сопровождаются нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений (*апиксабан*). Также следует помнить, что прямые оральные антикоагулянты имеют ограничения по применению при нарушении функции почек, которое также часто встречается у пациентов с печеночной недостаточностью. *Дабигатран* противопоказан пациентам с клиренсом креатинина <30 мл/мин, а *апиксабан* и *ривароксабан* – при уровне клиренса креатинина <15 мл/мин [92].

Аргатробан – антикоагулянт, назначаемый пациентам с гепарининдуцированной тромбоцитопенией (на момент подготовки статьи не зарегистрирован в Российской Федерации) [91]. Препарат представляет собой прямой ингибитор тромбина, активно метаболизирующийся в печени (основной путь его элиминации). У пациентов с печеночной

Таблица 3. Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92]

ЛС/группа ЛС	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
<i>Анальгетики</i>	
Парацетамол	Максимальная доза 2 г/сут
Опиоиды	Требуется индивидуальный подбор дозы в зависимости от состояния пациента (медленная титрация начиная с минимальной дозы)
Морфин	У пациентов с умеренным нарушением функции печени: коррекции дозы не требуется
	У пациентов с тяжелым нарушением функции печени: индивидуальный подбор дозы в зависимости от состояния пациента (медленная титрация начиная с минимальной дозы)

Таблица 3. Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92] (Продолжение)

ЛС/группа ЛС	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
Кодеин	Не рекомендуется применение ввиду риска развития и прогрессирования комы у пациентов с нарушением функции печени. Рассмотреть возможность назначения препаратов с более выраженной анальгетической активностью
<i>НПВП</i>	
Напроксен	Снижение суточной дозы на 50%
АСК	Не рекомендуется применение ввиду высокого риска развития кровотечения
Ибупрофен	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Высокий риск желудочно-кишечного кровотечения и задержки жидкости
<i>Бензодиазепины</i>	
Мидазолам	Начальная терапия – минимальная доза препарата. В случае необходимости длительного применения рассмотреть возможность «переключения» пациента на лоразепам
Лоразепам	Коррекция дозы не требуется
Диазепам	У пациентов с умеренным нарушением функции печени: медленная титрация начиная с минимальной дозы У пациентов с тяжелым нарушением функции печени: противопоказан Риска развития и прогрессирования комы
Клоназепам	Назначение клоназепама пациентам с нарушением функции печени может способствовать развитию и прогрессированию комы
<i>Местные анестетики</i>	
Бупивакаин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. В случае крайней необходимости применения – индивидуальный подбор и коррекция дозы
Лидокаин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
<i>Антибактериальные препараты</i>	
Амоксициллин + клавулановая кислота	Требуется регулярный контроль состояния пациента и функции печени ввиду риска развития холестатической желтухи на фоне терапии и в краткосрочном периоде после завершения приема. Наиболее высокие риски развития у пациентов ≥65 лет и у лиц мужского пола. Максимальная продолжительность терапии – 14 дней
Аминогликозиды	Необходим индивидуальный подбор дозы в зависимости от концентрации препаратов в сыворотке крови и сопутствующей функции почек
Ванкомицин	Необходим индивидуальный подбор дозы в зависимости от концентрации препаратов в сыворотке крови и сопутствующей функции почек
Цефтриаксон	Рекомендуются снижение дозы и регулярный мониторинг препарата в сыворотке крови
Азитромицин	Не рекомендуется применение ввиду риска развития желтухи
Доксициклин	Не рекомендуется применение. В случае применения по жизненным показаниям или в иных случаях крайней необходимости – применение под контролем функции печени и состояния пациента; индивидуальный подбор и коррекция дозы
Ципрофлоксацин	Необходимо ограничить применение ввиду риска нарушения функции печени
Изониазид	Рекомендуются применение с осторожностью и регулярный мониторинг состояния пациентов и функции печени
Клиндамицин	Снижение дозы
Клоксациллин	Назначение пациентам с нарушением функции печени ассоциировано с риском развития холестатической желтухи в течение нескольких недель после прекращения терапии. Факторами риска развития холестатической желтухи являются применение >2 нед, пожилой и старческий возраст пациента
Метронидазол	У пациентов с тяжелым нарушением функции печени рекомендуются снижение дозы на 2/3 и однократный прием препарата
Нитрофурантоин	Рекомендуется ограничить применение ввиду риска развития желтухи и активации хронического гепатита
Офлоксацин	Снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Риск гепатотоксических реакций
Рифампицин	Повышение риска развития/усугубления печеночной недостаточности. Не рекомендуется применение доз выше 8 мг/кг в сутки
Эритромицин	Рекомендуется ограничить применение ввиду риска развития идиосинкратического поражения печени
<i>Антисихотики</i>	
Хлорпромазин	Необходимо ограничить применение ввиду риска развития и прогрессирования комы у пациентов с нарушением функции печени; потенциальное гепатотоксичное действие
Галоперидол	Необходимо ограничить применение ввиду риска развития и прогрессирования комы у пациентов с нарушением функции печени
<i>Противовирусные препараты</i>	
Абакавир	Не рекомендуется применение у пациентов с умеренным нарушением функции печени (за исключением случаев применения по жизненным показаниям); не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
Диданозин	Снижение дозы
Эфавиренз	У пациентов с умеренным нарушением функции печени требуется регулярный контроль функции печени; у пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение не рекомендуется
Индинавир	Рекомендуется снижение дозы до 600 мг каждые 8 ч у пациентов с умеренным нарушением функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось
Невирапин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Рекомендуется ограничить применение у пациентов с умеренным нарушением функции печени
Саквинавир	Повышение риска токсических реакций вследствие увеличения концентрации в сыворотке крови. Рекомендуется снижение дозы
Зидовудин	Снижение дозы и мониторинг состояния пациента и концентрации препарата в сыворотке крови ввиду повышенного риска кумуляции препарата
<i>Противогрибковые препараты</i>	
Флуконазол	Рекомендуется ограничение применения у пациентов с нарушением функции печени ввиду повышенного риска развития гепатотоксичности, особенно в случае совместного назначения с другими гепатотоксическими ЛС
Гризеофульвин	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
<i>Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента</i>	
Эналаприл	У пациентов с нарушением функции печени требуется регулярный контроль функции печени и состояния пациента

Таблица 3. Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования некоторых ЛС у пациентов с нарушением функции печени [1–92] (Окончание)

ЛС/группа ЛС	Рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	
Нифедипин	Снижение дозы
Верапамил	Снижение дозы
<i>Диуретики</i>	
Фуросемид	Фуросемидассоциированная гипокалиемия может способствовать повышению риска развития и прогрессирования комы; повышение риска развития гипомagneмией у пациентов с алкогольным циррозом печени; рекомендуются индивидуальный подбор дозы и регулярный мониторинг состояния пациента и функции печени
Гидрохлортиазид	Не рекомендуется применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Гидрохлортиазидассоциированная гипокалиемия может способствовать повышению риска развития и прогрессирования комы; повышение риска развития гипомagneмией у пациентов с алкогольным циррозом печени
<i>Сахароснижающие средства</i>	
Глибенкламид	Не рекомендуется применение ввиду повышенного риска развития гипогликемии у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, а также желтухи
Метформин	Необходимо прекратить терапию метформином в случае гипоксии тканей
<i>Антикоагулянты</i>	
Гепарин	Рекомендуется снижение дозы у пациентов с тяжелым нарушением функции печени
Варфарин	Не рекомендуется назначение пациентам с тяжелым нарушением функции печени, особенно если имеется увеличение ПТВ
Аргатробан	Начальная доза при внутривенном введении 0,5 мкг/кг в минуту. Коррекция дозы в зависимости от АЧТВ (увеличение не более чем в 1,5–3 раза от исходных значений)
<i>β-АБ</i>	
Пропранолол	Снижение дозы
<i>Антидепрессанты</i>	
Амитриптилин	Не рекомендуется применение ввиду риска развития выраженной седации
<i>Другие ЛС</i>	
Аллопуринол	Снижение дозы
Антациды	У пациентов с нарушением функции печени и задержкой жидкости не рекомендуется прием антацидов, содержащих большое количество натрия; также рекомендуется избегать применения ЛС, которые потенциально могут способствовать развитию запоров у пациентов с нарушением функции печени, ввиду риска развития и прогрессирования комы
Аминофиллин	Снижение дозы
Азатиоприн	Снижение дозы
Циклоспорин	Индивидуальный подбор и снижение дозы
Комбинированные оральные контрацептивы	Не рекомендуется назначение пациентам в острой и активной фазе нарушения функции печени, а также имеющим желтуху и кожный зуд в гинекологическом анамнезе
Циклофосфамид	Снижение дозы
Доксорубин	Коррекция дозы в зависимости от уровня билирубина
Магния сульфат	Не рекомендуется назначение пациентам с печеночной комой при наличии сопутствующего риска развития почечной недостаточности
Метотрексат	Не рекомендуется назначение пациентам с неонкологическими заболеваниями ввиду риска токсических реакций, не зависящих от дозы
Метилдопа	Не рекомендуется назначение пациентам в острой и активной фазе нарушения функции печени; рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность при назначении пациентам, имеющим заболевания печени в анамнезе
Метоклопрамид	Снижение дозы
Фенитоин	Снижение дозы
Прокинаמיד	Не рекомендуется применение. В случае необходимости назначения по жизненным показаниям – снижение дозы
Ранитидин	Повышение риска нарушения сознания. Снижение дозы
Тиопентал натрия	Снижение дозы
Вальпроевая кислота	Рекомендуется избегать назначения пациентам с нарушением функции печени ввиду повышенного риска гепатотоксических реакций (особенно в течение первых 6 мес)

недостаточностью метаболизм и клиренс аргатробана нарушаются, что приводит к увеличению периода полувыведения препарата и повышению рисков кровотечения. Поэтому рекомендуется начинать инфузию аргатробана с более низкой дозы (0,5 мкг/кг в минуту) и проводить ее под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Коррекция режима дозирования аргатробана производится в случае отклонения АЧТВ в 1,5–3 раза [91].

В табл. 3 [1–92] представлены рекомендации по коррекции и подбору режима дозирования ЛС и других групп у пациентов с нарушением функции печени.

Заключение

Таким образом, учет изменений фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, которые могут иметь место у пациентов с нарушением функции печени, будет способствовать повышению качества жизни, оказания медицинской

помощи и снижать риски развития НР у пациентов с заболеваниями печени.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. А.П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; О.Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contribution. A.P. Pereverzev – collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability; O.D. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

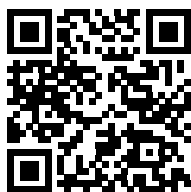
Литература/References

- Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-15. DOI:10.1002/hep.22177
- Ichai P, Faria L, Saliba F, et al. Improvement of survival in fulminant hepatitis in the recent years. *Hepatology*. 2006;44(Suppl. 4):371A.
- Brandsaeter B, Höckerstedt K, Friman S, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation – 12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl*. 2002;8(11):1055-62. DOI:10.1053/jlts.2002.35556
- Ichai P, Samuel D. Epidemiology of liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(10):610-7. DOI:10.1016/j.clinre.2011.03.010
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9. DOI:10.1002/bjs.1800600817
- Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interactions revisited. *Dig Dis Sci*. 1996;41(3):557-61. DOI:10.1007/BF02282341
- Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, et al. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes. *Dig Dis Sci*. 2004;49(4):621-6. DOI:10.1023/b:ddas.0000026307.56909.21
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-61. DOI:10.1007/s00228-008-0553-z
- Blaschke TF, Rubin PC. Hepatic first-pass metabolism in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1979;4(6):423-32. DOI:10.2165/00003088-197904060-00002
- Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Jostell KG. Pharmacokinetics of chlormethiazole in healthy volunteers and patients with cirrhosis of the liver. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;17(4):275-84. DOI:10.1007/BF00625801
- Neugebauer G, Gabor M, Reiff K. Disposition of carvedilol enantiomers in patients with liver cirrhosis: evidence for disappearance of stereoselective first-pass extraction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19(Suppl. 1):S142-6. DOI:10.1097/00005344-199219001-00028
- Chalasanani N, Gorski JC, Patel NH, et al. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2001;34(6):1103-8. DOI:10.1053/jhep.2001.29306
- Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(2):133-43. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90146-1
- Wilcock A, Charlesworth S, Prentice W, et al. Prescribing in Chronic Severe Hepatic Impairment. *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(3):515-37. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2019.04.034
- MacKichan JJ. Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. In: *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics – principles of therapeutic drug monitoring*. Ed. ME Burton, LM Shaw, JJ Schentag, WE Evans. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; p. 82-120.
- Blaschke TF. Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokinet*. 1977;2(1):32-44. DOI:10.2165/00003088-197702010-00003
- El Touny M, el Guinaidy M, Abdel Bary M, et al. Pharmacokinetics of cefodizime in patients with liver cirrhosis and ascites. *Chemotherapy*. 1992;38(4):201-5. DOI:10.1159/000239001
- Williams RL, Upton RA, Cello JP, et al. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984;27(3):291-6. DOI:10.1007/BF00542162
- Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29(5):370-91. DOI:10.2165/00003088-199529050-00005
- Reichen J. The Role of the Sinusoidal Endothelium in Liver Function. *News Physiol Sci*. 1999;14:117-21. DOI:10.1152/physiolonline.1999.14.3.117
- Morgan DJ, McLean AJ. Therapeutic implications of impaired hepatic oxygen diffusion in chronic liver disease. *Hepatology*. 1991;14(6):1280-2.
- George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology*. 1995;21(1):120-8.
- George J, Liddle C, Murray M, et al. Pre-translational regulation of cytochrome P450 genes is responsible for disease-specific changes of individual P450 enzymes among patients with cirrhosis. *Biochem Pharmacol*. 1995;49(7):873-81. DOI:10.1016/0006-2952(94)00515-n
- Furlan V, Demirdjian S, Bourdon O, et al. Glucuronidation of drugs by hepatic microsomes derived from healthy and cirrhotic human livers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289(2):1169-75.
- Villeneuve JP, Pichette V. Cytochrome P450 and liver diseases. *Curr Drug Metab*. 2004;5(3):273-82. DOI:10.2174/1389200043335531
- Elbekai RH, Korashy HM, El-Kadi AO. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab*. 2004;5(2):157-67. DOI:10.2174/1389200043489054
- Adedoyin A, Arns PA, Richards WO, et al. Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(1):8-17. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90017-0
- Branch RA. Drugs in liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;64(4):462-5. DOI:10.1016/S0009-9236(98)90077-7
- Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80(3):235-45. DOI:10.1016/j.cpt.2006.05.006
- Wang H, Liao ZX, Chen M, Hu XL. Effects of hepatic fibrosis on ofloxacin pharmacokinetics in rats. *Pharmacol Res*. 2006;53(1):28-34. DOI:10.1016/j.phrs.2005.08.005
- Hoyumpa AM, Schenker S. Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? *Hepatology*. 1991;13(4):786-95.
- Levy M, Caraco Y, Geisslinger G. Drug acetylation in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(3):219-26. DOI:10.2165/00003088-199834030-00004
- Pentikäinen PJ, Väisälmi L, Himgberg JJ, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 1989;29(3):272-7. DOI:10.1002/j.1552-4604.1989.tb03327.x
- Shull HJ, Wilkinson GR, Johnson R, Schenker S. Normal disposition of oxazepam in acute viral hepatitis and cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1976;84(4):420-5. DOI:10.7326/0003-4819-84-4-420
- Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, et al. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;24(4):411-9. DOI:10.1002/cpt.1978244411
- Ghabrial H, Desmond PV, Watson KJ, et al. The effects of age and chronic liver disease on the elimination of temazepam. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;30(1):93-7. DOI:10.1007/BF00614203
- Klotz U, Antonin KH, Brügel H, Bieck PR. Disposition of diazepam and its major metabolite desmethyl-diazepam in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(4):430-6. DOI:10.1002/cpt.1977214430
- Debinski HS, Lee CS, Danks JA, et al. Localization of uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase in human liver injury. *Gastroenterology*. 1995;108(5):1464-9. DOI:10.1016/0016-5085(95)90695-9
- Mazoit JX, Sandouk P, Scherrmann JM, Roche A. Extrahepatic metabolism of morphine occurs in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;48(6):613-8. DOI:10.1038/cpt.1990.203
- Macdonald JJ, Wallace SM, Mahachai V, Verbeeck RK. Both phenolic and acyl glucuronidation pathways of diflunisal are impaired in liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(5):471-4. DOI:10.1007/BF00314852
- Hildebrand M, Hellstern A, Hümpel M, et al. Plasma levels and urinary excretion of lormetazepam in patients with liver cirrhosis and in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1990;15(1):19-26. DOI:10.1007/BF03190123
- Sonne J, Andreassen PB, Loft S, et al. Glucuronidation of oxazepam is not spared in patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 1990;11(6):951-6. DOI:10.1002/hep.1840110607
- Marcellin P, de Bony F, Garret C, et al. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(5):410-4. DOI:10.1046/j.1365-2125.2001.01389.x
- Taburet AM, Naveau S, Zorza G, et al. Pharmacokinetics of zidovudine in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(6):731-9. DOI:10.1038/cpt.1990.101
- Parker G, Bullingham R, Kamm B, Hale M. Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in volunteer subjects with varying degrees of hepatic oxidative impairment. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(4):332-44. DOI:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04209.x
- Crotty B, Watson KJ, Desmond PV, et al. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):501-6. DOI:10.1007/BF00558076
- Congiu M, Mashford ML, Slavin JL, Desmond PV. UDP glucuronosyltransferase mRNA levels in human liver disease. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(2):129-34. DOI:10.1124/dmd.30.2.129
- Klaassen CD, Watkins JB 3rd. Mechanisms of bile formation, hepatic uptake, and biliary excretion. *Pharmacol Rev*. 1984;36(1):1-67.
- Mortimer PR, Mackie DB, Haynes S. Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease. *Br Med J*. 1969;3(5662):88-9. DOI:10.1136/bmj.3.5662.88
- Sales JE, Sutcliffe M, O'Grady F. Cephalixin levels in human bile in presence of biliary tract disease. *Br Med J*. 1972;3(5824):441-3. DOI:10.1136/bmj.3.5824.441
- Brown RB, Martyak SN, Barza M, et al. Penetration of clindamycin phosphate into the abnormal human biliary tract. *Ann Intern Med*. 1976;84(2):168-70. DOI:10.7326/0003-4819-84-2-168
- Leung JW, Chan RC, Cheung SW, et al. The effect of obstruction on the biliary excretion of cefoperazone and ceftazidime. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25(3):399-406. DOI:10.1093/jac/25.3.399
- Van Delden OM, van Leeuwen DJ, Jansen PL, et al. Biliary excretion of ceftriaxone into non-stagnant and stagnant bile. *J Antimicrob Chemother*. 1994;33(1):193-4. DOI:10.1093/jac/33.1.193
- Van den Hazel SJ, de Vries XH, Speelman P, et al. Biliary excretion of ciprofloxacin and piperacillin in the obstructed biliary tract. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(11):2658-60. DOI:10.1128/AAC.40.11.2658

56. González G, Arancibia A, Rivas MI, et al. Pharmacokinetics of furosemide in patients with hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;22(4):315-20. DOI:10.1007/BF00548399
57. Marcantonio LA, Auld WH, Murdoch WR, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the diuretic bumetanide in hepatic and renal disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(2):245-52. DOI:10.1111/j.1365-2125.1983.tb01493.x
58. Cello JP, Oie S. Cimetidine disposition in patients with Laennec's cirrhosis during multiple dosing therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(2):223-9. DOI:10.1007/BF00543795
59. Smith IL, Ziemiak JA, Bernhard H, et al. Ranitidine disposition and systemic availability in hepatic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(4):487-94. DOI:10.1038/clpt.1984.65
60. Brockmüller J, Thomsen T, Wittstock M, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(6):529-41. DOI:10.1016/j.clpt.2005.02.003
61. Granneman GR, Mahr G, Locke C, et al. Pharmacokinetics of temafloxacin in patients with liver impairment. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22(Suppl. 1):24-32. DOI:10.2165/00003088-199200221-00006
62. Caujolle B, Ballet F, Poupon R. Relationship among beta-adrenergic blockade, propranolol concentration, and liver function in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1988;23(8):925-30. DOI:10.3109/0036528809090148
63. Ramond MJ, Comoy E, Lebre C. Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;21(2):191-6. DOI:10.1111/j.1365-2125.1986.tb05174.x
64. Dao MT, Villeneuve JP. Kinetics and dynamics of triamterene at steady-state in patients with cirrhosis. *Clin Invest Med*. 1988;11(1):6-9.
65. Villeneuve JP, Rocheleau F, Raymond G. Triamterene kinetics and dynamics in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1984;35(6):831-7. DOI:10.1038/clpt.1984.121
66. Gentilini P, La Villa G, Marra F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with diuretic resistant ascites. *J Hepatol*. 1996;25(4):481-90. DOI:10.1016/s0168-8278(96)80207-8
67. Gerbes AL, Remien J, Jünger D, et al. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet*. 1986;1(8495):1409-11. DOI:10.1016/s0140-6736(86)91556-4.
68. Villeneuve JP, Verbeeck RK, Wilkinson GR, Branch RA. Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;40(1):14-20. DOI:10.1038/clpt.1986.132
69. Bakti G, Fisch HU, Karlaganis G, et al. Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology*. 1987;7(4):629-38. DOI:10.1002/hep.1840070403
70. MacGilchrist AJ, Birnie GG, Cook A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous midazolam in patients with severe alcoholic cirrhosis. *Gut*. 1986;27(2):190-5. DOI:10.1136/gut.27.2.190
71. Davis M. Cholestasis and endogenous opioids: liver disease and exogenous opioid pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(10):825-50. DOI:10.2165/00003088-200746100-00002
72. Ahboucha S, Pomier-Layrargues G, Butterworth RF. Increased brain concentrations of endogenous (non-benzodiazepine) GABA-A receptor ligands in human hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):241-51. DOI:10.1023/b:mebr.0000043974.89820.22
73. Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med*. 2007;10(3):677-85. DOI:10.1089/jpm.2006.0246
74. Zichterman A. Opioid pharmacology and considerations in pain management. May 2007. US Pharmacist (Web). Available at: http://www.uspharmacist.com/continuing_education/ceviewtest/lessonid/105473/. Accessed: 19.09.2021.
75. Johnson SJ. Opioid safety in patients with renal or hepatic dysfunction. June 2007. Pain Treatment Topics (Web). Available at: [http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf#search="opioids and liver failure"](http://pain-topics.org/pdf/Opioids-Renal-Hepatic-Dysfunction.pdf#search=). Accessed: 19.09.2021.
76. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(1):17-40. DOI:10.2165/00003088-199937010-00002
77. Diep U, Chudow M, Sunjic KM. Pharmacokinetic Changes in Liver Failure and Impact on Drug Therapy. *AACN Adv Crit Care*. 2017;28(2):93-101. DOI:10.4037/aacnacc2017948
78. Colson JD. The pharmacology of sedation. *Pain Physician*. 2005;8(3):297-308.
79. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanyl, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral Mu antagonists. *Anesthesiol Clin*. 2011;29(4):587-605, vii. DOI:10.1016/j.anclin.2011.09.002
80. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(5):1864-72. DOI:10.1002/hep.24622
81. Williams RL, Blaschke TF, Meffin PJ, et al. Influence of viral hepatitis on the disposition of two compounds with high hepatic clearance: lidocaine and indocyanine green. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;20(3):290-9. DOI:10.1002/cpt.1976203290
82. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(1):25-56. DOI:10.2165/00003088-199834010-00002
83. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645-69. DOI:10.2165/11635500-00000000-00000
84. Andreasen PB, Hutter L. Paracetamol (acetaminophen) clearance in patients with cirrhosis of the liver. *Acta Med Scand Suppl*. 1979;624:99-105. DOI:10.1111/j.1163-5500.1979.tb00728.x
85. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2070-82. DOI:10.1007/s00134-013-3088-4
86. Oyaert M, Spriet I, Allegaert K, et al. Factors impacting unbound vancomycin concentrations in different patient populations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):7073-9. DOI:10.1128/AAC.01185-15
87. Mingot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(4):727-37. DOI:10.1128/AAC.43.4.727
88. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther*. 1997;73(1):67-74. DOI:10.1016/s0163-7258(96)00140-4
89. Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(4):243-54. DOI:10.1007/s40262-013-0034-0
90. Dasher K, Trotter JF. Intensive care unit management of liver-related coagulation disorders. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):389-98, vi. DOI:10.1016/j.ccc.2012.04.006
91. Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, et al. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2004;24(3):409-14. DOI:10.1592/phco.24.4.409.33168
92. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 19.09.2021 [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv Minzdrava Rossii. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU