

Zespół Stevensa i Johnsona i zespół Lyella

Stevens-Johnson Syndrom And Lyell's Syndrome

dr Agata Maciejczyk, Bożena Graboń-Syrzistie

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: zespół Stevensa i Johnsona, zespół Lyella/zespół toksycznej nekrolizy naskórka, algorytm ALDEN, niepożądane działanie leku

Streszczenie

Toksyczna nekroliza naskórka (TEN), znana także jako zespół Lyella oraz zespół Stevensa i Johnsona (SJS) to ciężkie reakcje niepożądane. W artykule przedstawiono specyficzny algorytm do oceny istnienia związku między lekiem a wystąpieniem SJS/TEN.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, Lyelle syndrome, toxic epidermal necrolysis, ALDEN algorithm, adverse drug reaction

Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN), also known as Lyelle syndrome and Stevens-Johnson syndrome (SJS) are serious reactions, characterized by a high death rate. In this article specific algorithm for assessment of drug causality in SJS and TEN is presented.

Dermatologiczne działania niepożądane spowodowane przez leki występują często, dotyczą 2-3% hospitalizowanych pacjentów, z czego jedna dwudziesta przypadków to reakcje potencjalnie zagrażające życiu [1]. Powikłania polekowe można więc podzielić na dwie główne grupy: często występujące, zwykle o łagodnym przebiegu i ciężkie, choć rozwijające się rzadko.

Ciężkie skórne reakcje cechują się brakiem możliwości ich przewidzenia i ze względu na swój przebieg prowadzą do hospitalizacji. Ze względu na rzadkie występowanie ciężkich reakcji skórnych (występujących zwykle z częstością mniejsza niż 1 reakcja na 5000 pacjentów) istnieje małe prawdopodobieństwo wykrycia takich reakcji przed rejestracją, czyli dopuszczeniem leku do szerokiego stosowania. Wiele substancji może wywołać reakcje skórne, są wśród nich leki. Patomechanizm tych reakcji bywa różny: immunologiczny, tak jak reakcje alergiczne i nieimmunologiczne, do którego zaliczyć można działanie toksyczne wynikające z kumulacji w organizmie danego związku, reakcje nadwrażliwości na światło, działania będące wynikiem interakcji lekowych czy też występowania u danej osoby innej drogi metabolizującej dany lek/substancję.

Zespół Stevensa i Johnsona (Stevens Johnson-Syndrom; SJS) oraz zespół Lyella, nazywany zwykle zespołem toksycznej nekrolizy naskórka (toxic epidermal necrolysis; TEN) należą do nagłych, zagra-

żających życiu reakcji skórnych. Zalicza się je do ostrych autoimmunologicznych dermatoz. Do niedawna zespoły te uważano za choroby z pogranicza dermatologii i immunologii, schorzeń o charakterze rumienia wielopostaciowego. Uważa się, że SJS i TEN to ta sama jednostka chorobowa, która różni się jedynie stopniem nasilenia zmian oraz obszarem skóry, którą obejmuje. O SJS mówi się, gdy powierzchnia uszkodzonej skóry obejmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, a o zespole Lyella, gdy powierzchnia ta wynosi ponad 30%. Jeżeli zmiany obejmują 10-30% powierzchni skóry to mówi się o nakładaniu obu zespołów. Częstość występowania SJS szacuje się na 1-6 pacjentów, a w przypadku TEN na 0,4 do 1,2 pacjentów na 1 milion mieszkańców na rok [2]. Chorują osoby w każdym wieku, w tym dzieci i młodzież. Ryzyko śmiertelności wynosi dla SJS około 5%, a dla TEN do 35%. Niektórzy autorzy szacują śmiertelność zespołu TEN na powyżej 40% i wskazują, że pacjenci ci umierają głównie w wyniku zakażenia ogólnego lub powikłań płucnych. Na ciężki przebieg i ryzyko zgonu mają wpływ takie czynniki jak wiek ≥ 40 lat, częstość rytmu serca ≥ 120 /minutę, współwystępowanie choroby nowotworowej, zmiany skórne obejmujące już pierwszego dnia $\geq 10\%$ powierzchni ciała, poziom mocznika w surowicy ≥ 10 mmol/l, poziom wodorowęglanów w surowicy < 20 mmol/l, poziom glukozy w surowicy ≥ 14 mmol/l [1]. Przyczyną rozwoju obu zespołów są w większości przypadków (75%) leki. Wśród nich wymienia się sulfonamidy,

Rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, dotyczące wyników przeprowadzonej oceny sygnałów w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych

Recommendations Of The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Prac) Of The European Medicines Agency Regarding The Results Of The Signal Assessment As Part Of The Safety Monitoring Of Medicinal Products

Iwona Drygała

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, ocena sygnałów bezpieczeństwa, zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Streszczenie

W artykule przedstawione są rekomendacje Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii, wynikające z przeprowadzonej oceny sygnałów, opublikowane na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA), w okresie od września 2018 r. do marca 2019 r.

Key words: Recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of the European Medicines Agency, assessment of safety signals, changes in the summary of product characteristics (SmPC) and package leaflet (PL)

Summary

In the article are presented recommendations of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), resulting from the evaluation of signals, published on the website of the European Medicines Agency (EMA) in the period from September 2018 to March 2019.

Zgodnie z Rozporządzeniem Wykonawczym Komisji (UE) nr 520/2012, z dnia 19 czerwca 2012 r., sygnał oznacza informację pochodzącą z jednego lub wielu źródeł, w tym z badań obserwacyjnych i eksperymentalnych, z których wynika nowy, potencjalny związek przyczynowy lub nowy aspekt znanego związku pomiędzy interwencją a zdarzeniem lub zestawem powiązanych zdarzeń, niepożądanych lub korzystnych i która zostanie uznana za wystarczająco prawdopodobną, aby uzasadnić działanie weryfikacyjne.

Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru Nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii dokonuje wstępnej analizy i oceny stopnia ważności sygnałów oraz ich wpływie na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku. W przypadku gdy uzna za konieczne podjęcie dalszych działań, przeprowadzana jest dalsza ocena i wypracowuje się porozumienie dotyczące wszelkich wynikających z niej działań odnośnie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w okresie odpowiadającym zakresowi i istotności sprawy. Każdego miesiąca Eu-

ropejska Agencja Leków publikuje przegląd zawierający wszystkie sygnały omawiane podczas ostatniego spotkania PRAC i zalecenia dla każdego z nich. Przegląd dotyczy leków zatwierdzonych centralnie i na szczeblu krajowym.

Rekomendacje PRAC mogą zawierać każde z poniższych lub połączenie kilku zaleceń:

- brak konieczności dalszej oceny lub podjęcia działań innych niż rutynowe środki minimalizacji ryzyka;
- potrzeba dodatkowych informacji:
 - podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć dodatkowe dane;
 - podmiot odpowiedzialny powinien odnieść się do sygnału w następnym raporcie PSUR lub przedłożyć raport PSUR ad hoc;
 - EMA lub państwa członkowskie, stosownie do okoliczności, powinny gromadzić dalsze informacje (np. za pośrednictwem nieformalnego

Decyzje organów europejskich dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii

Decisions Of The European Union Bodies Regarding Pharmacovigilance

Joanna Bokus

Departament Rejestracji Produktów Leczniczych

Słowa kluczowe: procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, wyniki procedur wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSURs), wyniki procedur podziału pracy PSUR

Streszczenie

W artykule przedstawione są streszczenia decyzji Organów Europejskich, dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii, opublikowane na stronach internetowych: Europejskiej Agencji Leków (EMA), Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) oraz w Rejestrze Komisji Europejskiej w okresie od lipca 2018 r. do marca 2019 r.

Key words: safety-related referral procedures, outcomes of single assessments of periodic safety update reports (PSURs), outcomes of informal PSUR worksharing procedures

Summary

The article presents summaries of decisions of the European Union Bodies regarding pharmacovigilance, published in the period from July 2018 to March 2019, on the websites of the European Medicines Agency (EMA), the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human (CMDh) and the Community Register.

Procedury wyjaśniające/arbitrażowe dotyczące bezpieczeństwa, dla których zostały wydane decyzje KE w okresie od lipca 2018 r. do marca 2019 r.

Produkty lecznicze zawierające metamizol

W dniu 13 grudnia 2018 r., po dokonaniu przeglądu danych produktów leczniczych zawierających metamizol wskazany do stosowania w bólach różnego pochodzenia o dużym nasileniu oraz gorączce, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne, EMA zaleciła harmonizację maksymalnej dobowej dawki i przeciwwskazań do jego stosowania w ciąży lub kobiet karmiących piersią w odniesieniu do wszystkich produktów dopuszczonych do obrotu na rynku UE. Zalecenie dotyczyło zlikwidowania niespójności w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających metamizol, dostępnych w wielu państwach członkowskich UE w celu leczenia silnego bólu i gorączki, których nie można kontrolować za pomocą innych metod leczenia. Przegląd został przeprowadzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych (CHMP) na wniosek Polski. Agencja dokonała przeglądu dostępnych informacji na temat sposobu dystrybucji leku w organizmie, jego działania i ograniczonych danych dotyczących jego wpływu na płód lub niemowlę karmione pier-

sią. Zalecenia EMA obejmują ustalenie maksymalnej dawki pojedynczej przyjmowanej doustnie - 1000 mg, do 4 razy dziennie (maksymalna dawka dobową 4000 mg), u pacjentów w wieku od 15 lat. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej zalecanej dawki i można ją zwiększyć tylko w razie konieczności. Maksymalna dawka dobową podawana we wstrzyknięciu nie powinna przekraczać 5000 mg. Dawki u młodszych pacjentów powinny zostać wyliczone w oparciu o ich masę ciała. Chociaż metamizol jest na rynku od prawie stu lat, dowody na jego wpływ na ciążę i karmienie piersią są nieliczne. Przegląd wskazuje na możliwość wystąpienia problemów we wczesnej ciąży, a pojedyncze dawki w pierwszych 6 miesiącach ciąży mogą być dopuszczalne, jeśli nie można zastosować innych leków przeciwbólowych. Istnieją jednak dowody na wpływ na nerki i krążenie płodu, jeśli metamizol był stosowany w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciąży, dlatego nie powinien być stosowany w tym okresie. Nie należy stosować metamizolu podczas karmienia piersią, ponieważ niemowlę może otrzymywać zbyt duże ilości leku w mleku matki w stosunku do swojej masy. Zalecenia EMA zostały przekazane Komisji Europejskiej, która wydała ostateczną prawnie wiążącą decyzję ważną w całej UE w dniu 20 marca 2019 r.

Stosowanie zapisów farmakopealnych

General Rules Of Using Of Pharmacopoeia

dr Ewa Leciejewicz-Ziemecka

Departament Farmakopei

Słowa kluczowe: wymagania farmakopealne, interpretacja zapisów Farmakopei

Streszczenie

Farmakopea jako oficjalne wydawnictwo zawierające obowiązujące standardy jakości substancji do celów farmaceutycznych i produktów leczniczych musi być jednoznaczne dla użytkowników. Stąd w tekstach wprowadzających podane są zasady korzystania i interpretacji zapisów Farmakopei.

Key words: pharmacopoeia requirements, general rules, interpretation

Summary

Pharmacopoeia as an official publication containing current quality standards for substances for pharmaceutical use and medicinal products must be unambiguous to users. General rules of using and interpretations of Pharmacopoeia are given in the introductory texts.

Wstęp

Zgodnie z zapisami Farmakopei Europejskiej *Celem Farmakopei Europejskiej jest polepszanie zdrowia publicznego przez dostarczanie uznanych wspólnych standardów jakości produktów leczniczych i ich składników. Standardy te muszą być odpowiednie, aby służyć jako podstawa dla bezpiecznego użycia produktów leczniczych przez pacjentów. Ponadto, ich utworzenie ułatwia swobodny przepływ produktów leczniczych w Europie i poza Europą.*

Farmakopealne standardy jakości dla substancji i produktów leczniczych określone są w *monografiach ogólnych i szczegółowych*, zaś metody niezbędne do badania wymaganych kryteriów jakości (ponad 300 metod) oraz wytyczne niezbędne do ich prawidłowego stosowania, a także inne dodatkowe zapisy związane z kontrolą jakości, zamieszczone są w *tekstach podstawowych* (dział 5.).

Wymóg stosowania wymagań Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) oraz Farmakopei Polskiej (FP), zarówno w procesie dopuszczania produktów leczniczych do obrotu, w kontroli ich jakości, jak i w praktyce aptecznej, określają odpowiednie przepisy prawa, jak ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r., poz. 499 ze zm.), rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2002 r. *w sprawie szczegółowych wymogów, jakim powinien odpowiadać lokal apteki*, rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 października 2002 r. *w sprawie*

wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych.

Zgodnie z postanowieniami *Konwencji o Opracowaniu Farmakopei Europejskiej*, ratyfikowanej przez Polskę w 2006 r., kraje będące jej Stronami zobowiązane są do podjęcia działań zapewniających, że monografie Farmakopei Europejskiej staną się oficjalnymi standardami stosowanymi na ich terytoriach, zastępując wymagania farmakopei narodowych. Zwykle w krajach innojęzycznych niż oficjalne języki Farmakopei Europejskiej (angielski i francuski) zobowiązanie to realizowane jest poprzez wprowadzanie wymagań Ph. Eur. po przetłumaczeniu na język ojczysty do farmakopei narodowej. Taka forma urzeczywistnienia nadrzędności wymagań Farmakopei Europejskiej jest realizowana w Polsce.

Farmakopea Polska

Farmakopea Polska jest opracowywana i wydana przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych zgodnie z art. 4 ustęp 1 pkt 5 Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie (Dz. U. z 2019 r., poz. 662). Organem opiniodawczo-doradczym w tym zakresie jest Komisja Farmakopei, której działalność koordynuje Departament Farmakopei, jednocześnie bezpośrednio uczestniczący w procesie opracowania Farmakopei.

Japońska Agencja Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych (PMDA) – rozwiązania dla pacjentów i rozwoju innowacji (cz. 1)

*Japanese Pharmaceuticals And Medical Devices Agency (PMDA) – Solutions For Individuals
And The Development Of Innovation (Part 1)*

Magdalena Pajewska-Lewandowska

Gabinet Prezesa

Słowa kluczowe: PMDA, zdrowie publiczne, działania niepożądane, trójkąt bezpieczeństwa, quasi-leki, regeneracyjne produkty lecznicze, medycyna regeneracyjna

Streszczenie

W artykule omówiono działanie Japońskiej Agencji ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych (PMDA). Zwrócono uwagę na zarządzanie ryzykiem i pomocy dla pacjentów, którzy ucierpieli wskutek działań niepożądanych w oparciu o „trójkąt bezpieczeństwa”. Opisano japoński wariant dopuszczania do obrotu produktów leczniczych, a także wspomniano o innych grupach produktów jak quasi-leki i produkty regeneracyjne.

Key words: PMDA, public health, side effects, safety triangle, quasi-drugs, regenerative medicinal products, regenerative medicine

Summary

The article discusses the operation of the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Attention was paid to risk management and support for patients who suffered from adverse reactions based on the “safety triangle”. The Japanese variant of the authorization of medicinal products was described, and other product groups such as quasi-drugs and regenerative products were mentioned.

Filozofia PMDA

PMDA, czyli Japońska Agencja ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych działa na rzecz poprawy zdrowia publicznego i bezpieczeństwa narodu japońskiego poprzez ocenę wniosków o dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych oraz wyrobów medycznych, dbając o przestrzeganie zasad bezpieczeństwa oraz otaczając opieką ludzi, którzy ucierpieli wskutek działań niepożądanych produktów leczniczych⁶.

Misja jest realizowana w oparciu o następujące zasady:

- PMDA wykonuje swoje zadania wymienione w misji nie tylko bardzo przejrzyście, ale mając też na uwadze cel nadrzędny jakim jest ochrona zdrowia publicznego i życia obywateli, przy jednoczesnym dążeniu do rozwoju nauk medycznych;
- PMDA ma stanowić pomost pomiędzy pacjentami a ich oczekiwaniami szybszego dostępu do bezpieczniejszych i bardziej skutecznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych;
- opinie PMDA w zakresie jakości, bezpieczeństwa

i skuteczności produktów leczniczych, przygotowane są w oparciu o przesłanki naukowe przez personel przeszkolony w zakresie najnowszej wiedzy oraz posiadający szeroką wiedzę wraz z umiejętnością jej właściwego wykorzystania w swoim obszarze specjalizacji;

- PMDA odgrywa aktywną rolę na arenie międzynarodowej promując harmonizację;
- PMDA realizuje swoje zadania wykorzystując doświadczenia z przeszłości oraz w taki sposób by móc cieszyć się zaufaniem publicznym.

Historia PMDA

W ramach Planu Reorganizacji i Racjonalizacji dla Specjalnych Jednostek Publicznych, który został przyjęty w 2001 roku, utworzono Agencję ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych (PMDA – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency), a oficjalnie i praktycznie rozpoczęła swoją działalność 1 kwietnia 2004 roku.

PMDA, na podstawie ustawy o Agencji ds. Farmaceutyków i Wyrobów Medycznych, połączyła w swoich kompetencjach zadania kilku jednostek: Centrum Narodowego Instytutu Nauk

1. Informacje i dane zamieszczone w poniższym artykule pochodzą ze źródeł podawanych adekwatnie oraz z: <http://www.pmda.go.jp/english/index.html>, Information on Japanese Regulatory Affairs <http://www.nihs.go.jp/kanren/iyaku.html>, The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Annual Report (April 2017 – March 2018)

Profilaktyka, przebieg i leczenie zakażeń wirusem grypy w czasie ciąży (cz. 1 teoretyczna)

Prevention, Course And Treatment Of Influenza Virus Infections During Pregnancy (Part 1 Theoretical)

Anna Grotkowska¹, Ewa Bałkowiec-Iskra^{2,3}

¹Centrum Medyczne „Żelazna”

²Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej; Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Słowa kluczowe: profilaktyka zakażeń wirusami grypy, wpływ grypy na ciążę, leczenie grypy w czasie ciąży
Streszczenie

Grypa jest ostrą wirusową chorobą zakaźną cechującą się bardzo wysoką zaraźliwością. Należy do najczęstszych chorób układu oddechowego. W artykule przedstawiono szczegółowe omówienie zagadnienia profilaktyki, przebiegu i leczenia zakażeń wirusami grypy z rodzajów *Influenzavirus* u ludzi z wyróżnieniem infekcji grypowej typu u kobiet ciężarnych.

Cel pracy: opis profilaktyki, leczenia oraz przebiegu grypy podczas ciąży oraz zbadanie i ocena świadomości kobiet ciężarnych na temat zakażenia wirusem grypy w czasie ciąży oraz wiedzy i opinii na temat stosowania szczepień przeciwko wirusom grypy w czasie ciąży. (II Część eksperymentalna).

Key words: prevention of influenza virus infections, influence of influenza on pregnancy, treatment of influenza during pregnancy

Summary

Influenza is an acute viral infectious disease characterized by very high infectivity. It is one of the most common respiratory diseases. The article presents a detailed discussion of the prevention, course and treatment of Influenza virus infections from the types of *Influenzavirus* with the distinction of influenza type infection in pregnant women. Aim of the study: description of prophylaxis, treatment and course of influenza during pregnancy as well as examination and assessment of pregnant women's awareness of influenza virus infection during pregnancy as well as knowledge and opinions on the use of vaccinations against influenza viruses during pregnancy. (II Experimental part).

W rejonach na półkuli północnej, w klimacie umiarkowanym grypa pojawia się w okresie jesienno-zimowym oraz wczesną wiosną w postaci ognisk miejscowych. Wirus grypy cechuje się bardzo wysoką zmiennością genetyczną, która prowadzi do powstawania często bardzo patogennych, nowych szczepów. Z powodu szybkiego rozprzestrzeniania się oraz wysokiej zaraźliwości wirusa, niemal każdego roku w sezonie od późnej jesieni do wczesnej wiosny mówi się o epidemii grypy. Zakażeniu wirusem grypy każdego roku ulega około 10% populacji na świecie, a ok. 250 tysięcy osób umiera z tego powodu. Swoimi objawami grypa może przypominać objawy przeziębienia, szczególnie we wczesnym etapie rozwoju choroby. Przeziębienie spowodowane może być jednym z około 200 typów wirusów je wywołujących. Należą do nich między innymi rynowirusy, koronawirusy oraz adenowirusy. Choroba przeziębieniowa cechuje się znacznie lżejszym przebiegiem od grypy i ustępuje samoistnie, po 7-10 dniach od rozpoczęcia objawów, a leczenie obejmuje środki zwalczające te objawy [1, 2].

Podział i budowa wirusów grypy

Wirusy grypy należą do rodziny *Orthomyxoviridae* oraz do rodzaju *Influenzavirus*. Istnieją 3 typy wirusów z rodzaju *Influenzavirus*: A, B oraz C. Wszystkie typy rodzaju *Influenzavirus* mogą wystąpić u człowieka, dla typów B i C człowiek zdaje się być głównym gospodarzem.

Wirus grypy A, którego większości typów naturalnym nosicielem są ptaki, jest zakaźny dla człowieka oraz wielu gatunków dzikich zwierząt i hodowlanych, w tym koni, świń, psów. Określany jest mianem pandemicznego wirusa grypy oraz uznawany za najbardziej problematyczny typ wirusa grypy z medycznego punktu widzenia. Wirus grypy A, z powodu dużego znaczenia epidemiologicznego i klinicznego, został najdokładniej opisany.

Typ A można podzielić na podstawie swoistości antygenowej hemaglutyniny oraz neuraminidazy. Wśród wirusów grypy typu A zidentyfikowano dotychczas 18 podtypów hemaglutyniny (H1-H18) oraz 11 podtypów neuraminidazy (N1-N11). Wy-

Update On Pharmaceuticals In Liver Failure And Regeneration: From Hepatotoxicity To Hepatoprotective Potential Of Drugs

Farmaceutyki w dysfunkcji i regeneracji wątroby, aktualizacja: od hepatotoksyczności do właściwości chroniących wątrobę

prof. Irina Danilova¹, Hanna Kalota², prof. Musa T Abidov³

¹ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the RAS, Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

² City Clinic, Warszawa

³ Institute of Immunopatolology and Preventive Medicine, Lublana, Slovenia

Słowa kluczowe: marskość wątroby, uszkodzenie wątroby wywołane lekami (DILI), niewydolność wątroby, regeneracja wątroby, przywrócenie funkcji wątroby, częściowa hepatektomia (PH), leki hepatotoksyczne, fitozwiązki hepato-ochronne

Streszczenie

Wątrobowe działania niepożądane obecnie dostępnych leków nie należą do wyjątkowo spotykanych. Ryzyko uszkodzenia wątroby wywołanego lekami (DILI) wzrasta w różnych zaistniałych chorobach wątroby. W zależności od stopnia uszkodzenia wątroby i zmienionej farmakokinetyki leków zalecane są ich niższe dawki terapeutyczne. Leki opisane jako hepatotoksyczne mogą być sklasyfikowane na podstawie liczby klinicznie istotnych doniesień kazuistycznych (open access Livertox). Leki zdecydowanie hepatotoksyczne w wysokich dawkach lub przedawkowane, leki przeciwnowotworowe podawane w wysokich dawkach dożylnie, są wyszczególnione jako uszkadzające wątrobę. Należy do nich szereg antybiotyków, leków przeciwgrzybiczych, których stosowania należy unikać lub stosować ostrożnie, szczególnie w terminalnych stadiach chorób wątroby. Przeciwnie, nie istnieją leki zdecydowanie stymulujące funkcję wątroby, oferujące pełną ochronę wątroby, lub pomagające w regeneracji hepatocytów. Alternatywne terapie w chorobach wątroby polegają na stosowaniu szeregu fitozwiązków uzyskiwanych z roślin leczniczych, które przebadano dla celów leczenia chorób wątroby: dostępnych w literaturze jest około 150 fitozwiązków otrzymanych z ponad setki roślin oraz wykonano analizę struktury i funkcji dla 350 naturalnych triterpenoidów. Rozważane są zarówno nowe strategie lecznicze celem uzyskania regeneracji uszkodzonej wątroby oraz nowe cele terapeutyczne w chorobach wątroby. Jak wynika z danych uzyskanych na modelach zwierzęcych oraz z wyników leczenia pacjentów, hepato-ochronne fito związki oraz/lub półsyntetyczne i syntetyczne farmaceutyki mogą pomagać w przypadkach uszkodzenia wątroby, w zależności od biodostępności tych środków, ich potencjału przeciwpalnego oraz właściwości wyciszania funkcji makrofagów.

Key words: cirrhosis, drug-induced liver disease (DILI), liver failure, liver regeneration, liver recovery, partial hepatectomy (PH), hepatotoxic pharmaceuticals, hepatoprotective phytochemicals

Summary

Hepatic side effects of currently available drugs are not uncommon. The risk of drug-induced acute liver disease (DILI) increases with different preexisting liver diseases. Depending on the degree of liver impairment and affected pharmacokinetics of drugs, lower therapeutic doses of medications are recommended. Drugs described as hepatotoxic can be classified based on the number of clinically relevant published case reports (open access Livertox). Pharmaceuticals clearly hepatotoxic at high concentrations or with overdoses, antineoplastic agents, when given intravenously at high doses are listed as drugs implicated in liver injury. Several antibiotics and antifungals should be avoided or used with caution, particularly at the end-stage liver disease. Contrarily, no effective drugs exist that stimulate hepatic function, offer complete protection to the organ, or help to regenerate hepatic cells. Alternative treatment of liver diseases involve several phytochemicals from medicinal plants recommended in traditional medicine: available in the literature is about 150 phytoconstituents from over hundred plants which have been investigated for its use in various liver disorders and 350 natural triterpenoids analyzed for structure-function. Novel strategies are considered to achieve regeneration of injured liver, including emerging therapeutic targets for liver diseases. Existing evidence from many animal models of liver injury, as well as from the human data, indicate that hepatoprotective phytochemicals and synthetic or semi-synthetic pharmaceuticals can help in liver injury, depending on their bioavailability, anti-inflammatory potential and macrophage silencing properties.

Abbreviations:

ACLF: acute-on-chronic liver failure,
ALF: acute liver failure,
APAP: acetaminophen,
AST: aspartate aminotransferase,
ATP: adenosine triphosphate,
CAR: constitutive androstane receptor,

CLF: chronic liver failure,
DILI: drug-induced liver injury,
DNA: deoxyribonucleic acid,
HAARTs: highly active antiretroviral therapies,
HBV: hepatitis B virus,
HCV: hepatitis C virus,
IL-interleukin,

INF: interferon,
LPCs: liver stem/progenitor cells,
LPS: lipopolysaccharide,
NALFD: non-alcoholic fatty liver disease,
NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs,
PH: partial hepatectomy,

PHLF: post-hepatectomy liver failure,
PPAR-alpha: peroxisome proliferator-activated receptor-alpha,
RAGE: receptor for advanced glycation end products,
RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Method,
TGF-beta: transforming growth factor-beta,
TNF-alpha: tumor necrosis factor-alpha.