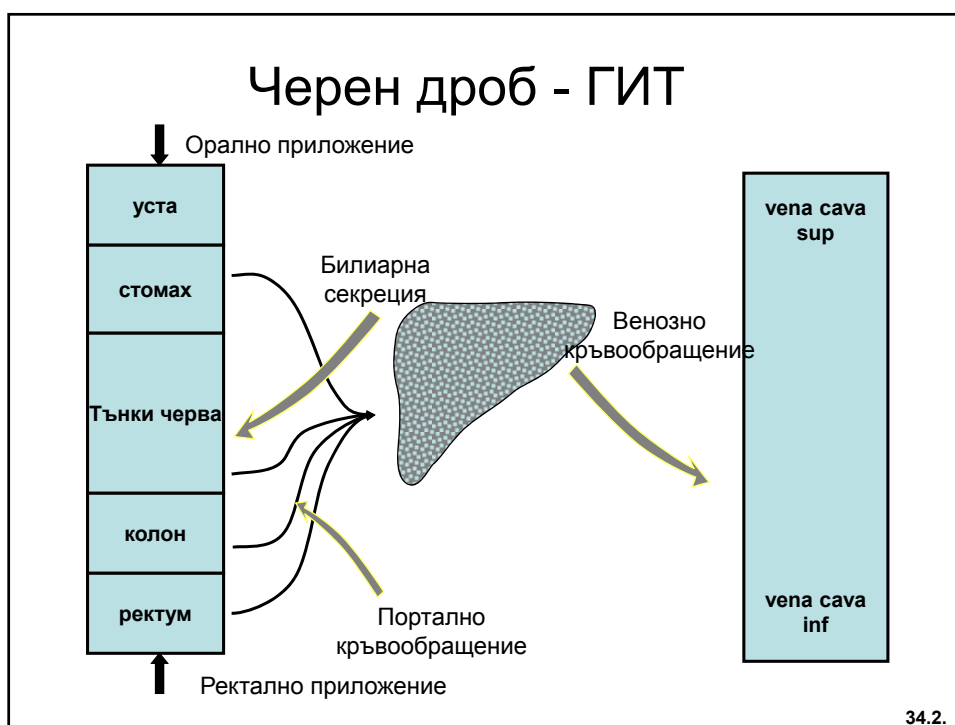


34. Медикаментозни увреждания на ГИТ и черния дроб

Доц. д-р М. Мичева дм

34.1.



Черен дроб – функции

Хепатотоксичност (причина/мишена)

- **Храносмилателна**
- **Основна обмяна**
 - участва в междинната обмяна на веществата
 - белтъчна (синтез на белтъци, вкл. участващи и в кръвосъсирването)
 - въглехидратна (участва в поддържането на постоянното кръвно-захарно ниво, глюконеогенезата),
 - мастна (процеси на β -окисление, превръщане на масти в гликоген и в холестерол, разграждане и инактивиране на стероидни хормони)
 - витаминна (вит. А от провитамин, депо на вит. В2, В12, С, D и др.)
 - минерална (участва в регулацията на водна и солева обмяна), вкл. синтез на ендогенен холестерол),
 - депо на тежки метали, желязо, мед, кобалт.

34.3.

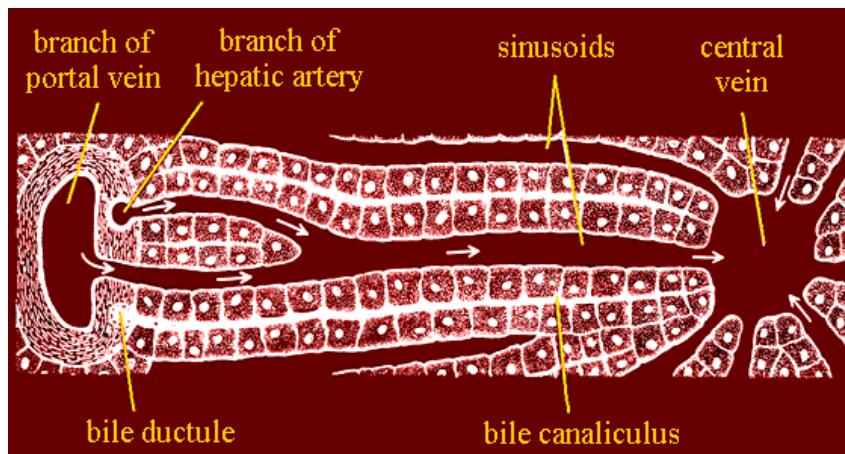
Черен дроб – функции

Хепатотоксичност (причина/мишена)

- **Биотрансформация (биоактивация)**
- **Образуване на жлъчка / билиарна екскреция**
- **Протеинен синтез (транспортери)**
- **Резервоарна (депо на кръв), терморегулаторна и др.**

34.4.

Кръвен и жлъчен поток в черния дроб



34.5.

Биотрансформация и токсичност

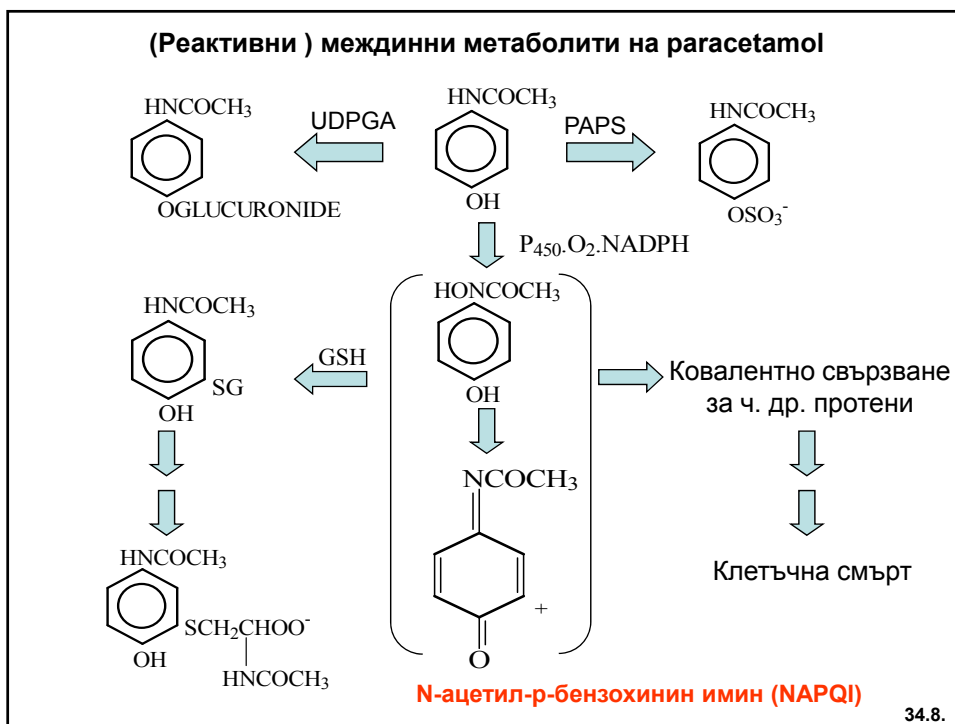
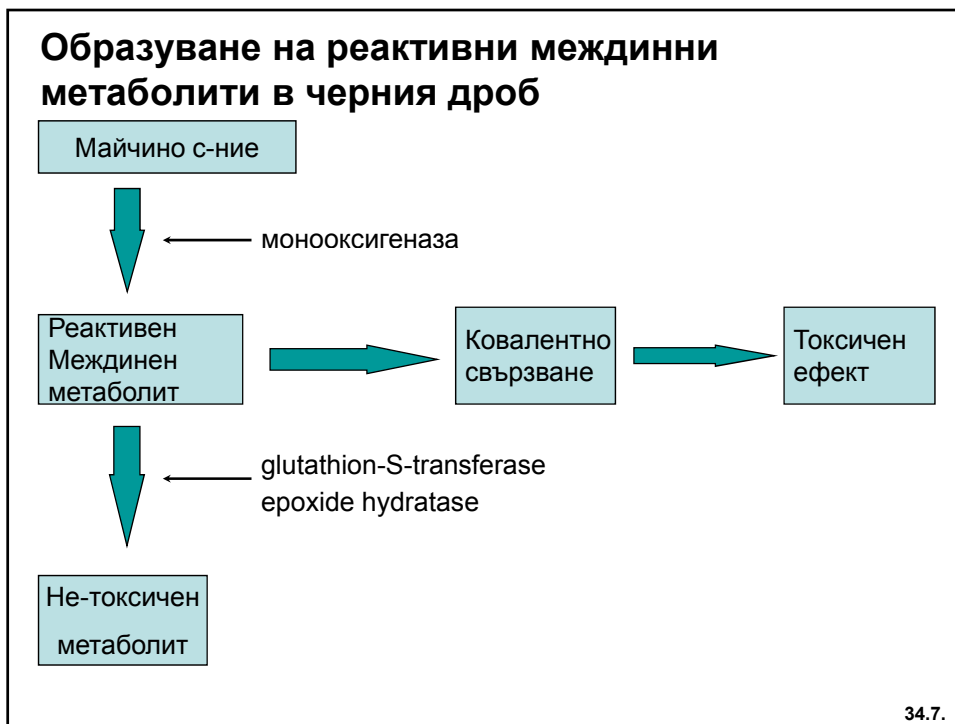
Потенциране на токсичността чрез:

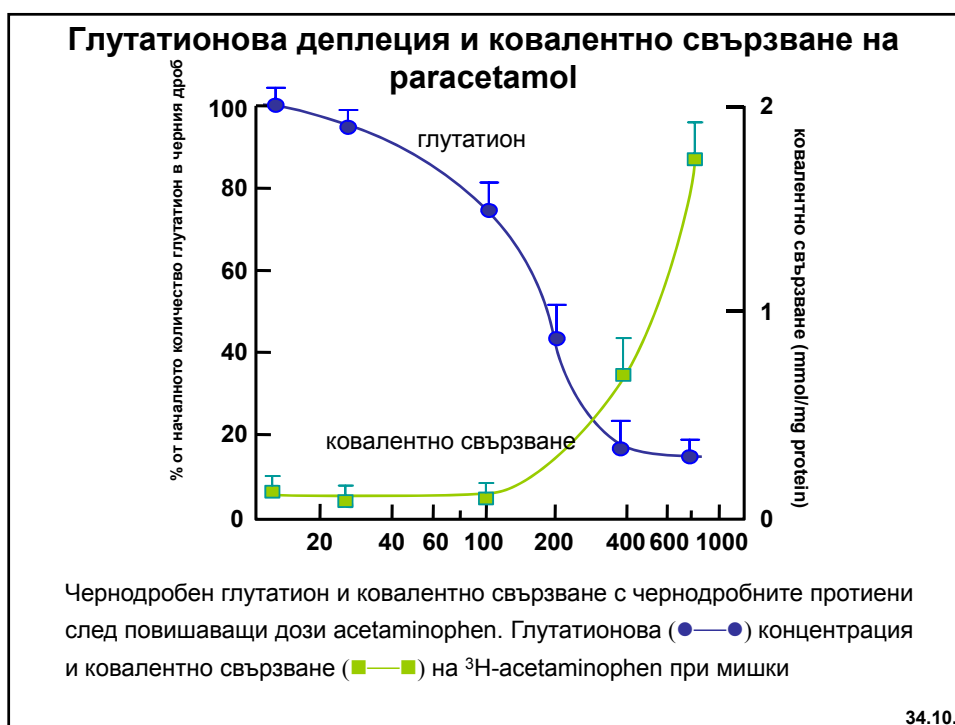
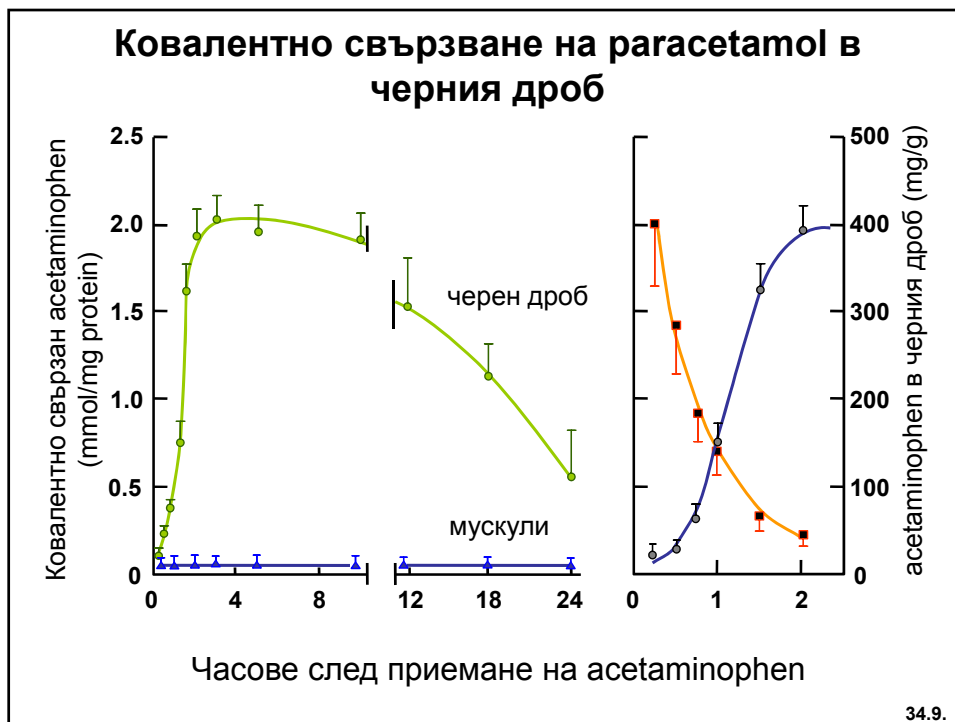
1. Индуциране на ЛМЕС
2. Блокиране пътица на детоксикация
3. Изчерпване на уловители на токсични метаболити (GSH)

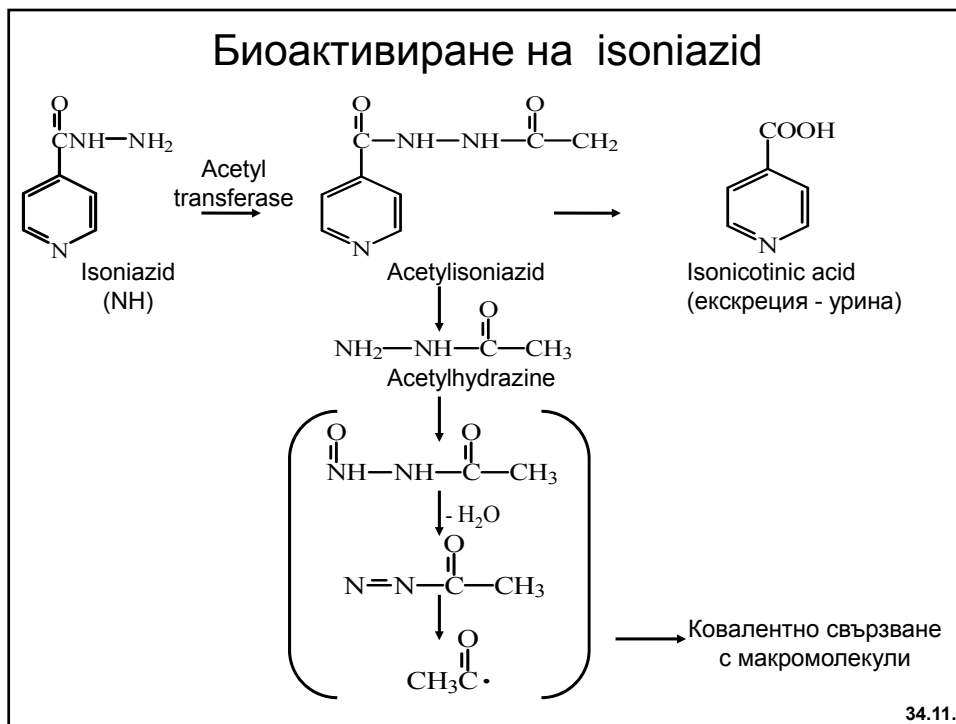
Намаляване на токсичността чрез:

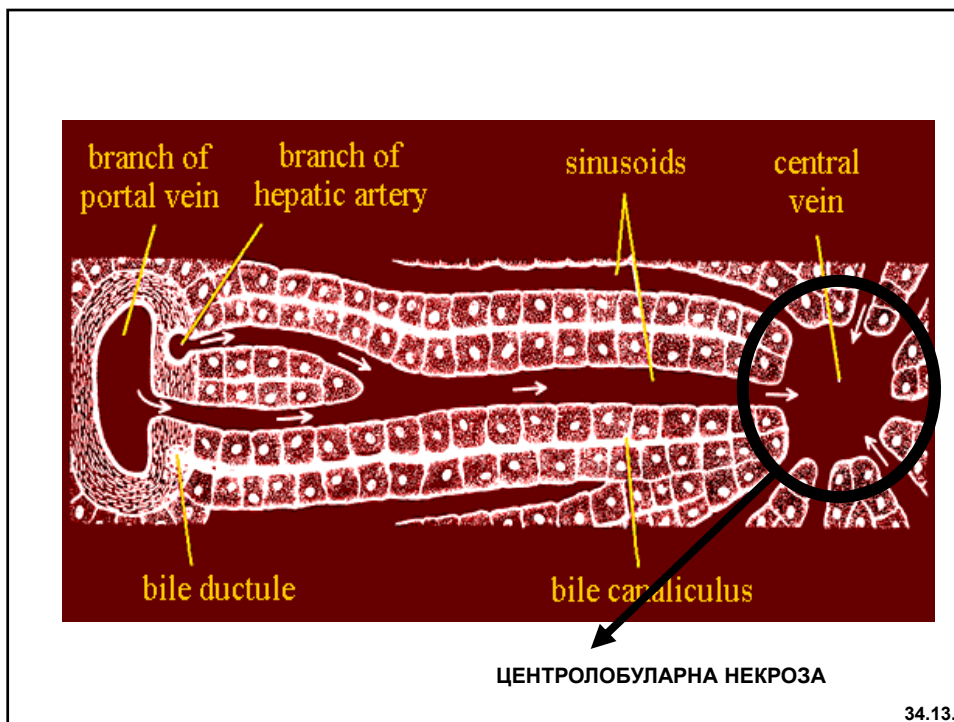
1. Инхибиране на токсифициращи ензими (P-450)
2. Прилагане на уловители на токсични метаболити

34.6.







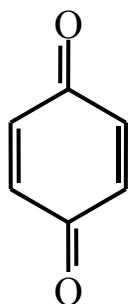


Електрофили – причина за токсичност

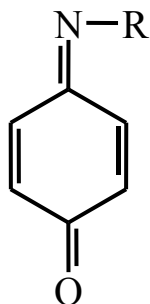
- Съединения, съдържащи двойна връзка (алдехиди, алкени, хинонимини и др.)
- Епоксиди
- Alkyl sulfates
- Aryl carbonium ions
- Benzylic carbonium ions and nitrenium ions
- Alkyl carbonium ions

34.14.

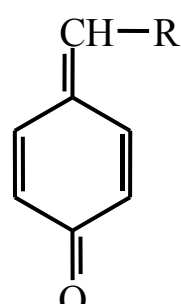
Молекули, участващи в редокс процеси



quinone



quinone imine



quinone methide

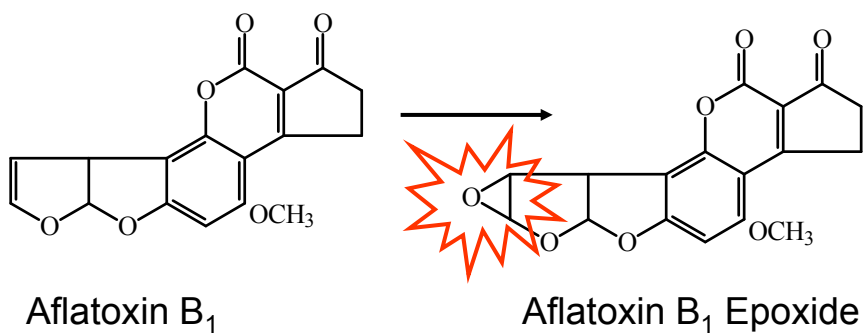
34.15.

Нуклеофилни места в макромолекулите, прицелни места за електрофили

- Тиолови групи в протеини и в GSH
- Серни атоми в метионинови остатъци
- Първични (arginine и lysine) и вторични (histidine) аминокислотни групи
- Амино групи в пуринови бази (DNA, RNA)
- Кислородни атоми в пурини и пирамидини

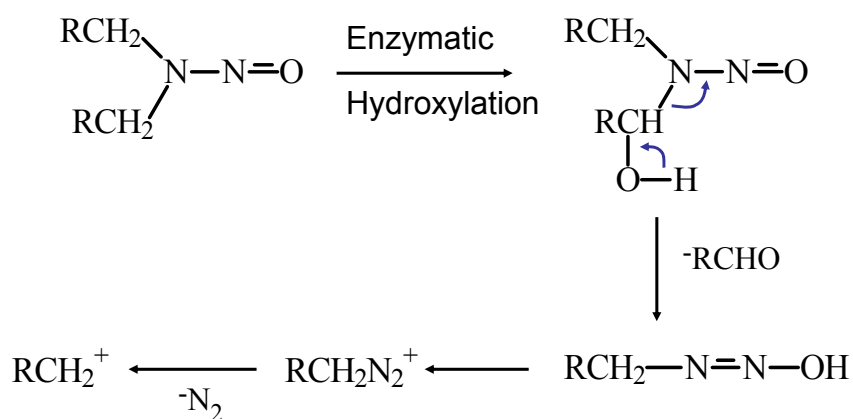
34.16.

Реактивни междинни метаболити на aflatoxin



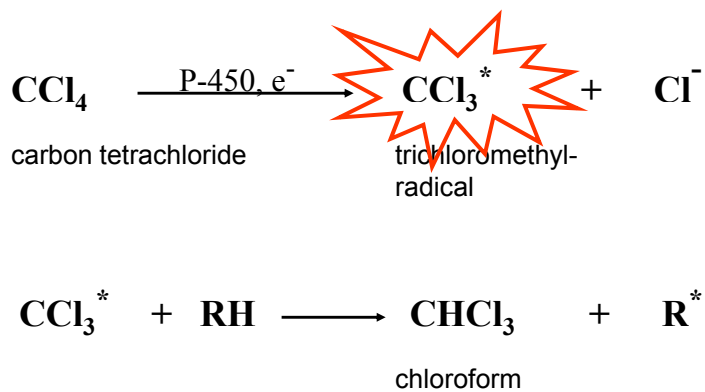
34.17.

Метаболитно активиране на нитрозамините чрез α -хидроксилиране



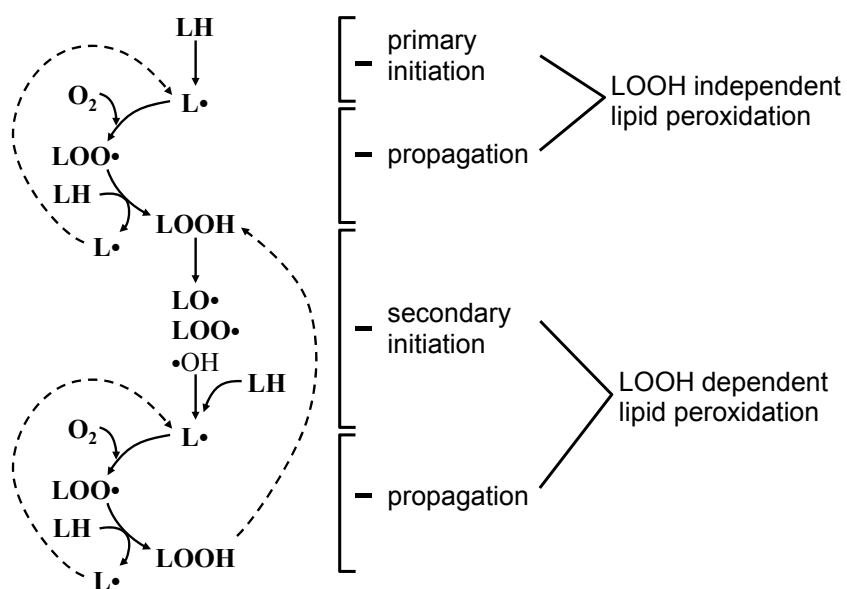
34.18.

Образуване на свободни радикали



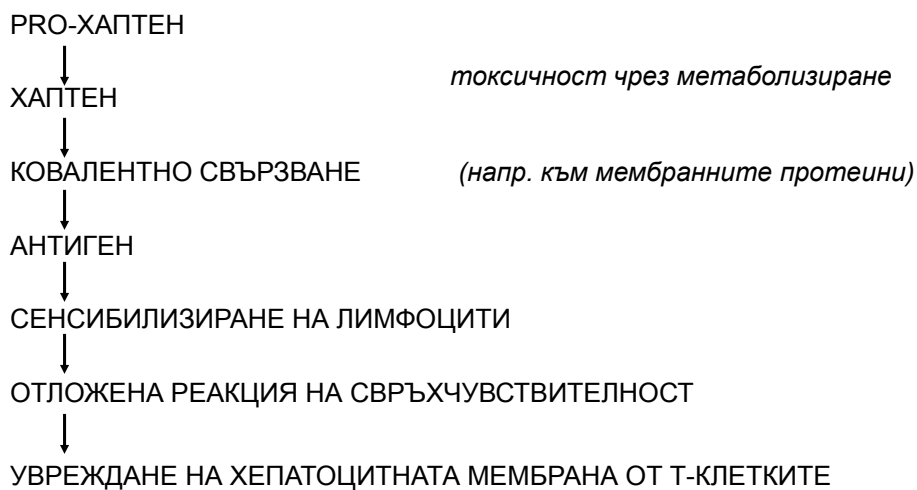
34.19.

Процес на прекисно окисление на липидите



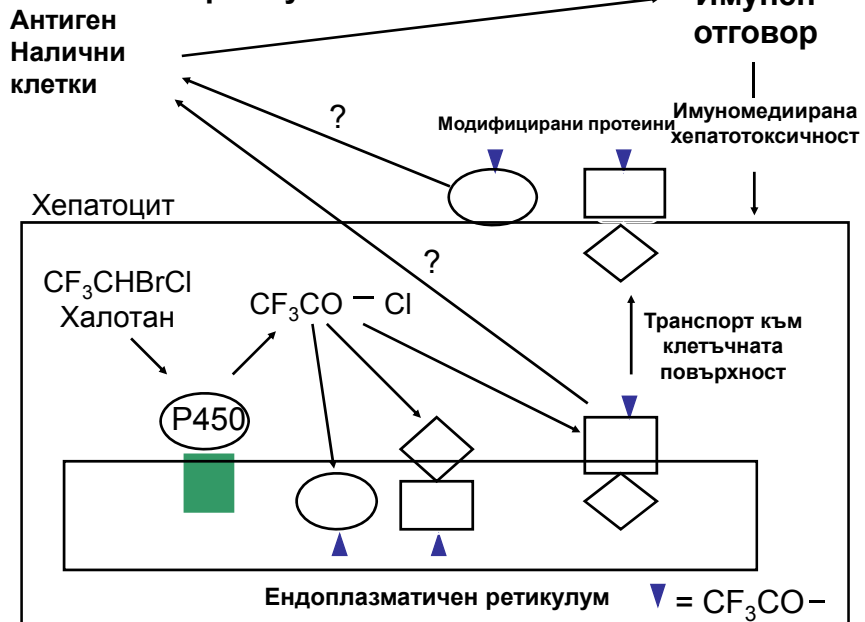
34.20.

Механизъм на свръхчувствителност

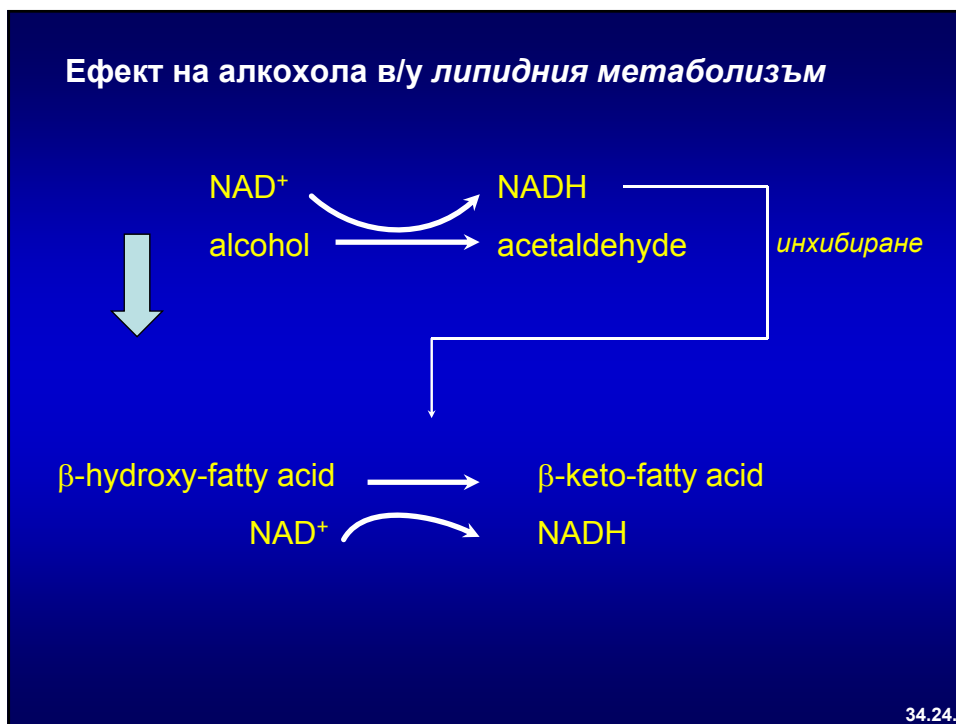
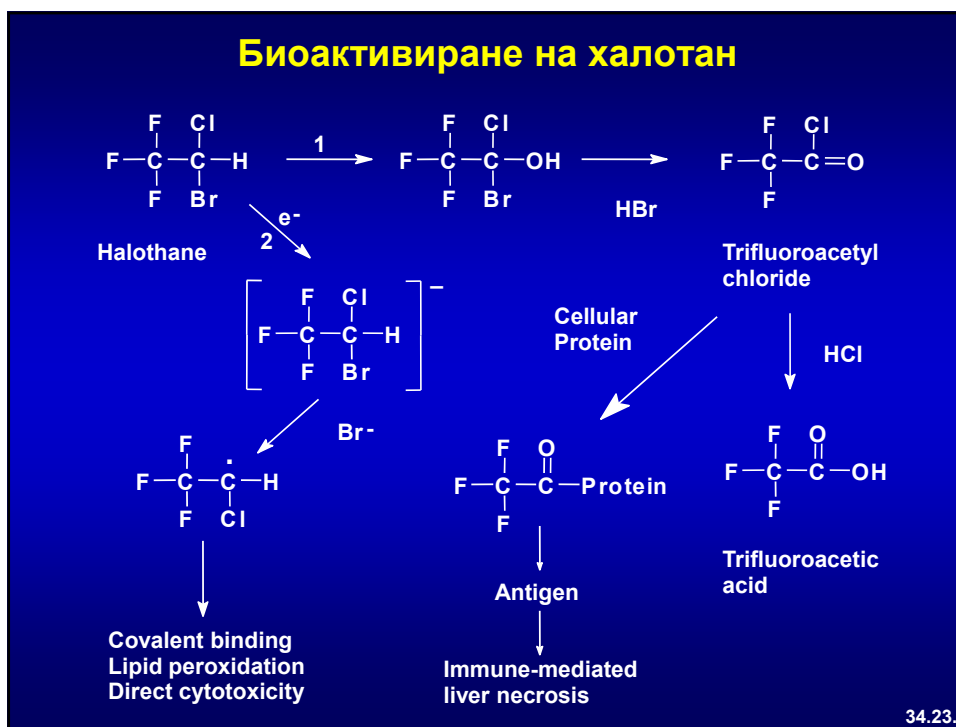


34.21.

Халотанова свръхчувствителност



34.22.



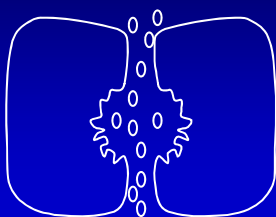
Вероятни причини за стеатоза

- Натрупване на мастни к-ни
- Повлияване на триглицеридния цикъл
- Повишен синтез на мастни к-ни/естерификация
- Намалено окисление на мастни к-ни
- Намален синтез на апопротеини
- Намален синтез /секреция VLDL

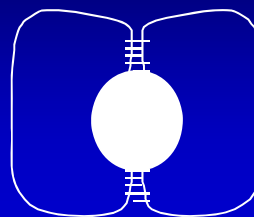
34.25.

Възможни причини за холестаза

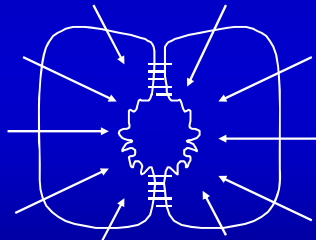
Повишена пропускливост



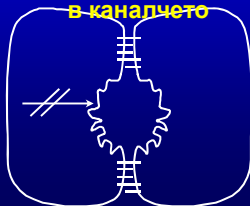
Намален контрактилитет на каналчетата



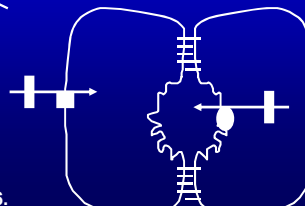
Токсична концентрация



Намалено навлизане в каналчето



Увредени транспортери



34.26.

Увреждане на черния дроб

Видове:

- некроза
- кумулиране на масти (стеатоза)
- цироза
- холестаза
- карциногенеза

34.27.

Тип чернодробно увреждане	Лекарства
1. Увреждане на чернодробната функция -Индукция на микрозомалните ензими; -Хипербилирубинемия	Фенитоин, варфарин; Новобиоцин, рифампицин
2. Остра хепатоцитна некроза -огнищна некроза; -зонална некроза; -масивна некроза	Изониазид, клоксацилин, халотан; Метилдопа, Парацетамол, халотан, фосфор Халотан, валпроена киселина, НСПВ;
3. Масен черен дроб	Тетрациклин, валпроена киселина, НСПВ, кортикостероиди, амиодарон
4. Грануломатозна промяна	Хидралазин, алопуринол, карбамазепин
5. Остър холестатичен тип -без хепатит; -със хепатит; -със засягане на жлъчните пътища;	Орални контрацептиви, анаболни андрогени хлорпромазин, еритромицин, флуоксацилин, хлорпромазин, хлорпромазин,
6. Холестатичен тип -синдром на Vanish; -склерозиращ холангит	Артериално приложен 5- флуородеоксиуридин Алфаметилдопа, нитрофурантоин, дантролен;
7. Хронично паренхимно увреждане -хроничен активен хепатит -фиброза и некроза	Метотрексат, хипервитаминоза А Орални контрацептиви, анаболни андрогени;
8. Васкуларни промени	Винилхлорид, хипервитаминоза А, азатиоприм, 6- тиогуанин, алкалоиди, актиномицин Д
9. Тумори	Орални контрацептиви, андрогени, арсен, винилхлорид, ториев диоксид

Основни чернодробни биохимични параметри

- **ALAT (GPT) – специфичен чернодробен показател**
- **ASAT (GOT)**
- **GGT – холостатичен лабораторен показател**
- **Алкална фосфатаза (AF) – холостаза, токсичен хепатит**
- **Лактатдехидрогеназа**
- **Билирубин**

Тестове за биотрансформационен капацитет

- **антипиринов, кофеинов, лидокаинов и др. – приоритет на специализирани клиници**

34.29.

Медикаментозни увреждания на ГИТ

- **Хранопровод**
- цитостатици, антибиотици (кандидоза от устната кухина надолу), холинолитици (дистония, дискенезии)
- **Стомах**
Улцерогенност до перфорация - кортикостероиди, ацетизал, АСТН, хормонални препарати (естрогенни, тиреоидни, хипофизни), хипотензивни, антикоагуланти, цитостатици
- **Интестинум**
- сулфонамиди, антибиотици, цитостатици, антикоагуланти, туберкулостатици, лаксативи
- **Панкреас**
- антибиотици (тетрациклин), сулфонамиди, антикоагуланти, валпроати, циметидин, алкохол

34.30.