

Лекарственные поражения печени

К.м.н. А.О. Буеверов
ММА имени И.М. Сеченова

По данным американских исследователей, побочные эффекты лекарственных препаратов выступают в роли причинного фактора желтухи у 2–5% госпитализированных больных, 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Спектр гепатотоксического действия лекарств характеризуется значительной широтой: от субклинических форм, которые могут подвергаться спонтанной редукции даже в случае продолжения приема препарата, до фульминантного гепатита, требующего выполнения экстренной трансплантации печени. В последние годы значение лекарственных поражений печени существенно возросло, что связано с либерализацией доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества безрецептурных средств, часто сопровождающегося агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации о возможном побочном действии.

Раннее установление этиологического фактора лекарственного поражения печени представляет особую важность ввиду высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата.

Патогенез

К препаратам с облигатным, то есть дозозависимым и воспроизводимым на лабораторных животных гепатотоксическим действием с полным основанием можно отнести только парацетамол. Все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых лиц вследствие развития идиосинкратических реакций. В таблице 1 приведены патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема конкретных препаратов.

Патология	Препараты
Острые поражения	
Острый гепатит	Дапсон, дисульфирам, изониазид, индометацин, фенитоин, сульфаниламиды
Фульминантная печеночная недостаточность	Парацетамол, фиалуридин, кетоконазол, флуконазол, галотан, изониазид, метилдофа, никотиновая кислота, нитрофурантоин, пропилиурацил, вальпроевая кислота, флутамид
Внутрипеченочный холестаз	Амитриптилин, ампициллин, карбамазепин, аминазин, циметидин, ранитидин, каллоприл, эстрогены, триметоприм–сульфометоксазол, тиабендазол, толбутамид
Смешанные (воспалительно–холестатические)	Карбимазол, хлорпропамид, диклосациллин, метимазол, диклофенак, напроксен, фенилбутазон, сулиндак, фенитоин, тиоридазин
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, дапсон, диазепам, дилтиазем, гидралазин, пенициллин, фенилбутазон, фенитоин, хинодин, прокаинамид, сульфаниламиды
Макровезикулярный стеатоз	Глюкокортикоиды, L–аспарагиназа, метотрексат, миноциклин, нифедипин, полное парентеральное питание
Микровезикулярный стеатоз	Амиодарон, ацетилсалициловая кислота, азидотимидин, диданозин, фиалуридин, пироксикам, тетрациклины, толметин, вальпроевая кислота
Синдром Бадда–Киари	Эстрогены
Ишемический гепатит	Никотиновая кислота, метилendioксиамфетамин
Хронические поражения	
Хронический гепатит	Метилдофа, изониазид, нитрофурантоин
Стеатогепатит	Амиодарон, диэтилstilбэстрол, полное парентеральное питание
Фиброз/цирроз	Метилдофа, изониазид, метотрексат
Пелиоз	Анаболические и андрогенные стероиды, азатиоприн, гидросимочевина, оральные контрацептивы, тамоксифен
Фосфолипидоз	Амиодарон, пергексилен, дилтиазем, нифедипин
Деструктивный холангит	Аминазин, галоперидол, прохлорперазин
Склерозирующий холангит	Флоксуридин
Веноокклюзионная болезнь	Азатиоприн, бусульфам, циклофосфамид, даунорубин, тиогуанин, алкалоиды пирролизидина
Опухоли	
Фокальная нодулярная гиперплазия	Эстрогены, оральные контрацептивы
Аденома	Эстрогены, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Анаболические и андрогенные стероиды
Холангиокарцинома	Торотраст
Гепатобластома	Эстрогены
Ангиосаркома	Мышьяк, винилхлорид, торотраст

Печень принимает на себя основной удар в первую очередь при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа». Захват большинства ксенобиотиков осуществляется неспецифическим путем посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов. Обратная диффузия, как правило, затруднена ввиду связывания вещества со специфическими внутриклеточными белками. Последние, в свою очередь, осуществляют его перенос в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы метаболизма, и в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь. Патогенетические механизмы гепатотоксического действия лекарств представлены в таблице 2.

Таблица 2. Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени
Переокисление липидов
Денатурация белков
Истощение запасов АТФ
Нарушение функции митохондрий
Образование свободных радикалов
Образование гаптенов
Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами
Блокада транспортной РНК
Связывание с мембранными рецепторами
Нарушение гомеостаза кальция
Разрушение клеточного цитоскелета

Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся на две фазы. **Фаза 1** включает совокупность опосредованных цитохромами Р450 преимущественно окислительных реакций, приводящих к образованию активных промежуточных метаболитов, некоторые из которых обладают гепатотоксическими свойствами. Семейство цитохромов Р450 – это группа изоферментов с доминантной локализацией в эндоплазматическом ретикулуме, осуществляющих реакции гидроксилирования, деалкилирования и

дегидрогенирования. В **фазе 2** происходит конъюгация упомянутых метаболитов с глутатионом, сульфатом или глюкуроном с формированием нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или желчь.

Примером образования токсического продукта метаболизма в фазе 1 служит синтез из парацетамола под воздействием цитохрома Р450 2Е1 N-ацетил-пара-бензохинонимина (NAPQI), истощающего запасы

Таблица 3. Факторы, влияющие на развитие лекарственных поражений печени
Возраст
Пол
Трофологический статус
Беременность
Доза и длительность приема препарата
Лекарственные взаимодействия
Индукция ферментов
Полиморфизм ферментов
Фоновое заболевание печени
Фоновое системное заболевание
Функция почек

клеточного глутатиона и нарушающего окислительное фосфорилирование в митохондриях. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, активность указанного цитохрома повышена, что ведет к ускоренному метаболизму парацетамола и возрастанию риска поражения печени не только при передозировке препарата, но и приеме его в терапевтических дозах.

Индивидуальные особенности проявления гепатотоксического действия зависят от наличия сопутствующих факторов, суммированных в таблице 3.

Общие принципы диагностики

Первый шаг к установлению диагноза лекарственного поражения печени – тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема. Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других форм патологии печени требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо иметь в виду возможность наложения действия лекарства на предсуществующее заболевание печени. В связи с тем, что под воздействием лекарств чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, определенную помощь в дифференциальной диагностике с вирусными гепатитами может оказать доминирующее повышение таких ферментов, как АСТ, g-глутамилтранспептидаза и лактатдегидрогеназа, хотя этот признак нельзя считать патогномичным.

Специфические гистологические изменения лекарственных поражений печени также отсутствуют. Наиболее типичные из них включают ганулемы, значительную примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкую зону демаркации между участком некроза и непораженной паренхимы и

диспропорционально выраженные патологические изменения по сравнению с удовлетворительным общим состоянием больного и нерезким изменением результатов печеночных тестов.

Гепатотоксичность отдельных препаратов

Парацетамол. Токсическая доза переменна – в среднем 10–20 г, для злоупотребляющих алкоголем лиц – 5–10 г. При приеме более 15 г у 80% развивается тяжелое поражение печени, патогенез которого освещен выше. После приема токсической дозы препарата появляются гастроинтестинальные симптомы острого отравления – тошнота, рвота, анорексия, нередко в сочетании с болью в правом подреберье, которые самопроизвольно исчезают через 0,5–24 часа. Средняя продолжительность «светлого промежутка» в среднем 2 суток, после чего манифестируют признаки гепатита, при этом подъем трансаминаз может достигать 500–кратного уровня. У 30% развивается ФПН, у 20% – некроз дистальных почечных канальцев. Возможно также токсическое поражение миокарда.

В случае выздоровления в течение 5–10 дней клинико–лабораторная симптоматика редуцирует без остаточных изменений. Снижение рН < 7,3, удлинение протромбинового времени > 6,5 с, повышение сывороточного креатинина > 3,4 мг/дл или прогрессирование печеночной энцефалопатии до 3–4 стадии указывают на плохой прогноз и служат показанием к трансплантации печени. В остальных случаях лечение заключается в максимально быстром введении специфического антидота – *N*-ацетилцистеина в дозе 140 мг/кг перорально с последующим переходом на 70 мг/кг каждые 4 часа.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на то, что НПВП редко выступают в роли этиологического фактора гепатотоксических реакций, широчайшая их распространенность на фармацевтическом рынке обуславливает достаточно значительное количество случаев НПВП–гепатопатии. Практически любой препарат из рассматриваемой группы может явиться причиной поражения печени.

Диклофенак обычно вызывает смешанный цитолитически–холестатический гепатит в большинстве случаев в течение первых трех месяцев лечения, в связи с чем специалисты американской Food and Drug Administration рекомендуют исследование печеночных ферментов по истечении 2–3 месяцев после начала терапии. Сулиндак служит причиной 25% случаев НПВП–гепатопатии, имеющей черты холестатического или цитолитически–холестатического гепатита. Ацетилсалициловая кислота при назначении в достаточно высоких дозах может вызывать умеренный цитолиз или формирование микровезикулярного стеатоза.

Антибактериальные препараты. Изониазид вызывает цитолитическую желтуху у 1% больных (более чем у 2% старше 50 лет) и подъем трансаминаз не менее чем в 3 раза у 10–20%; продолжение приема препарата может приводить к развитию ФПН. Карбенициллин, оксациллин, амоксициллин/клавуланат могут служить причиной внутрипеченочного холестаза, в то время как для гепатотоксического действия пенициллина более характерно преобладание цитолиза. Эритромицин и триметоприм–сульфаметоксазол в некоторых случаях приводят к тяжелому холестатическому гепатиту, медленно разрешающемуся после отмены препарата.

Эстрогены, в том числе входящие в состав оральных контрацептивов, нередко выступают в роли причины развития изолированного биохимического синдрома холестаза, существенно реже манифестирующего клинически. Другие заболевания печени, ассоциированные с приемом эстрогенов, включают синдром Бадда–Киари, аденому, фокальную нодулярную гиперплазию и гепатоцеллюлярную карциному. Для двух последних нозологических форм причинно–следственные отношения четко не установлены.

Никотиновая кислота. Выраженность поражения печени варьирует в широких пределах: от бессимптомного подъема трансаминаз до ФПН. Гепатотоксическое действие проявляется, как правило, при приеме более 3 г в сутки. Имеются сведения о развитии тяжелого поражения печени на фоне приема пролонгированной формы никотиновой кислоты у больных, ранее получавших лечение обычными формами препарата.

Галотан. Гепатотоксические реакции крайне редки (1:10000), однако имеют важное клиническое значение, так как нередко протекают в форме ФПН с летальностью, достигающей без трансплантации печени 90%. Поражение печени обычно развивается в период до 2 недель после операции. К факторам риска относятся предшествующие признаки поражения печени на фоне галотанового наркоза, а также ожирение, женский пол, пожилой возраст.

Фитопрепараты. Многие вещества растительного происхождения, входящие в состав пищевых добавок и препаратов восточной медицины, могут в ряде случаев оказывать гепатотоксическое действие. Ввиду того, что эти вещества не рассматриваются в качестве лекарств, статистический контроль их побочных эффектов существенно затруднен. Достоверно установлено, что употребление алкалоидов пирролизидина, входящих в состав некоторых сортов чая, может приводить к развитию веноокклюзионной болезни.

Подходы к лечению

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность проведения точной дифференциальной диагностики. Задача врача существенно осложняется при развитии ФПН, при которой нередко возникают экстренные показания к трансплантации печени. Необходимость трансплантации при ФПН «парацетамоловой» этиологии определяется:

- удлинением протромбинового времени $>6,5$ с или двумя из четырех следующих показателей:
- возраст <10 или >40 лет
- длительность желтухи до развития энцефалопатии >7 дней
- протромбиновое время $>3,5$ с
- сывороточный билирубин $>17,6$ мг%

Летальность при ФПН прямо пропорциональна времени задержки обращения в трансплантационный центр. Вместе с тем своевременно произведенная трансплантация обеспечивает выживаемость больных на уровне 70–80%. Возможность N–ацетилцистеина – существует на сегодняшний день только в случае парацетамоловой интоксикации. Схема назначения N–ацетилцистеина приведена выше.

Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируются или по крайней мере останавливаются в развитии, и их прогрессирование диктует необходимость проведения тщательного дополнительного обследования с целью исключения других этиологических факторов. Учитывая важную роль перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе лекарственного гепатита, представляется целесообразным назначение препаратов из группы гепатопротекторов группы эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), к которым относится *Эссливер Форте*. Эссенциале Н содержит только субстанцию ЭФЛ высокой степени очистки и тем самым высокоспецифично стимулирует регенеративные и репаративные процессы в печеночной ткани.

Эссливер Форте, кроме субстанции эссенциальных фосфолипидов, содержит лечебные дозы витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, токоферол и никотинамид), что обеспечивает препарату более широкий спектр терапевтических свойств. Действие ЭФЛ направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно–регенерационных процессов в печени.

Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие Эссливера Форте достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции липидного бислоя мембран. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, предотвращают параллельное расположение ЭФЛ в мембране, в результате чего уменьшается плотность фосфолипидных структур, нормализуется проницаемость.

Гепатозащитное действие препарата основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, которые рассматриваются, как один из ведущих патогенетических механизмов поражений печени. Таким образом, использование Эссливера Форте позволяет ускорить восстановление нормальной гистологической структуры печени.

Эссенциальные фосфолипиды – *Эссливер Форте* (торговое название)

Литература:

1. Schiano TD, Black M. Drug-induced and toxic liver disease. In: Friedman LS, Keefe EB, Maddrey WC (ed.). *Handbook of Liver Disease*. Churchill Livingstone 1998: 103–23.
2. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 862–72.
3. Zimmerman HJ. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767–73.
4. Friis H, Andreasen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 1992; 232: 133–8.
5. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology* 1995; 22: 820–7.
6. DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24: 787–810.
7. Fry SW, Seeff LB. Hepatotoxicity of analgetics and anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24: 875–905.
8. Westphal JF, Vetler D, Brogard JM. Hepatic side-effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 387–401.