

УДК: 616.36:615.065

Лекарственные поражения печени

И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Кафедра терапии и семейной медицины ФПО.

Ключевые слова: печень, лекарственные препараты, гепатотоксическое действие, клинические формы, диагностика, лечение.

В последние годы во всем мире участились случаи регистрации побочного действия лекарственных препаратов, что во многом обусловлено увеличением объема безрецептурных продаж медикаментов, а также широким распространением препаратов-генериков, не всегда обладающих достаточным качеством, в сравнении с оригинальными препаратами. К одним из наиболее распространенных побочных эффектов лекарственных препаратов является гепатотоксическое действие, что связано с физиологической ролью печени по элиминации токсических эндогенных и экзогенных веществ. Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций организма, связанных с применением лекарственных препаратов.

Известно, что после оказания фармакологического эффекта лекарственный препарат подвергается ряду химических превраще-

ний, которые позволяют приостановить действие препарата и облегчить его выведение, и основную роль в этих процессах играет печень. Существует два последовательных пути метаболизма лекарственных препаратов в печени: метаболическая трансформация, под которой подразумевают гидроксилирование или окисление лекарственного вещества под влиянием различных ферментных систем, содержащихся в гладком эндоплазматическом ретикулуме (оксигеназы, цитохром С-редуктазы, цитохром Р450 и др), и конъюгация – соединение со специфическими эндогенными молекулами (глюкуроновая кислота, глутатиона и др). В результате этих реакций происходит образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые затем выводятся из печени в кровь или в желчь. Скорость биохимических превращений медикаментов в печени зависит от многих факторов, в том числе от активности фермен-

тов, участвующих в этих процессах (т.е. от функционального состояния гепатоцитов), от скорости печеночного кровотока и индивидуальных фармакокинетических свойств препарата (растворимость, прочность связывания с белками плазмы крови и др). Многие лекарственные препараты способны индуцировать активность микросомальных ферментов печени, что приводит к более активному образованию токсичных метаболитов других медикаментов или химических веществ. Подобными свойствами обладают барбитураты, этиловый спирт, пероральные сахароснижающие средства, антиконвульсанты, рифампицин и др. При снижении печеночного кровотока, причинами которого могут быть цирроз печени, сердечная недостаточность, прием β -адреноблокаторов, имеет место замедление метаболизма и элиминации лекарственных препаратов, что может вызвать интоксикацию (например, при приеме сердечных

Схема 1



гликозидов). Снижение белок-синтезирующей функции печени (при циррозе печени) сопровождается уменьшением связывания лекарственных веществ с белками плазмы крови, что ведет к увеличению доли свободной фракции препарата и повышению риска интоксикации.

Следует иметь в виду, что лекарственные поражения печени возникают чаще при пероральном приеме лекарств, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа».

Известны два основных патогенетических варианта лекарственного поражения печени: 1. прямые токсические реакции и 2. реакции идиосинкразии. К препаратам, обладающим прямым облигатным (то есть дозозависимым и воспроизводимым на лабораторных животных) гепатотоксическим действием с полным основанием можно отнести только парацетамол. Большинство других лекарственных средств проявляют повреждающие свойства лишь у небольшого числа пациентов вследствие развития реакций идиосинкразии. Парацетамол оказывает прямое повреждающее действие на печень посредством образования ковалентных связей с клеточными макромолекулами (перекисью водорода, перекисны-

ми соединениями липидов или гидроксильными радикалами), что, в свою очередь, приводит к нарушению целостности клеточных мембран и инактивации важнейших ферментных систем (схема 1).

Что касается идиосинкратических реакций, то они, как правило, развиваются независимо от дозы препарата и не воспроизводятся у животных. Клинические проявления реакций этого типа достаточно неспецифичны и зачастую включают классические симптомы гиперчувствительности — сыпь, лихорадку, эозинофилию.

В ряде случаев при метаболических превращениях препарата образуются токсичные соединения, превосходящие сам препарат по выраженности гепатотропного действия. Примером такого явления служит образование токсичного 2Е1 N—ацетил—пара—бензохинонимина (NAPQI) в ходе метаболизма парацетамола под действием цитохрома Р450. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, характерно ускорение активности цитохрома Р450, что ведет к усиленному образованию 2Е1 N—ацетил—пара—бензохинонимина даже при приеме средних терапевтических доз парацетамола (схема 2).

У больных, не злоупотребляющих алкоголем, парацетамол ге-

патотоксичен в дозе > 7,5 г. Смертельный исход возможен после приема > 140 мг/кг препарата (10 г для мужчины весом 70 кг).

Возможные исходы лекарственного поражения печени.

1. Воспалительно-некротические реакции

Морфологические варианты:

- ✓ некроз зоны 3
- ✓ митохондриальная цитопатия, стеатогепатит,
- ✓ острый гепатит,
- ✓ фиброз и др.

Лекарственные препараты или токсические соединения:

- ✓ четыреххлористый углерод,
- ✓ парацетамол,
- ✓ фторотан,
- ✓ натрия вальпроат,
- ✓ амиодарон,
- ✓ метилдофа,
- ✓ изониазид,
- ✓ сульфаниламиды, метотрексат.

2. Холестаз

Морфологические варианты:

- ✓ канальцевый
- ✓ паренхиматозно-канальцевый
- ✓ дуктулярный.

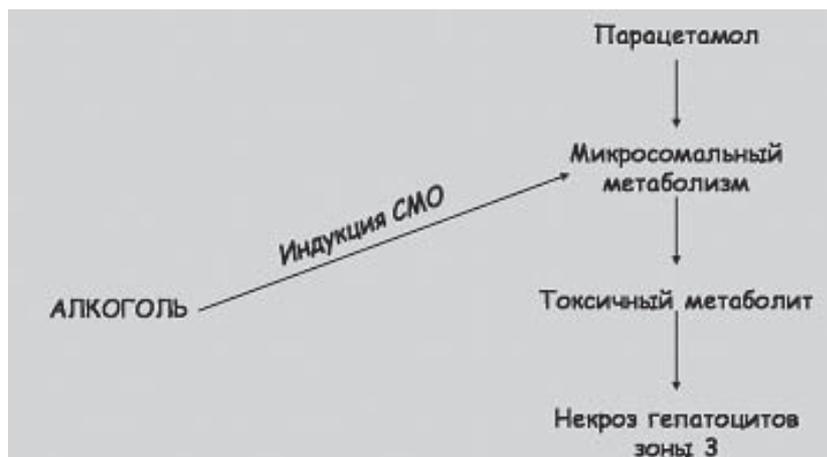
Лекарственные препараты или токсические соединения:

- ✓ половые гормоны,
- ✓ аминазин,
- ✓ эритромицин,
- ✓ нитрофураны,
- ✓ азатиоприн.

3. Сосудистые реакции

Морфологические

Схема 2

**варианты:**

- √ веноокклюзионная болезнь,
- √ обструкция печеночной и воротной вен.

Лекарственные препараты или токсические соединения:

- √ половые гормоны,
- √ цитостатики.

4. Билиарные реакции**Морфологические варианты:**

- √ склерозирующий холангит,
- √ сгущение и застой желчи в желчном пузыре.

Лекарственные препараты или токсические соединения:

- √ флоксуридин при введении в печеночную артерию (СХ),
- √ цефтриаксон (сладж желчи).

5. Неопластические реакции**Морфологические варианты:**

- √ фокальная нодулярная гиперплазия,
- √ аденома,
- √ гепатоцеллюлярная карци-

нома.

Лекарственные препараты или токсические соединения:

- √ половые гормоны,
- √ даназол.

Лекарственные поражения печени представляют собой значительную проблему для современного здравоохранения. По данным ряда эпидемиологических исследований было показано, что гепатотоксическое действие медикаментов является причиной развития желтухи в 2-5% случаев, гепатита у лиц старше 40 лет — в 40% случаев, фульминантной печеночной недостаточности — в 25%. Кроме того, спектр препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом, постоянно расширяется: в 1991 г. имелись сведения о 748 таких средствах, в 1992 г. — о 808.

Факторы, влияющие на чувствительность к препаратам с потенциально гепатотоксическим действием

Развитие лекарственных поражений печени и их выраженность определяется влиянием ряда предрасполагающих факторов, к которым относятся как индивидуальные особенности макроорга-

низма, так и фармакологические свойства лекарственного препарата. К усилению гепатотоксических эффектов приводит способность препарата кумулировать, а также взаимодействия с другими препаратами, в результате чего происходит потенцирование побочного действия лекарственной комбинации. Классическим примером подобного эффекта является вышеописанное влияние алкоголя на метаболизм парацетамола. Помимо этого, доказаны способность вальпроевой кислоты усугублять холестаза, индуцированный приемом аминазина, а также усиление гепатотоксичности изониазида под влиянием рифампицина.

Принципы диагностики

Первым и одним из наиболее важных диагностических шагов является тщательный сбор лекарственного анамнеза, т.е. полной информации о принимаемых препаратах, включая дозировку, длительность приема, сопутствующее назначение других медикаментов, прием данного медикамента в прошлом и др.

В большинстве случаев клинические формы лекарственного поражения печени развиваются в период от 5 до 90 дней после первого приема лекарственного препарата.

В связи с тем, что при лекарственных поражениях печени чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь, митохондрии, что обуславливает доминирующее повышение внутриклеточных ферментов — АСТ, γ -глутамилтранспептидазы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Патогномичным для лекарственного поражения печени является тенденция к нормализации вышеуказанных лабораторных показателей после отмены подозреваемого препарата — в течение 2 недель при гепатоцеллюлярном типе поражения, и в течение 4 недель при холестатическом или смешанном типе. Отсутствие по-

ложительной динамики биохимических показателей в более поздние сроки свидетельствует в пользу наличия сопутствующего заболевания печени или другой этиологии имеющихся нарушений. С целью исключения гепатитов другой этиологии (вирусного, алкогольного, аутоиммунного), а также других нозологических форм поражения печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит) используют соответствующие методики лабораторного и инструментального исследования.

По данным биопсии печени специфических морфологических признаков лекарственных поражений печени, как правило, не выявляется. В биоптатах печени больных обнаруживают гранулемы, воспалительные инфильтраты с преобладанием эозинофилов, участки некроза с четкой демаркационной линией. Характерным является несоответствие между тяжестью гистологической картины печени и относительно удовлетворительным общим состоянием больного, а также незначительными изменениями лабораторных данных. Биопсия печени показана в неясных случаях, когда отмена лекарства не приводит к положительной динамике состояния

пациента, либо тяжесть поражения такова, что требует применения дополнительных мер (глюкокортикоидной терапии, трансплантации печени).

Принципы лечения

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени для регрессии патологических изменений достаточно отмены лекарственного препарата, их вызвавшего. В некоторых случаях применяются специфические антидоты. Антидотом парацетамола является N-ацетилцистеин. При отравлении парацетамолом его принимают внутрь сначала в дозе 140 мг/кг, а затем через каждые 4 ч в поддерживающей дозе 70 мг/кг. Целесообразность использования энтеросорбентов остается спорной, т. к. он может уменьшить всасывание антидота.

Учитывая важную роль перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе лекарственного гепатита, представляется целесообразным назначение препаратов из группы гепатопротекторов — липоевой кислоты (Берлитион), а также препаратов растительного происхождения (Гепабене).

Липоевая кислота (Берлити-

он) представляет собой витаминоподобное вещество, участвующее в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты (в составе пируватдегидрогеназы) и α -кетокислот (в составе α -кетоглутаратдегидрогеназы), а также в регуляции углеводного и липидного обмена. Применение Берлитиона при лекарственных поражениях печени является весьма перспективным, т. к. препарат обладает не только гепатопротекторными, но и дезинтоксикационными свойствами при различных эндо- и экзотоксикозах.

Гепатопротекторы растительного происхождения (Гепабене и др.), содержащие силимарин и другие растительные алкалоиды, оказывают мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, что способствует регенерации гепатоцитов и нормализации функции печени.

При лекарственных поражениях печени, сопровождающихся синдромом холестаза, патогенетически обусловлено применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк), которая оказывает антихолестатическое действие, а также обладает цитопротективным и иммуномодулирующим эффектом.

Ураження печінки лікарськими засобами

І.Л. Кляритьська

У статті викладені сучасні дані о різноманітних формах уражень печінки лікарськими засобами, наведено головні групи лікарських засобів, які мають гепатотоксичні властивості. Вказано фактори, які підвищують ризик виникнення уражень печінки. Надані практичні рекомендації по діагностиці та лікуванню вказаних захворювань з урахуванням останніх клініко-експериментальних даних.

Drug affection of the liver.

I.L. Klyaritskaya

The review contains modern data about various clinical forms of drug affection of the liver. The list of main pharmacological agents with hepatotoxic properties as well as the factors increasing the likelihood of liver affection by drugs are given. The practical guidelines on diagnosis and treatment of these conditions have been developed in accordance with recent clinical experimental results.